

**RECOMENDACIONES DE
GeSIDA/PETHEMA SOBRE EL
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LOS LINFOMAS DE
PACIENTES INFECTADOS
POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Guía de Práctica Clínica de GeSIDA

RECOMENDACIONES DE GeSIDA/PETHEMA SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

PANEL DE EXPERTOS DE GeSIDA*

REDACTORES Y REVISORES

Pilar Miralles	Hospital General Universitario Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid.
José Tomás Navarro	ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Josep Carreras, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.
Juan Berenguer	Hospital General Universitario Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid.
José Gómez Codina	Hospital La Fé. Valencia.
Mi Kwon	Hospital General Universitario Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid.
David Serrano	Hospital General Universitario Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid.
José Luis Díez-Martín	Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Salvador Villà	Institut Català d'Oncologia. HU Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.
Rafael Rubio	Hospital 12 de Octubre. Madrid
Javier Menárguez	Hospital General Universitario Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid.
José-María Ribera Santanusana	ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Josep Carreras, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

Este documento está avalado por los grupos GESIDA (dependiente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y PETHEMA (dependiente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia)

Correspondencia: Dra. Pilar Miralles. Hospital General Universitario Gregorio Marañón/Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid. Calle Dr. 46, 28007 Madrid, España.

Tel:+34 915868591; **fax:** +34 91 5868592; **e-mail:** pilarmirallesm@gmail.com

Financiación: Red Española de Investigación en SIDA (RIS). Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) proyectos RD16/0025/0017 y RD12/0036/0029, como parte del Plan Nacional R + D + I cofinanciado por ISCIII- Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Agradecimientos: Queremos agradecer las aportaciones realizadas por la Dra. Eulalia Valencia Ortega y el Dr. Francisco Javier Rodríguez Gómez a este documento

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	9
2. LNH SISTÉMICOS	
2.1 Histopatología y clasificación	1
2.2 Diagnóstico y estudio de extensión	11
2.3 Factores relacionados con el pronóstico	12
2.4 Tratamiento	12
2.5 Recomendaciones prácticas para el tratamiento de los linfomas sistémicos en pacientes infectados por el VIH	19
2.6 Tratamientos de segunda línea	20
3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE LA QUIMIOTERAPIA	
3.1 Interacciones farmacológicas entre fármacos antirretrovirales y antitumorales	28
3.2 Toxicidades cruzadas	28
4. TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS	
4.1 Tratamiento de soporte para la lisis tumoral	32
4.2 Factores estimulantes de colonias	32
4.3 Profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el VIH	31
4.4 Profilaxis y tratamiento de las infecciones asociadas a la neutropenia	32
4.5 Vacunaciones	32

5. LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADO A INFECCIÓN POR EL VIH

5.1 Diagnóstico	35
5.2 Recomendaciones prácticas para el diagnóstico de LPSNC	37
5.3 Tratamiento del LPSNC	37
5.4 Tratamiento antirretroviral	39
5.5 Recomendaciones prácticas para el tratamiento del LPSNC	39

6. LINFOMA DE HODGKIN

6.1 Diagnóstico, estudio de extensión y factores relacionados con el pronóstico	42
6.2 Tratamiento	42

7. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

7.1 Trasplante autogénico	45
7.2 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	46
7.3 Trasplante de progenitores y erradicación del VIH	46

LISTADO DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ABVD	Adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina
Ara-C	Arabinósido de citosina
BCNU	Carmustina
BEACOPP	Bleomicina, etoposido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona
BRUKIMAB	Rituximab, metotrexato, dexametasona, ifosfamida, vincristina, etopósido, citarabina, doxorubicina y vindesina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Citomegalovirus
CODOX-M/IVAC	Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato/ifosfamida, etopósido y citarabina
CHOP	Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DH	Doble Hit
DHAP	Dexametasona, arabinósido de citosina y cisplatino
ECM	Castleman multicéntrica
EPOCH-R-DA	EPOCH-R-dosis ajustadas
EPOCH	etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y clorhidrato de doxorubicina
ERM	Espectroscopía por RM
ESHAP	Etopósido, cisplatino, metilprednisolona y citarabina
FDG	18 flúor-desoxiglucosa
FTC	Emtricitabina
G-CSF	Factor de estimulación de colonias de granulocitos
GESIDA	Grupo de Estudio del Sida
Gy	Grays

HBsAg	Antígeno de superficie del VHB
HHV-8	Virus herpes humano tipo 8
Hyper-CVAD	Ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona
ICE	Ifosfamida, etopósido y carboplatino
IL-6	Interleucina-6
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
INST	Inhibidores de la integrasa
IPI	Proyecto internacional sobre factores pronóstico
IPs	Inhibidores de la proteasa
ISRT	Áreas ganglionares afectas
IT	Administración intratecal
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
LANA-1	Antígeno nuclear 1 asociado a la latencia
LB	Linfoma de Burkitt
LBDCG	Linfoma difuso de células grandes B
LDH	Lacto deshidrogenasa
LH	Linfoma de Hodgkin
LMP1	Proteínas de membrana de latencia
LNH	Linfomas no hodgkinianos
LOE	Lesión ocupante de espacio
LPSNC	Linfoma primario del sistema nervioso central
ML	Meningosis linfomatosa
MTX-DA	Metotrexato-dosis altas
MTX	Metotrexato

PD-1/PDL-1	Programmed cell death protein 1/Programmed death-ligand 1
PET- TC	Tomografía por emisión de positrones-tomografía computadorizada
PETHEMA	Programa Español de Tratamientos en Hematología
QT	Quimioterapia
R-CHOEP	R-CHOP con etopósido
R-CHOP	Rituximab-CHOP
R-EPOCH	Rituximab-EPOCH
RC	Remisión completa
RD	Radioterapia
RM	Resonancia magnética
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de eventos
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía de emisión de fotón único
Stanford V	Doxorrubicina, mecloretamina, vincristina, vinblastina, bleomicina, etopósido y prednisona
TAF	Tenofovir alafenamida
TARc	Tratamiento antirretroviral de combinación
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TH	Triple hit
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UGT1A1	Uridinadifosfatoglucuronosiltransferasa
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHB	Virus de la hepatitis B
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
ZDV	Zidovudina

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas asociados a la infección por VIH se agrupan en tres entidades, los linfomas no hodgkinianos (LNH) sistémicos, el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) y el linfoma de Hodgkin (LH). Los LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH son con mayor frecuencia linfomas de células B de gran malignidad y algunos tipos histológicos, poco comunes, que se dan casi con exclusividad en este grupo de pacientes. El LPSNC es una variedad de LNH limitado al eje cráneoespinal que aparece en pacientes con inmunodeficiencia profunda. Tanto el LPSNC como los LNH sistémicos se consideran enfermedades definitorias de sida. Sin embargo, el LH no fue incluido en su día como enfermedad indicadora de sida por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention)(1), a pesar de que su incidencia entre personas infectadas por el VIH es muy superior a la observada en la población general.

La introducción del tratamiento antirretroviral de combinación (TARc) en 1996, cambió radicalmente la historia natural de la infección por VIH y redujo de forma drástica la incidencia de tumores como el LPSNC, que se presentan con cifras muy bajas de linfocitos T CD4+(2). Tras la introducción del TARc también disminuyeron, aunque de forma no tan acusada, linfomas que se presentan habitualmente con cifras más altas de linfocitos T CD4+, como el linfoma de Burkitt (LB) y el LH (3, 4). Además, el uso de TARc ha sido determinante en la mejoría del pronóstico de estos tumores(2, 5-8).

En este documento se actualizarán las recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por VIH publicadas en 2008 por un panel de expertos de GESIDA (Grupo de Estudio del Sida) y de PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología)(9). Como en la edición anterior, estas recomendaciones irán acompañadas de una categorización del nivel de evidencia científica siguiendo el esquema de clasificación para la práctica clínica del United States Public Health Service y la Infectious Diseases Society of America (USPHS/IDSA) (Tabla 1)

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*. 1993;269(6):729-30.
2. International Collaboration on HIV Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(22):1823-30.
3. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(16):1221-9.
4. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14):3245-55.
5. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Rubio R, Mahillo B, Tellez MJ, et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):167-73.
6. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, Teague A, Waterston A, Marvin V, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2177-83.
7. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2004;125(4):455-62.
8. Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(1):81-7. Vogel M. Epidemiology and treatment of sexually transmitted acute hepatitis C. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2:454-9.
9. Miralles P, Berenguer J, Ribera Santasusana JM, Calvo F, Diaz Mediavilla J, Diez-Martin JL, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(8):300-11.

2. LNH SISTÉMICOS

2.1. HISTOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La variedad o subtipo histológico es la variable más importante para predecir el comportamiento clínico y para establecer el pronóstico los linfomas. La clasificación de la OMS continúa siendo el estándar aceptado para la terminología y clasificación de las neoplasias linfoides. En la última edición de esta clasificación, que es una actualización de la publicada en 2008, se han introducido algunos cambios, entre los que destaca la subdivisión de los linfomas difusos de células grandes B (LBDCG) en función de su origen en centrogerminal o nocentrogerminal(10)(Anexo 1).

Los LNH asociados a la infección por el VIH son fundamentalmente de estirpe B, en particular LBDCG (73%) y menos frecuentemente LB (19%) (5). Existen variedades poco frecuentes pero muy ligadas a la infección por VIH como el linfoma plasmablastico y otras relacionadas además con el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8), como el linfoma primario de cavidades y la enfermedad de Castleman multicéntrica.

2.2. DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Los LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH ocurren por lo general en varones jóvenes con cifras de linfocitos CD4+ < 200/mm³ y es frecuente que sea la enfermedad indicativa de sida. El tumor suele estar en estadios avanzados y se acompaña con frecuencia de síntomas B y afectación extraganglionar, particularmente de la médula ósea. También puede haber afectación del sistema nervioso central (SNC), tanto al debut como durante la evolución de la enfermedad. La afección leptomeníngea predomina en los estadios iniciales, se da con mayor frecuencia cuando existe invasión de médula ósea o de la esfera ORL y puede cursar de manera asintomática. La afección del parénquima cerebral en forma de masas es más frecuente en el contexto de un linfoma progresivo y resistente al tratamiento.

El diagnóstico de linfoma y la identificación del subtipo específico requiere estudio histológico con inmunohistoquímica y en ocasiones estudio citogenético y molecular. Es recomendable el estudio del ganglio completo o una muestra amplia de tejido infiltrado. Las muestras obtenidas por punción con aguja fina nunca resultan suficientes para establecer el diagnóstico correcto. Sin embargo, en algunos casos, se puede recurrir a la biopsia con aguja gruesa cuando no sea posible obtener muestra de adenopatía o de tejido por biopsia.

Una vez confirmado el diagnóstico, debe realizarse un estudio de extensión (11, 12) (Tabla 2). En aquellos pacientes que vayan a recibir tratamiento con antraciclinas es recomendable, además, determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica, tanto en el momento basal como durante la evolución.

No existe un sistema de estadificación específico para los LNH, pero tradicionalmente se ha venido utilizando el sistema de estadios de Ann Arbor/Cotswolds(13, 14), que fue diseñado para el LH (Anexo 2). En fechas recientes, se ha propuesto un nuevo sistema más específico para los LNH (la clasificación de Lugano) derivado de la clasificación de Ann Arbor/Cotswolds(12).

2.3 FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO

En los pacientes con infección por el VIH y LNH, antes de la introducción del TARc, los factores relacionados con el pronóstico dependían fundamentalmente de las características de los pacientes y de la propia infección viral, y en menor medida de factores relacionados con el LNH (15-18). Sin embargo, tras la introducción del TARc perdieron importancia pronóstica las variables asociadas al VIH y adquirieron mayor peso los factores propios del LNH (5, 17, 19, 20).

Los factores relacionados con el pronóstico para los LNH agresivos del adulto se conocen muy bien desde la publicación del modelo predictivo del proyecto internacional sobre factores pronóstico(21), más conocido por su acrónimo IPI (Tabla3). Según los criterios de este sistema, los pacientes quedan clasificados en grupos de riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto. El IPI ajustado a la edad, es un modelo simplificado para personas más jóvenes que clasifica a los pacientes según la edad (≤ 60 o > 60 años), el estadio, el estado general y la LDH sérica (21). Tanto el IPI como el IPI ajustado a la edad han demostrado su valor pronóstico en los pacientes con infección por el VIH y LNH(5, 17-20).

2.4 TRATAMIENTO

-Linfoma B difuso de célula grande

En pacientes sin infección por el VIH, el LBDCG es una enfermedad potencialmente curable cuyo tratamiento depende del estadio del tumor. Para los estadios localizados se utiliza quimioterapia combinada con inmunoterapia dirigida contra el antígeno CD20 y radioterapia del campo afecto. Los estadios avanzados se tratan con la combinación de quimioterapia e inmunoterapia. El adecuado control de la infección por VIH con TARc y el uso de factores de crecimiento hematopoyético, ha hecho posible que los pacientes con VIH y linfoma puedan recibir las mismas pautas de quimioterapia que los pacientes sin infección por VIH, con resultados clínicos equiparables (22-24).

La pauta de poliquimioterapia más utilizada en primera línea para el LBDCG es CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) con anti-CD20 (R-CHOP), con la que se obtiene remisión completa (RC) en el 60-80% de los pacientes con LNH en estadios II a IV. Hay escasos datos que indiquen que 8 ciclos sean más efectivos que 6, por lo que, habitualmente, se administran 6 ciclos, con un intervalo de 21 días entre cada uno. Es muy importante administrar las dosis adecuadas de citostáticos y ajustarse a los intervalos, dado que las reducciones en la intensidad de dosis de los fármacos, en particular de adriamicina y ciclofosfamida, disminuyen el porcentaje de RC y de curaciones.

En pacientes con infección por el VIH se han publicado dos estudios de fase II con R-CHOP en los que los porcentajes de RC fueron de 69% y 77%, con una supervivencia global (SG) a 2 y 3 años del 75% y 56%, respectivamente (25, 26). Aunque en algunos estudios se han observado mejores resultados con pautas infusionales como R-EPOCH en comparación con controles históricos tratados con R-CHOP (27-29), ninguna pauta ha superado a R-CHOP en ensayos clínicos aleatorizados, por lo que esta última se considera en nuestro entorno como la pauta estándar(30).

En pacientes con infección por VIH y LNH la adición de rituximab a la quimioterapia es segura y recomendable, aunque existen algunas dudas en pacientes muy inmunodeprimidos por los resultados de un ensayo clínico fase III publicado en 2005, donde se comparó R-CHOP frente a CHOP, en el que se observó mayor mortalidad por infección en la rama de R-CHOP en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ < 50/mm³(31).

El tratamiento con radioterapia en pacientes con linfoma asociado a infección VIH no difiere, sustancialmente, del indicado en la población general(32) y como tal, juega un papel secundario en el tratamiento del LNH y tiene un papel más determinante en el tratamiento del LH (Tabla 4). En pacientes con LNH en estadios localizados de (IA y IIA), la radioterapia adyuvante sobre el campo afecto está indicada tras completar 3 ciclos de quimioterapia. En linfomas con masa voluminosa puede administrarse radioterapia sobre la masa tras finalizar la quimioterapia. El tratamiento con radioterapia también puede administrarse con finalidad paliativa en casos en que haya dolor no controlado, compresión de estructuras adyacentes, compresión medular, hemorragia, o falta de efectividad de la quimioterapia.

-Linfoma de célula B agresivo con reordenamiento del gen MYC y de BCL2 y/o BCL6

En el 5-10% de los LBDCG, existe reordenamiento del gen MYC, lo que se asocia con frecuencia a translocaciones del gen BCL2 y/o del BCL6. Estos LNH se consideran como categoría aparte en la nueva clasificación de la OMS por su extraordinaria agresividad, su pobre respuesta a los tratamientos estándar y su mal pronóstico (10, 33, 34). También se les ha denominado doble hit (DH) o triple hit (TH), según la presencia de dos o tres translocaciones. Se desconoce cuál es el mejor tratamiento para los LNH DH o TH, pero se sabe que responden peor a R-CHOP que los LBDCG, con porcentajes de RC del 40%, SG a 2 años del 35%-41% y SG a 5 años del 25%-30% (35-37). Con estos linfomas se han utilizado las pautas de quimioterapia intensiva que se utilizan para el tratamiento del LB, con resultados ligeramente superiores a los obtenidos con R-CHOP(38, 39).

El régimen EPOCH-R-DA (EPOCH-rituximab dose-adjusted), ha mostrado unos resultados prometedores y podría emplearse en pacientes infectados por VIH con este tipo de linfomas (38, 40, 41).

-Linfoma de Burkitt

Este linfoma se caracteriza por la desregulación del oncogén MYC y por su gran agresividad. En pacientes con infección por el VIH, el LB suele presentarse en pacientes sin diagnóstico previo de sida y con un sistema inmunológico relativamente preservado. Pese a ello, las pautas empleadas para el LBDCG han tenido resultados muy pobres en el LB, tal y como sucede en la población no infectada por VIH.

Los mejores resultados frente al LB se han obtenido con pautas de poliquimioterapia con citostáticos sin resistencias cruzada y buena penetración en el SNC junto con profilaxis intratecal. De hecho, en pacientes con LB sin infección por VIH, el régimen de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato (CODOX-M) alternando con ifosfamida, etopósido y citarabina (IVAC) ha logrado RC en el 90% de los pacientes con supervivencia libre de eventos (SLE) a los 2 años en el 50-70 % (42-44). También se han obtenido buenos resultados terapéuticos en LB con ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD) (45). La experiencia con Hyper-CVAD y CODOX-M/IVAC para el tratamiento de LB en pacientes con VIH no es amplia, pero los estudios publicados muestran RC del 64% al 92%, supervivencia a los dos años del 47 al 59% y una toxicidad similar a la de los pacientes sin infección por VIH(46-49).

Algunos ensayos clínicos en pacientes sin infección por el VIH indican que la adición de rituximab a estas pautas de quimioterapia intensiva mejora la eficacia sin aumentar de forma significativa la toxicidad (50, 51). También en los pacientes con infección por el VIH y LB se han estudiado regímenes de quimioterapia intensiva con rituximab como el protocolo B-ALL/NHL2002del grupo alemán multicéntrico para el estudio de la leucemia linfoblástica aguda del adulto (GMALL) y su variante española Burkimab, con los que se han conseguido RC en más del 80% de los casos, con una mortalidad del 11% en inducción y mayor incidencia de infecciones que en los pacientes VIH negativos tratados con el mismo protocolo(52, 53). Por otro lado, en el ensayo del AIDS Malignancy Consortium 048, la adición de rituximab a la pauta CODOX-M/IVAC modificada ha conseguido una SG al primer año del 72% con una toxicidad similar a la que presentan los individuos sin infección por VIH(54). En el LB también se ha explorado la pauta R-EPOCH en un estudio prospectivo con 30 pacientes sin afectación del SNC, 11 de los cuales estaban infectados por VIH (55), tras una mediana de seguimiento de 73 meses el 100% de los pacientes estaban vivos y el 90% libres de progresión.

Es importante señalar que los pacientes con LB deber ser tratados por equipos con experiencia en el manejo de este tipo de linfomas.

-Linfoma plasmablástico

El linfoma plasmablástico es un linfoma muy agresivo y poco frecuente, que se considera una entidad diferente al LBDCG y que afecta principalmente a la población infectada por el VIH(56). Inicialmente se describieron casos con afectación de la cavidad oral (57), pero posteriormente se ha descrito su aparición en otras localizaciones (58). El pronóstico, aún en la era del TARc, es muy malo, con una mediana de supervivencia inferior al año (58). Los regímenes de quimioterapia intensiva no han demostrado mejores resultados que el CHOP, por lo que actualmente no existe un tratamiento estándar para este tipo de LNH. Se recomienda generalmente, si el estado del paciente lo permite, una consolidación con un trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), así como profilaxis intratecal.

Recientemente se han estudiado fármacos utilizados para el tratamiento del mieloma múltiple, dada la diferenciación plasmocítica del linfoma plasmablástico. El más empleado ha sido bortezomib, un inhibidor del proteasoma, que se ha utilizado solo o en combinación con quimioterapia, tanto como tratamiento de rescate como de primera línea (59, 60). Recientemente se han comunicado los resultados del tratamiento de linfoma plasmablástico con bortezomib y EPOCH en 3 pacientes, todos los cuales lograron la RC con supervivencias entre 12 y 24 meses en el momento de la publicación (61).

-Linfoma primario de cavidades

El linfoma primario de cavidades es una variedad poco común de LNH asociado a infección por el VIH, que se presenta frecuentemente junto con SK. En la patogenia de ambos tumores juega un papel clave VHH8 (62), virus DNA que infecta fundamentalmente a células linfoblásticas, produciendo un estado de infección latente. El linfoma primario de cavidades tiene su origen de forma característica en alguna de las cavidades serosas como pleura, pericardio o peritoneo, por lo que las manifestaciones clínicas dependen de la cavidad en la que se origine el tumor. Rara vez se desarrollan masas tumorales, aunque el linfoma puede diseminarse a través de la superficie de las serosas (62).

El diagnóstico se realiza mediante el examen citológico del fluido. El criterio de diagnóstico clave para linfoma primario de cavidades es la presencia de VHH-8 en los núcleos de las células malignas, lo que se demuestra mediante tinción inmunohistoquímica positiva para el antígeno nuclear 1 asociado a la latencia (LANA-1). A pesar de la frecuente coinfección con VEB, la tinción para proteínas de membrana de latencia (LMP1) es negativa. El sistema de estadificación general de linfomas (IPI) no es útil para el linfoma primario de cavidades, que por definición se halla en estadio IV. No obstante, se recomienda estudio de extensión mediante tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía computadorizada (TC) torácica, abdominal y pélvica. Con frecuencia es necesaria la realización de ecografía cardiaca, biopsia de medula ósea o punción lumbar dentro del estudio inicial de extensión. En una serie con 28 casos se identificaron como principales factores de mal pronóstico la ausencia de TARc en el momento del diagnóstico y el mal estado general del paciente (63).

No existe un tratamiento estandarizado para el linfoma primario de cavidades. Se han descrito casos aislados en los que se logró RC con CHOP y TARc(64, 65). Sin embargo, en una serie unicéntrica con 11 casos tratados con CHOP y TARc, se obtuvo RC en el 42%, con una supervivencia mediana de 6 meses (66). Existe muy poca experiencia con EPOCH (67) y también con TPH autogénico(68, 69) o TPH alogénico(70) con resultados todavía poco concluyentes. No obstante, dado el mal pronóstico de este tumor, el TPH es una opción terapéutica que debe considerarse en pacientes adecuadamente seleccionados. Bortezomib tiene actividad in vitro frente al linfoma primario de cavidades(71) y actualmente está en marcha un ensayo clínico fase II de bortezomib asociado a quimioterapia para el tratamiento de este linfoma.

-Enfermedad de Castleman multicéntrica

La enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) es un proceso linfoproliferativo agresivo que se presenta más frecuentemente en pacientes infectados por VIH que en la población general. Aunque no se considera un linfoma, los pacientes con ECM, especialmente los infectados por VIH, tienen riesgo de progresión a LNH (72). Existen dos variantes histológicas de ECM, la hialinovascular y la plasmocelular. Esta última es la que se encuentra habitualmente en los pacientes infectados por VIH. En estos pacientes, la incidencia de ECM ha aumentado desde la introducción del TARc y no se ha demostrado una asociación con las cifras de linfocitos T CD4+ ni con la administración de TARc (73). No se conoce bien la etiopatogenia de esta entidad, pero la información disponible indica que el HHV-8 tiene un papel fundamental, pues se han encontrado concentraciones elevadas de ADN del HHV-8 tanto en células mononucleares de la sangre periférica como en el plasma de los pacientes con ECM (74, 75).

La ECM se presenta típicamente con fiebre, sudoración y síndrome constitucional. En la exploración física suele haber adenomegalias y en ocasiones hepatomegalia y/o esplenomegalia. Además, en los pacientes con infección por VIH y ECM es frecuente la coexistencia de SK.

Apenas existen ensayos clínicos terapéuticos en la ECM y la mayoría de la información al respecto procede de casos clínicos o series con pocos pacientes. En la ECM asociada al VIH, el tratamiento con rituximab ha logrado remisiones en el 67%-71% de los pacientes, con supervivencia a los 2 años del 90%-95%(76, 77). Es importante señalar que en los pacientes con infección por el VIH y ECM el tratamiento con rituximab se ha asociado con una reducción del riesgo de desarrollo de LNH(78), aunque puede favorecer la aparición de SK. La pauta habitual es administrar 4 dosis de rituximab a dosis de 375 mg/m² en intervalos de una semana. Sin embargo, en los casos graves debe considerarse la combinación de rituximab con quimioterapia como CHOP o etopósido (100 mg/m² x 4 semanas)(32, 79). Dado que la sintomatología de la ECM parece estar relacionada con altas concentraciones plasmáticas de interleucina-6 (IL-6), se han utilizado anticuerpos monoclonales contra esta citocina (siltuximab) o su receptor (tocilizumab) lo que ha resultado eficaz en pacientes VIH negativos(80, 81). Sin embargo, la experiencia en pacientes VIH positivos es muy escasa. El HHV-8 es sensible in vitro a diferentes antivíricos como ganciclovir, foscarnet y cidofovir (82) y se han publicado series con pocos pacientes con infección por VIH y ECM en las que el tratamiento con ganciclovir (83) o valganciclovir (84) se ha asociado con disminución de la viremia de HHV-8 y mejoría clínica.

-Meningitis linfomatosa

La prevalencia de afección del SNC en los LNH asociados al VIH en el momento del diagnóstico es del 5%-15% y la forma típica es la meningitis linfomatosa (ML). En la población que nos ocupa, al igual que en los pacientes sin infección por VIH, la frecuencia de ML varía según el tipo de LNH y es más frecuente en el LB (25%-30%) que en el LBDCG (5-10%) (85, 86). En un estudio, la frecuencia de afectación secundaria del SNC resultó menor en pacientes que recibían TARc antes del LNH que en pacientes que no recibían TARc(87).

Diagnóstico

La ML puede cursar sin datos clínicos de afectación neurológica y por dicho motivo el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) debe formar parte del estudio de extensión de los LNH agresivos asociados al VIH. El estudio debe incluir la cuantificación de glucosa y proteínas, así como estudio de la celularidad, mediante microscopía óptica tras citocentrifugación del LCR, y por citometría de flujo. Cuando estas técnicas no sean concluyentes, puede ser de utilidad el estudio del reordenamiento del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en el LCR. En un estudio, la presencia de DNA de EBV en LCR se asoció con mayor riesgo de afectación del SNC por LNH en el momento del diagnóstico o en la recaída (88). A los pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de ML se les debe practicar pruebas de imagen, preferentemente resonancia magnética (RM) con contraste.

Profilaxis del sistema nervioso central

No existen estudios que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la profilaxis meníngea en pacientes con LNH e infección por el VIH. A pesar de ello, este comité considera que se debe llevar a cabo en pacientes con LNH de "alto riesgo", como LB, linfomas con reordenamiento del gen MYC, linfoma plasmablastico y LBDCG con LDH elevada y más de una localización extraganglionar o con invasión del espacio epidural, mama, riñón, testículo o médula ósea (AII)(89-91). Existen diversas pautas de profilaxis, pero este grupo de consenso recomienda la administración intratecal (IT) de metotrexato (MTX) (12 mg), arabinósido de citosina (Ara-C) (30 mg) e hidrocortisona (20 mg) el día 1 de cada ciclo (BII). Una alternativa a la profilaxis IT es el uso de dosis altas de quimioterapia sistémica, generalmente MTX por vía intravenosa con o sin quimioterapia IT (CIII). La información disponible sugiere que para lograr concentraciones adecuadas de MTX en el LCR y el parénquima cerebral se deben administrar dosis del fármaco por vía intravenosa $\geq 3 \text{ g/m}^2$ (92). Las dosis altas de MTX intravenoso pueden administrarse concurrentemente con regímenes como R-CHOP o R-CHOP con etopósido (R-CHOEP) (93, 94). En los pacientes con infección por el VIH, la administración de dosis altas de MTX intravenoso con R-CHOP podría provocar retrasos en los siguientes ciclos de R-CHOP debido a la mayor tendencia de éstos a padecer citopenias con la quimioterapia, lo que podría resultar contraproducente para el buen control de la enfermedad sistémica.

Tratamiento

Para el tratamiento de la ML puede emplearse la terapia triple IT con MTX (12 mg), Ara-C (30 mg) e hidrocortisona (20 mg) cada 3 o 4 días hasta la desaparición de las células tumorales en el LCR y posteriormente 2 dosis más, administrando como mínimo 5 dosis (BII).

El Ara-C en forma liposómica depot tiene una vida media más prolongada y una mejor distribución en el SNC que el Ara-C convencional. Se puede administrar de manera quincenal, lo que evita las punciones lumbares repetidas y en algunos casos la colocación de reservorios tipo Ommaya. La pauta recomendada contempla una fase de inducción con 50 mg quincenales hasta completar 5 dosis, seguida de una fase de consolidación y mantenimiento de 50 mg una vez al mes hasta completar 5 dosis (BII). En un estudio con pacientes sin infección por VIH, el tratamiento de la ML con Ara-C liposómica resultó más eficaz que el tratamiento con Ara-C convencional y se asoció con mejor calidad de vida (95). Existe menos información en pacientes infectados por VIH, aunque la experiencia en una pequeña serie resultó favorable (96). La administración de Ara-C liposómica IT puede comportar toxicidad neurológica cuando se administra concomitantemente con MTX a dosis altas y Ara-C por vía sistémica (97). Por este motivo, se aconseja administrar dexametasona por vía IT con cada dosis Ara-C liposómica y separar su administración, al menos 7 días, de la de otros citostáticos intravenosos que atraviesan bien la barrera hematoencefálica, fundamentalmente el Ara-C.

Actualmente no se recomienda la radioterapia craneoespinal para profilaxis o tratamiento de la afectación del SNC en pacientes con LNH sistémico. En primer lugar, porque existe una alternativa eficaz como la quimioterapia intratecal y/o sistémica. En segundo lugar, porque produce gran toxicidad, tanto hematológica como no hematológica. Finalmente, porque resulta técnicamente compleja dado que existe riesgo de solapamiento de volúmenes de irradiación sobre diversas regiones anatómicas.

2.5 RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS SISTÉMICOS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

La visión general del tratamiento de los LNH sistémicos asociados a infección por el VIH se detallan en la Tabla 5.

-Linfoma B difuso de célula grande

Se recomienda 6 ciclos de R-CHOP administrado cada 21 días (AII), teniendo presente que los pacientes con linfocitos T CD4+ < 50/mm³ podrían tener más complicaciones infecciosas. El régimen infusional R-EPOCH-DA puede ser una alternativa, aunque no se ha demostrado que resulte más eficaz que R-CHOP y resulta más tóxico que este último (BII). En pacientes con estadio IA o IIA el tratamiento recomendado es 3 ciclos de R-CHOP administrado cada 21 días seguido de radioterapia sobre área afecta (AIII).

-Linfoma de Burkitt

Los pacientes con buena situación inmunológica y buen estado general deben recibir quimioterapia intensiva con regímenes como CODOX-M/IVAC, Hyper-CVAD o un protocolo similar como el del grupo PETHEMA (Burkimab) diseñado específicamente para este tumor (AII). Además, se recomienda asociar rituximab a las pautas de quimioterapia antes mencionadas (AI). Estas pautas intensivas deben ser utilizadas por equipos con experiencia, pues comportan una mortalidad por toxicidad del 7%-10%. En pacientes con importante comorbilidad se pueden emplear otras pautas como EPOCH (CII)

-Linfoma de célula B agresivo con reordenamiento de gen *MYC* y de *BCL2* y/o *BCL6*

Dados los pobres resultados que se obtienen con la pauta R-CHOP se pueden utilizar los regímenes de quimioterapia intensiva diseñados para el LB (BII) o el régimen EPOCH-R-DA, que ha mostrado unos resultados prometedores (BII).

-Linfoma plasmablastico

No existe una buena opción terapéutica en la actualidad para este linfoma. Se pueden considerar regímenes intensivos como DA-EPOCH, que han demostrado mayor eficacia que CHOP en series de pocos pacientes y casos aislados (BII). También se puede utilizar quimioterapia como EPOCH junto con bortezomib, aunque los datos disponibles son escasos (BIII). El TPH autogénico se podría considerar en pacientes con *MYC* reordenado o en aquellos que no hayan alcanzado una respuesta completa (CIII).

-Enfermedad de Castleman multicéntrica

Se recomienda administrar rituximab. La pauta habitual es 4 dosis de 375 mg/m² en intervalos de una semana (AII). En los casos más graves debe considerarse la combinación del rituximab con CHOP o etopósido a dosis de 100 mg/m² (BII).

-Linfoma primario de cavidades

No existe un tratamiento estandarizado para el linfoma primario de cavidades. El tratamiento de primera línea puede realizarse con CHOP o EPOCH. No se han llevado a cabo estudios comparativos y no existe una terapia óptima estándar (AII). Dado el mal pronóstico de este tumor, el TPH autogénico es una opción terapéutica que debe considerarse en pacientes adecuadamente seleccionados (CIII). Otra opción terapéutica todavía no consolidada es bortezomib asociado a quimioterapia (DIII).

2.6 TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

Existe poca información acerca de tratamientos de segunda línea en los pacientes infectados por el VIH. Conviene diferenciar el tratamiento del LNH en recaída del tratamiento del LNH resistente.

-Linfoma sistémico en recaída

Las recaídas del LNH sistémico en los pacientes infectados por el VIH constituyen un problema relativamente frecuente. En el estudio colaborativo de GESIDA y de PETHEMA de LNH en la era del TARc, se documentó recaída en el 16% de los pacientes que lograron RC. La recaída ocurrió una mediana de 10 meses tras la RC con un intervalo intercuartílico de 2 a 16 meses(5). Algunos pacientes en primera recaída logran una segunda RC tras un tratamiento de segunda línea. A la hora de elegir un tratamiento de segunda línea se deben valorar tres aspectos: la calidad de vida del paciente (estado general y enfermedades asociadas), los tratamientos previos y la reserva medular. En pacientes con buen estado general y con la infección por VIH bajo control y que han recibido previamente R-CHOP o R-EPOCH se puede considerar el tratamiento con etopósido, cisplatino, metilprednisolona y citarabina (ESHAP), en general combinado con rituximab(98). En aquellos en los que se logra la RC o una buena remisión parcial del LNH tras quimioterapia de segunda línea, se puede plantear la consolidación con TPH autogénico. Diversos estudios de series de pacientes y de casos y controles han demostrado que los resultados del TPH autogénico no son diferentes de los observados en la población no inmunodeprimida (99, 100). Los resultados con los diferentes tratamientos ofrecen unas tasas de RC alrededor del 30%, aunque los pacientes que consiguen la RC la supervivencia a un año es de alrededor del 80%, con o sin TPH autogénico(101). En pacientes con mal estado general cabe administrar quimioterapia paliativa con protocolos con perfil de toxicidad aceptable.

-Linfoma sistémico resistente a la quimioterapia

Hasta la fecha se han publicado pocos estudios de tratamiento de LNH quimiorresistentes asociados a la infección por el VIH. En general el pronóstico es muy malo y se debe optar por no tratar, por administrar quimioterapia paliativa o por explorar tratamientos experimentales.

REFERENCIAS

10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
11. Pastor Borgoñón M. Estudio de extensión y estadificación: factores pronóstico, índices pronóstico y sistemas de clasificación de los linfomas. In: Gómez Codina J, Canales M, Provencio M, editors. *Linfomas B y T Biología, Clínica y Tratamiento (3ª Edición)*. Madrid: Aula Médica; 2012. p. 101-36.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
13. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1.
14. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-6.
15. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, Rarick MU, Loureiro C, Bernstein-Singer M, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer*. 1991;68(11):2466-72.
16. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2217-23.
17. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8477-82.
18. Barta SK, Samuel MS, Xue X, Wang D, Lee JY, Mounier N, et al. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2015;26(5):958-66.
19. Rossi G, Donisi A, Casari S, Re A, Cadeo G, Carosi G. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 1999;86(11):2391-7.
20. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. International prognostic index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica*. 1998;83(6):508-13.
21. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
22. Navarro JT, Lloveras N, Ribera JM, Oriol A, Mate JL, Feliu E. 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*. 2005;90(5):704-6.
23. Diamond C, Taylor TH, Im T, Anton-Culver H. Presentation and outcomes of systemic non-Hodgkin's lymphoma: a comparison between patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) treated with highly active antiretroviral therapy and patients without AIDS. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1822-9.
24. Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, Gonzalez-Barca E, Miralles P, Lopez-Guillermo A, et al. HIV-infection impact on clinical-biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2015;29(7):811-8.

25. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4123-8.
26. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Gonzalez-Barca E, Miralles P, Lopez-Guillermo A, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2008;140(4):411-9.
27. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2010;115(15):3008-16.
28. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;115(15):3017-24.
29. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2012;118(16):3977-83.
30. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med.* 2014;15 Suppl 2:1-92.
31. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005;106(5):1538-43.
32. Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, Muller M, Siehl J, Wyen C, et al. Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNA), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Ann Hematol.* 2014;93(6):913-21.
33. Akyurek N, Uner A, Benekli M, Barista I. Prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus rituximab. *Cancer.* 2012;118(17):4173-83.
34. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):e555-67.
35. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3452-9.
36. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3360-5.
37. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014;166(6):891-901.
38. Cheah CY, Oki Y, Westin JR, Turturro F. A clinician's guide to double hit lymphomas. *Br J Haematol.* 2015;168(6):784-95.
39. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354-61.

40. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(4):504-14.
41. Dunleavy K. Aggressive B cell Lymphoma: Optimal Therapy for MYC-positive, Double-Hit, and Triple-Hit DLBCL. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(12):58.
42. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):925-34.
43. Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(4):761-7.
44. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol*. 2002;13(8):1264-74.
45. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2461-70.
46. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 2002;94(5):1492-9.
47. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003;98(6):1196-205.
48. Galicier L, Fieschi C, Borie R, Meignin V, Daniel MT, Gerard L, et al. Intensive chemotherapy regimen (LMB86) for St Jude stage IV AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia: a prospective study. *Blood*. 2007;110(8):2846-54.
49. Montoto S, Wilson J, Shaw K, Heath M, Wilson A, McNamara C, et al. Excellent immunological recovery following CODOX-M/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. *AIDS*. 2010;24(6):851-6.
50. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569-80.
51. Mohamedbhai SG, Sibson K, Marafioti T, Kayani I, Lowry L, Goldstone AH, et al. Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: a retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. *Br J Haematol*. 2011;152(2):175-81.
52. Ribera JM, Garcia O, Grande C, Esteve J, Oriol A, Bergua J, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer*. 2013;119(9):1660-8.
53. Xicoy B, Ribera JM, Muller M, Garcia O, Hoffmann C, Oriol A, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia: parallel study of 81 patients. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(10):2341-8.

54. Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, Baiocchi R, Reid E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*. 2015;126(2):160-6.
55. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1915-25.
56. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2015;125(15):2323-30.
57. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1997;89(4):1413-20.
58. Castillo JJ, Furman M, Beltran BE, Bibas M, Bower M, Chen W, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2012;118(21):5270-7.
59. Fernandez-Alvarez R, Sancho JM, Ribera JM. [Plasmablastic lymphoma]. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(9):399-404.
60. Yan M, Dong Z, Zhao F, Chauncey T, Deauna-Limayo D, Wang-Rodriguez J, et al. CD20-positive plasmablastic lymphoma with excellent response to bortezomib combined with rituximab. *Eur J Haematol*. 2014;93(1):77-80.
61. Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, Winer ES. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2015;169(3):352-5.
62. Carbone A, Gloghini A. KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Br J Haematol*. 2008;140(1):13-24.
63. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4372-80.
64. El-Fattah MA. Clinical characteristics and survival outcome of primary effusion lymphoma: A review of 105 patients. *Hematol Oncol*. 2016.
65. Valencia ME, Martinez P, Moreno V, Laguna F, Lahoz JG. AIDS-related body cavity-based lymphomas, herpesvirus-8 and HIV infection: a study of seven cases. *AIDS*. 1999;13(18):2603-5.
66. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, Talamini R, Tedeschi R, Gloghini A, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3948-54.
67. Wang CC, Kaplan LD. Clinical management of HIV-associated hematologic malignancies. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(4):361-76.
68. Won JH, Han SH, Bae SB, Kim CK, Lee NS, Lee KT, et al. Successful eradication of relapsed primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in a patient seronegative for human immunodeficiency virus. *Int J Hematol*. 2006;83(4):328-30.
69. Waddington TW, Aboulafia DM. Failure to eradicate AIDS-associated primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell reinfusion: case report and literature review. *AIDS Patient Care STDS*. 2004;18(2):67-73.
70. Bryant A, Milliken S. Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(5):601-2.

71. Sarosiek KA, Cavallin LE, Bhatt S, Toomey NL, Natkunam Y, Blasini W, et al. Efficacy of bortezomib in a direct xenograft model of primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(29):13069-74.
72. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*. 2002;99(7):2331-6.
73. Powles T, Stebbing J, Bazeos A, Hatzimichael E, Mandalia S, Nelson M, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol*. 2009;20(4):775-9.
74. Kikuta H, Itakura O, Taneichi K, Kohno M. Tropism of human herpesvirus 8 for peripheral blood lymphocytes in patients with Castleman's disease. *Br J Haematol*. 1997;99(4):790-3.
75. Stebbing J, Adams C, Sanitt A, Mletzko S, Nelson M, Gazzard B, et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011;118(2):271-5.
76. Gerard L, Berezne A, Galicier L, Meignin V, Obadia M, De Castro N, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3350-6.
77. Bower M, Powles T, Williams S, Davis TN, Atkins M, Montoto S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):836-9.
78. Gerard L, Michot JM, Burcheri S, Fieschi C, Longuet P, Delcey V, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2012;119(10):2228-33.
79. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2481-6.
80. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, Ito S, Mamura M, Goto D, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med*. 2007;46(11):771-4.
81. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, Furman RR, Fayad L, Lonial S, et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin Cancer Res*. 2013;19(13):3659-70.
82. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2082-6.
83. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood*. 2004;103(5):1632-4.
84. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, O'Mahony D, Wyvill KM, Wang V, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. *Blood*. 2011;117(26):6977-86.
85. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):114-9.
86. Barta SK, Joshi J, Mounier N, Xue X, Wang D, Ribera JM, et al. Central nervous system involvement in AIDS-related lymphomas. *Br J Haematol*. 2016;173(6):857-66.

87. Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, Morgades M, Feliu E, Ribera JM. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica*. 2008;93(1):149-50.
88. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, Pierconti F, Giancola ML, Martini M, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 2000;18(19):3325-30.
89. Mazhar D, Stebbing J, Bower M. Non-Hodgkin's lymphoma and the CNS: prophylaxis and therapy in immunocompetent and HIV-positive individuals. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(3):335-41.
90. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(10):2228-40.
91. Sancho JM, Ribera JM, Working Group on Diagnosis P, Treatment of CNSliPwD. [Central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma: Risk factors]. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(2):74-80.
92. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev*. 2006;20(6):319-32.
93. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(18):4283-90.
94. Holte H, Leppa S, Bjorkholm M, Fluge O, Jyrkkio S, Delabie J, et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1385-92.
95. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3110-6.
96. Mazhar D, Stebbing J, Lewis R, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. The management of meningeal lymphoma in patients with HIV in the era of HAART: intrathecal depot cytarabine is effective and safe. *Blood*. 2006;107(8):3412-4.
97. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(8):3214-8.
98. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1169-76.
99. Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(23):6011-4.
100. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, Little RF, Akpek G, Ayala E, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood*. 2016;128(8):1050-8.
101. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, Gupta N, Lensing S, Moore PC, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2383-9.

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE LA QUIMIOTERAPIA

En pacientes infectados por VIH con linfoma, el TARc ha contribuido de forma independiente a mejorar la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia (102-105). Por este motivo, todos los pacientes infectados por VIH con LNH deben recibir TARc en paralelo con la quimioterapia (AII).

La pauta de TARc debe seleccionarse teniendo en cuenta la historia de tratamiento antirretroviral, la sensibilidad de la cepa de VIH, el resultado del HLA-B5701 y los marcadores de infección por el virus de la hepatitis B (VHB). En algunos casos es aconsejable disponer del resultado del tropismo de la cepa de VIH (R5, X4 o tropismo dual). Es importante además considerar siempre las potenciales interacciones farmacológicas y la toxicidad cruzada entre los antirretrovirales y los fármacos antitumorales u otros fármacos de uso común en este tipo de pacientes, como los antifúngicos.

Existe poca información clínica acerca de la efectividad y seguridad del tratamiento con quimioterápicos y antirretrovirales. En una serie con 150 pacientes infectados por VIH con cáncer (mayoritariamente neoplasias hematológicas) se observó que los regímenes de TARc basados en inhibidores de la proteasa (IPs) resultaron menos eficaces y menos seguros que los basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INSTI) (106). Además, los regímenes basados en INSTI fueron los elegidos mayoritariamente por los clínicos cuando se preveían interacciones potencialmente significativas entre antirretrovirales, quimioterápicos y otros fármacos como antifúngicos.

Entre 40 y 60% de los pacientes infectados por VIH han estado expuestos al VHB y de ellos entre el 3 y 10% tienen hepatitis crónica B definida por la presencia de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (HBsAg) (107-109). La reactivación del VHB puede ocurrir durante la quimioterapia (110, 111), especialmente cuando el rituximab forma parte régimen terapéutico (112). Los pacientes coinfectados por VIH/VHB deben recibir una pauta de TARc que sea además activa frente al VHB (AI). El tratamiento debe incluir tenofovir y emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC) junto con un tercer fármaco activo frente al VIH (113)(A-I). De las dos formulaciones de tenofovir existentes, se debe utilizar preferentemente tenofovir alafenamida (TAF) dado que tiene mejor perfil de seguridad que disoproxil fumarato (TDF) y posee la misma actividad frente al VHB (114-116).

3.1 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y ANTITUMORALES

Tanto los IPs (en especial el ritonavir), el potenciador farmacocinético cobicistat, y los ITINN se metabolizan en el hígado y pueden ser inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4. Por ello, estos antirretrovirales pueden alterar la farmacocinética de los fármacos antitumorales que son sustratos de esta isoenzima, especialmente los taxanos y los agentes alquilantes como ciclofosfamida y etopósido, y en menor medida los alcaloides de la vinca, los antibióticos antitumorales y los platinos. No existen interacciones relevantes entre los antirretrovirales y las antraciclinas debido a que estas se metabolizan por vía de la enzima aldo-cetoreductasa. Se ha descrito disminución del aclaramiento de ciclofosfamida y mayor frecuencia de anemia grave y de neutropenia en pacientes que reciben CHOP y TARc en comparación con pacientes tratados solo con CHOP (117) así como casos graves de neutropenia y mucositis en pacientes que reciben concomitantemente quimioterapia basada en ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido y TAR basado en IPs(118). Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) tienen escaso potencial de interacción farmacocinética con los citostáticos. Maraviroc, antagonista del receptor CCR5, es sustrato de la enzima CYP3A y de la glucoproteína P. Por dicho motivo, las concentraciones de maraviroc podrían modificarse en presencia de inductores o inhibidores potentes de CYP3A. Los INSTI (raltegravir y dolutegravir) se metabolizan en el hígado por glucuronidación y apenas tienen interacciones con los fármacos citostáticos. Elvitegravir, un tercer fármaco de esta familia, necesita ser coadministrado con el potenciador cobicistat por lo que a todos los efectos sus interacciones son similares a las de los IPs. No se han descrito interacciones farmacocinéticas entre antirretrovirales y rituximab, el anticuerpo monoclonal más utilizado para el tratamiento de LNH (119). Recientemente se ha publicado una revisión exhaustiva sobre las interacciones entre antirretrovirales y antitumorales (120), aspecto que también puede consultarse en páginas web especializadas.

3.2 TOXICIDADES CRUZADAS

Al elegir la pauta de TARc es también muy importante considerar el perfil de seguridad de los fármacos. Actualmente, los ITIAN más utilizados para el tratamiento del VIH son 3TC, FTC, abacavir (ABC) y TDF o TAF. 3TC, FTC, TDF y TAF son además fármacos activos frente al VHB. 3TC, FTC y ABC carecen de toxicidad cruzada con los fármacos antineoplásicos. TDF puede producir nefropatía tubular proximal y disminución del filtrado glomerular (121). Por este motivo se debe evitar el uso de TDF en pacientes con insuficiencia renal, síndrome de lisis tumoral o en los que reciben fármacos antitumorales con potencial nefrotóxico. TAF es equivalente en eficacia a TDF y carece de potencial nefrotóxico, al menos a corto plazo (122). Existen otros ITIAN, que apenas se usan hoy en día como zidovudina (AZT), didanosina (ddI) y estavudina (d4T) que presentan importante toxicidad cruzada con algunos fármacos antitumorales. AZT tiene potencial mielotóxico y puede acentuar la toxicidad hematológica de diferentes regímenes quimioterápicos. ddI y d4T pueden producir toxicidad mitocondrial y pueden acentuar la neuropatía periférica

característica de algunos fármacos antitumorales como platinos, taxanos y alcaloides de la vinca (120).

Algunos IPs como atazanavir, lopinavir y saquinavir pueden prolongar el intervalo QT, lo que habrá que tener en cuenta si se administran junto con fármacos antineoplásicos como las antraciclinas, que también se asocian con prolongación del intervalo QT. En pacientes con hepatopatía, las concentraciones de bilirrubina pueden servir para ajustar la dosis de algunos fármacos antitumorales. En estos casos, el tratamiento con atazanavir puede dificultar este ajuste, dado que este antirretroviral se asocia frecuentemente con hiperbilirrubinemia no conjugada por inhibición de del enzima uridinadifosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1).

Recomendaciones

- Los pacientes infectados por VIH con LNH deben recibir TARc en paralelo con el tratamiento quimioterápico.
- Las pautas de TARc de elección en pacientes con LNH que reciben tratamiento quimioterápico son las basadas en un INSTI como raltegravir (con el que existe más experiencia) o dolutegravir, en combinación con ABC/3TC, o FTC/TAF.
- En algunas circunstancias puede estar indicado el tratamiento con otros fármacos antirretrovirales. Se debe evitar en lo posible el uso de IPs y de cobicistat por lo frecuente de sus interacciones farmacológicas. También se debe evitar el uso de TDF en pacientes con circunstancias que aumenten el riesgo de toxicidad renal.
- En presencia de infección por VHB, el régimen terapéutico debe incluir FTC/TAF como pauta preferente o FTC/TDF como alternativa.

REFERENCIAS

102. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*. 2003;17(10):1521-9.
103. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4430-8.
104. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol*. 2001;112(4):909-15.
105. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2001;91(1):155-63.
106. Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, Granwehr BP, Viola GM, Ariza-Heredia E, et al. Efficacy and safety of antiretrovirals in HIV-infected patients with cancer. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):O672-9.
107. Gonzalez-Garcia JJ, Mahillo B, Hernandez S, Pacheco R, Diz S, Garcia P, et al. [Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(6):340-8.
108. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593-601.
109. Berenguer J, Rivero A, Jarrin I, Nunez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):ofw059.
110. Stebbing J, Atkins M, Nelson M, Rajpopat S, Newsom-Davis T, Gazzard B, et al. Hepatitis B reactivation during combination chemotherapy for AIDS-related lymphoma is uncommon and does not adversely affect outcome. *Blood*. 2004;103(6):2431-2.
111. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2007;136(5):699-712.
112. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1170-80.
113. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68152.
114. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017)2017. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2017/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>.

115. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HB ϵ Ag-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):196-206.
116. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HB ϵ Ag-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185-95.
117. Alwan F, He A, Montoto S, Kassam S, Mee M, Burns F, et al. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015;29(8):903-10.
118. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood*. 2004;104(9):2943-6.
119. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122(19):3251-62.
120. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):905-12.

4. TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

4.1 TRATAMIENTOS DE SOPORTE PARA LA LISIS TUMORAL

Los pacientes con gran masa tumoral pueden presentar complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral en el momento del diagnóstico o después de comenzar la quimioterapia. En los casos en los que resulte previsible esta complicación, por el volumen tumoral o por las concentraciones muy elevadas de LDH y ácido úrico, la administración de quimioterapia debe ir precedida de un tratamiento preventivo con hiperhidratación, diuresis forzada y administración de alopurinol. También se puede utilizar rasburicasa, una forma recombinante de la enzima urato oxidasa que convierte el ácido úrico en alantoína que es más fácilmente eliminada por vía renal. Este fármaco es más eficaz que el alopurinol en cuanto a la reducción de la concentración plasmática de ácido úrico y puede evitar el retraso excesivo del inicio de la quimioterapia (123, 124). La dosis recomendada de rasburicasa es de 0,20 mg/Kg/día por vía intravenosa en 50 mL de suero fisiológico durante 30 minutos. La duración del tratamiento oscila entre 5 y 7 días, aunque las pautas de duración menor parecen igualmente eficaces.

4.2 FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) para acortar la duración de la neutropenia post-quimioterapia, contrarrestar la mala tolerancia a los citostáticos y poder utilizar dosis completas e intervalos adecuados de quimioterapia (AI)(125). Con CHOP se recomienda filgrastim a dosis de 5 μ g/kg los días 7 a 12. Con EPOCH se administrarán las mismas dosis desde el 6º día del ciclo hasta conseguir una cifra absoluta de neutrófilos superior a 1 x10⁹/L durante dos días consecutivos. Con CODOX-M/IVAC el tratamiento con filgrastim se debe iniciar en el día 13 de la pauta A y en el día 7 de la B hasta el ciclo siguiente o hasta conseguir una cifra de neutrófilos superior a 1 x10⁹/L. Si se utilizan otras pautas terapéuticas su uso se adaptará a las mismas.

4.3 PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

Tras la administración de quimioterapia desciende la cifra total de linfocitos T CD4+ en un 30 - 50% con respecto a la basal, dependiendo de la intensidad del tratamiento y el momento en que se efectúa el análisis. Esta es la causa de que en estos enfermos el riesgo de padecer infecciones oportunistas asociadas al VIH sea mayor que pacientes sin LNH y en estadio similar. En principio, cabe decir que deben realizarse las profilaxis

primarias o secundarias que estén indicadas en función de la cifra de linfocitos T CD4+ y la historia previa de infecciones oportunistas(126), aunque resulta aconsejable considerar que el grado de inmunodepresión de los pacientes es mayor que el que refleja la cifra de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico del tumor, monitorizar estos marcadores linfocitarios a lo largo del tratamiento del linfoma y actuar en consecuencia. Se recomienda la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* a todos los pacientes (AII). No se recomienda profilaxis anti CMV de manera general, pero sí la vigilancia estrecha con determinaciones periódicas de PCR para este virus en sangre en aquellos pacientes con cifra de linfocitos T CD4+ < 100/mm³. En los casos en los que se detecte viremia por CMV, se debe realizar fundoscopia para descartar retinitis, e, independientemente del resultado, se debe valorar la administración de tratamiento anticipado anti-CMV.

4.4 PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA NEUTROPENIA

La neutropenia, una complicación frecuente durante el tratamiento del linfoma, es un factor de riesgo bien conocido de infecciones graves bacterianas y fúngicas. En pacientes con fiebre y neutropenia se debe iniciar sin demora tratamiento antibiótico empírico tras la toma de hemocultivos y urinocultivo (A1)(127-129). La profilaxis antibiótica es un tema controvertido en este grupo de pacientes. En algunas guías se considera aceptable la profilaxis con pacientes que reúnen factores de alto riesgo de infección, como los que reciben pautas de quimioterapia intensiva o los receptores de un TPH, en los que es frecuente la neutropenia profunda y prolongada (≤ 100 neutrófilos/mm³ durante > 7 días). Sin embargo, hay que tener en cuenta los efectos que puede tener esta práctica si se lleva a cabo de manera sistemática, sobre la resistencia a antibióticos y otros efectos indeseables como la colitis por *Clostridium difficile*.

4.5 VACUNACIONES

La vacunación antigripal anual con virus inactivado está indicada tanto en pacientes con infección por VIH como en pacientes con linfoma. En el caso de estos últimos, también se recomienda la vacunación antigripal de los contactos próximos (AI)(130). Aunque se desconoce cuál es el momento óptimo para administrar la vacuna para la gripe, se aconseja administrarla al menos 2 semanas antes de iniciar la quimioterapia o al menos una semana después del último ciclo (B-III)(128). Estos pacientes, como todos los infectados por el VIH, deben también recibir vacunación contra neumococo, VHB y virus de la hepatitis A(131, 132).

REFERENCIAS

121. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1519-27.
122. Antela A, Aguiar C, Compston J, Hendry BM, Boffito M, Mallon P, et al. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med*. 2016;17 Suppl 2:4-16.
123. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001;97(10):2998-3003.
124. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):697-704.
125. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205.
126. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia-Etxaburu J, Gutierrez F, et al. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(8):517-23.
127. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
128. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
129. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):794-810.
130. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, University of Nottingham I, the ImmunoCompromised Study G, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis*. 2012;206(8):1250-9.
131. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18.
132. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Vacunación en Adultos. Recomendaciones Año 20042004. Available from: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>.

5. LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADO A INFECCIÓN POR EL VIH

El LPSNC es un LNH limitado al eje craneoespinal, en la mayoría de las ocasiones de estirpe B (133). Su incidencia aumentó considerablemente con la epidemia del sida, aunque posteriormente ha experimentado una disminución significativa tras la introducción del TARc. En los primeros años de la epidemia, el pronóstico del LPSNC asociado a la infección por el VIH era muy malo, con medianas de supervivencia en torno a 3 meses o algo mayores, tras recibir radioterapia. El pronóstico ha mejorado con el TARc, que ha permitido un mejor control virológico, mejoría inmunológica y disminución de la incidencia de infecciones oportunistas. En estas recomendaciones se hará hincapié en dos aspectos clínicos del LPSNC asociado a la infección por el VIH: el procedimiento diagnóstico y el tratamiento antitumoral más adecuado.

5.1 DIAGNÓSTICO

En pacientes con infección por el VIH, el LPSNC se presenta habitualmente en pacientes muy inmunodeprimidos, con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 50/mm³, y aproximadamente en un tercio de los casos constituye la enfermedad definitoria de sida. No existe ningún dato clínico que sea específico de este tumor, por lo que se debe considerar este diagnóstico en pacientes infectados por VIH con afectación del SNC. El contexto en el que aparecen tanto el LPSNC como la toxoplasmosis cerebral y la similitud de sus manifestaciones clínicas y radiológicas motiva que con frecuencia se plantee el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades. En estos casos, resulta de utilidad disponer de pruebas de imagen (TC o RM) y conocer la cifra de linfocitos T CD4+ y el resultado de la serología (IgG) para *Toxoplasma gondii*.

-TC craneal

La TC craneal es la prueba de imagen inicial más utilizada en pacientes con infección por el VIH y manifestaciones neurológicas, pero las lesiones del LPSNC pueden ser indistinguibles de las de la toxoplasmosis. En el primer caso, las lesiones suelen ser únicas y de mayor tamaño. Se trata por lo general de masas necróticas, ocasionalmente hemorrágicas, mal delimitadas, con bordes irregulares, con variable efecto de masa, edema peritumoral y captación de contraste que puede ser en anillo. La localización de las lesiones tampoco es un criterio absolutamente diferenciador. Aunque las lesiones del LPSNC son preferentemente supratentoriales y suelen infiltrar estructuras profundas (regiones periventriculares, tálamo, ganglios basales y cuerpo caloso) también pueden localizarse en la periferia de los hemisferios cerebrales (133).

-RM craneal

La RM es más sensible que la TC cuando las lesiones son pequeñas, y permite definir las mejor cuando se localizan en las leptomeninges o el canal raquídeo. Sin embargo, la especificidad de ambas pruebas no es muy diferente. Existen técnicas que pueden mejorar el rendimiento diagnóstico de la RM como la RM dinámica y la espectroscopía por RM (ERM). En la RM dinámica, la captación de gadolinio en las secuencias T1 es más rápida y de mayor intensidad en el LPSNC que en la toxoplasmosis. En la ERM, se puede comparar el espectro de la lesión con el del tejido sano, identificando picos de metabolitos bioquímicos característicos de determinadas enfermedades (134, 135).

-SPECT y PET craneal

Las técnicas de medicina nuclear como la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) con Talio 201 y la PET pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Los estudios de SPECT con Talio 201 realizados en pacientes con LPSNC muestran una captación de las lesiones, debido a que existe un transporte activo del talio-201 dentro de las células neoplásicas, lo que no sucede en la toxoplasmosis cerebral. El SPECT con Talio 201 tiene algunas limitaciones, dado que no detecta lesiones menores de 6 mm ni lesiones leptomeníngicas o próximas a la base craneal o a la calota. Además, los glucocorticoides pueden estabilizar la captación de talio. Para el diagnóstico de LPSNC el SPECT tiene una sensibilidad del 75% y especificidad del 97% y, a juicio de algunos autores, su positividad sería una indicación de efectuar una biopsia cerebral estereotáxica precoz. En otros estudios se ha mejorado la rentabilidad diagnóstica de la técnica mediante la valoración de la captación precoz o tardía y el cálculo del índice de retención de talio (136). La PET utiliza metabolitos como la 18 flúor-desoxiglucosa (FDG), que es captada por células con gran actividad metabólica y gran consumo de energía, como las células malignas, El papel diagnóstico de la PET para el diagnóstico del LPSNC no está totalmente claro (137).

-Análisis del LCR

El análisis del LCR puede ayudar al diagnóstico del LPSNC, por lo que debe realizarse siempre que no suponga un riesgo para el paciente. Cuando hay afección periventricular o meníngea se pueden identificar células tumorales en el LCR. Mediante citofluorometría, hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se pueden demostrar poblaciones de linfocitos monoclonales de naturaleza neoplásica y secuencias del genoma del virus de Epstein-Barr (VEB) en el núcleo de dichas células. En algunos trabajos se ha observado una buena correlación diagnóstica entre la biopsia cerebral estereotáxica y la PCR para VEB en LCR, especialmente en pacientes con serología negativa a *Toxoplasma gondii* y lesión radiológica única (137-139). No obstante, la mayoría de los pacientes con LPSNC requieren un diagnóstico mediante biopsia.

-Biopsia cerebral

La biopsia cerebral estereotáxica es la técnica diagnóstica de elección. Cuando se lleva a cabo por equipos experimentados, permite establecer el diagnóstico en el 96% de casos, con escasas complicaciones (140). En un reciente metaanálisis, la morbilidad de este procedimiento en pacientes con LPSNC fue del 5,1%, siendo la complicación más frecuente la hemorragia (141).

5.2. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LPSNC

En pacientes con infección por el VIH y lesiones ocupantes de espacio (LOE) en la TC o la RM se debe realizar serología a *Toxoplasma* y determinación de linfocitos T CD4+. Se pueden plantear diferentes situaciones.

Si la lesión es única o la serología a *Toxoplasma* es negativa y si la situación del paciente y el tipo de lesión lo permiten, se debe realizar una punción lumbar con estudio del citocentrifugado y citofluorometría del LCR, así como una PCR para el VEB y *Toxoplasma*. La suma de pruebas positivas orientativas de LPSNC (incluyendo la citología y la PCR para el VEB del LCR) apoyaría fuertemente el diagnóstico, pero este debe establecerse mediante biopsia cerebral. Es importante tener en cuenta que mientras no se tenga la seguridad diagnóstica debe administrarse tratamiento empírico anti-*Toxoplasma*.

Cuando las lesiones son múltiples y la serología a *Toxoplasma* es positiva se debe iniciar tratamiento empírico anti-*Toxoplasma* durante dos semanas. Si tras este periodo existe resolución o mejoría clínica y radiológica se puede asumir el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. En caso contrario, se debe realizar cuanto antes una biopsia cerebral estereotáxica.

5.3. TRATAMIENTO DEL LPSNC

En el momento actual no se conoce cuál es el mejor tratamiento para LPSNC en el paciente con infección por el VIH. Sin embargo, teniendo en cuenta el mejor pronóstico de estos pacientes con los nuevos tratamientos antirretrovirales, se podrían asumir las pautas de tratamiento utilizadas en pacientes sin infección por VIH.

De manera general los mejores resultados terapéuticos en el LPSNC se han conseguido con dosis altas de metotrexato (MTX-DA) solo o en combinación con otros fármacos. La radioterapia tiene toxicidad neurológica importante, en especial en pacientes mayores y se reserva en la actualidad para el tratamiento de rescate o de pacientes con muy estado general que no puedan recibir quimioterapia.

-Radioterapia

La radioterapia ha sido el tratamiento de elección del LPSNC durante muchos años y, aunque puede aportar mejorías a corto plazo, son frecuentes las recidivas. En un ensayo prospectivo del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-8315) la mediana de supervivencia tras radioterapia en pacientes con LPSNC fue de 1 año (142). En pacientes con LPSNC asociado a infección por el VIH la mediana de supervivencia ha variado entre 72 y 119 días (143-145), aunque se han documentado supervivencias algo mayores en pacientes tratados con TARc (146). En la Tabla 4 se detalla el tratamiento radioterápico del LPSNC basado en publicaciones recientes.

-Tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia

Hasta la fecha todos los ensayos clínicos con tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia se han realizado en pacientes con LPSNC no asociado a infección por el VIH. En cuatro ensayos clínicos de tratamiento con quimioterapia basada en MTX-DA y radioterapia se observó importante neurotoxicidad, especialmente en pacientes de mayor edad, con medianas de supervivencia entre 37 y 46 meses (147-150). En otro ensayo clínico con 551 pacientes de nuevo diagnóstico que fueron aleatorizados el tratamiento con quimioterapia basada en MTX-DA con o sin radioterapia holocraneal, no se observó que la radioterapia mejorara el pronóstico de los pacientes (151). La experiencia publicada con esta estrategia terapéutica en pacientes con LPSNC asociado a infección por el VIH se limita a series retrospectivas con escaso número de casos (152).

-Quimioterapia

El MTX es el citostático más efectivo y más utilizado en el tratamiento del LPSNC. En un estudio con pacientes no infectados por el VIH, la monoterapia con MTX-DA (3 a 8 g/m²) ha comportado RC en el 52% de los casos, con una mediana de supervivencia de 55,4 meses, con escasa toxicidad (153). En un ensayo clínico donde se comparó monoterapia con MTX-DA frente a tratamiento combinado de MTX-DA y arabinósido de citosina (ARAC) que no incluyó a pacientes con infección por el VIH, la respuesta global fue superior en el brazo de tratamiento combinado (40% frente a 69%, P=0,009), grupo en el que también se observó toxicidad hematológica con más frecuencia (154). En pacientes con LPSNC asociado a infección por el VIH los datos disponibles son escasos. Los resultados de una amplia serie retrospectiva de pacientes con LPSNC tratados entre 1988 y 2012 sugieren que los resultados en la era del TARc con quimioterapia basada en MTX-DA (con o sin rituximab) son superiores a los resultados de la era pre-TARc, en la que los pacientes fueron tratados mayoritariamente con radioterapia (155). En una serie prospectiva de 15 pacientes el tratamiento con 6 ciclos de MTX-DA (3 g/m²), la mediana de supervivencia fue de 290 días (156). En un segundo estudio prospectivo con 12 pacientes que recibieron diferentes pautas de MTX-DA (entre 3 y 8 g/m²), la mediana de supervivencia superó los 50 meses.

-Rituximab

Existen estudios retrospectivos en pacientes con LPSNC con o sin infección por VIH que sugieren que la adición de rituximab podría aportar un beneficio adicional (155-157). Actualmente se está llevando a cabo un estudio piloto de tratamiento con MTX-DA asociado a rituximab en pacientes con LPSNC asociado a infección por el VIH.

-Quimioterapia asociada a TPH autogénico

Existen al menos tres estudios prospectivos de tratamiento secuencial con quimioterapia basada MTX-DA seguido de consolidación con TPH autogénico en pacientes con LPSNC sin infección por VIH, que sugieren que esta modalidad terapéutica es factible y puede aportar supervivencias prolongadas con función neurocognitiva preservada y buena calidad de vida postrasplante(158-161).

5.4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las pautas de tratamiento antirretroviral, profilaxis anti infecciosa u otros tratamientos complementarios son los mismos que los indicados para el linfoma sistémico.

5.5. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LPSNC

Aunque existen pocos estudios de tratamiento de LPSNC en pacientes con infección por VIH, se recomienda utilizar los mismos tratamientos que para pacientes sin infección por VIH (AII). Los pacientes con buen estado general deben ser tratados con alguna de las pautas de quimioterapia, basadas en MTX-DA, diseñadas para este tumor, preferentemente acompañado de rituximab (A II). La pauta de quimioterapia preferente es la combinación de MTX-DA y Ara-C (A I). En algunos pacientes se puede considerar la consolidación con TPH autogénico (CII). La radioterapia se debe contemplar cuando la quimioterapia haya fracasado o esté contraindicada (BII). Todos los pacientes deben recibir TARc y las profilaxis anti infecciosas que estén indicadas (AI).

REFERENCIAS

133. Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(4):665-87, vi-vii.
134. Castillo M, Kwock L. Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging.* 1999;10(2):104-13.
135. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MN, Miller RF, Kendall BE, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology.* 1995;197(3):649-54.
136. Lorberboym M, Wallach F, Estok L, Mosesson RE, Sacher M, Kim CK, et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients. *J Nucl Med.* 1998;39(8):1366-9.
137. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. Utility of brain FDG-PET in primary CNS lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008;6(11):818-20, 40.
138. Plebani A, Pinzani R, Vago L, Cinque P, Triulzi F, Zibordi F, et al. Epstein-Barr virus DNA in the cerebrospinal fluid of an HIV patient with primary cerebral lymphoma. *Eur J Pediatr.* 1998;157(4):291-3.
139. Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, Zanchetta N, et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet.* 1993;342(8868):398-401.
140. Zimmer C, Marzheuser S, Patt S, Rolfs A, Gottschalk J, Weigel K, et al. Stereotactic brain biopsy in AIDS. *J Neurol.* 1992;239(7):394-400.
141. Zhang J, Liu X, Fu K, Xu C, Gong R, Liu L, et al. Diagnostic Value and Safety of Stereotactic Biopsy in Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Intracranial Lesions: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2017;98:790-9 e13.
142. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(1):9-17.
143. Remick SC, Diamond C, Migliozi JA, Solis O, Wagner H, Jr., Haase RF, et al. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without the acquired immune deficiency syndrome. A retrospective analysis and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1990;69(6):345-60.
144. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, Wara WM, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg.* 1990;73(2):206-11.
145. Goldstein JD, Dickson DW, Moser FG, Hirschfeld AD, Freeman K, Llena JF, et al. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. A clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer.* 1991;67(11):2756-65.
146. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS.* 2001;15(16):2119-27.

147. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4483-8.
148. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol.* 1998;16(3):864-71.
149. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ, Radiation Therapy Oncology Group S. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4643-8.
150. Fisher B, Seiferheld W, Schultz C, DeAngelis L, Nelson D, Schold SC, et al. Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2005;74(2):201-5.
151. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1036-47.
152. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology.* 1994;44(8):1473-9.
153. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1044-9.
154. JFerrerri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1512-20. Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, Chan KL, Abikhair M, Tam C, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2013;15(8):1068-73.
155. Gupta NK, Nolan A, Omuro A, Reid EG, Wang CC, Mannis G, et al. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):99-108.
156. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS.* 1997;11(14):1725-30.
157. Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, Chan KL, Abikhair M, Tam C, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2013;15(8):1068-73.
158. Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, Delwail V, Rachieru P, Brion A, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(6):417-20.
159. Kiefer T, Hirt C, Spath C, Schuler F, Al-Ali HK, Wolf HH, et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1809-12.
160. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2670-5.
161. Ferreri AJ, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2016;127(13):1642-9.

6. LINFOMA DE HODGKIN

La presentación clínica del LH en pacientes infectados por VIH ha cambiado notablemente tras la introducción del TARc. Durante los primeros años de la epidemia, era frecuente que los pacientes se presentaran en estadios avanzados o con manifestaciones atípicas como formas primarias extraganglionares. Aunque la presentación clínica parece que también ha experimentado algunos cambios, las características del LH en los pacientes VIH-positivos siguen siendo más agresivas que en la población general (162). La introducción del TARc también ha marcado un cambio radical en el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH y LH y la información de diferentes series demuestra que en la actualidad el pronóstico de estos pacientes se puede equiparar al de los pacientes sin infección por VIH (163-165).

6.1 DIAGNÓSTICO, ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO

Con el LH se aplican los mismos criterios mencionados en el apartado de los LNH sobre la necesidad de estudio histológico de ganglio completo o de biopsia amplia de tejido infiltrado. Lo mismo aplica a las pruebas complementarias para el estudio de extensión, con especial énfasis en la realización de estudio basal de PET-TC a todos los pacientes. En cambio, el estudio de médula ósea sólo estaría indicado cuando exista una alta sospecha de infiltración, como cuando se detectan citopenias periféricas. El índice de Hasenclever, utilizado comúnmente para estimar el pronóstico de los pacientes con LH avanzado (166), también es aplicable a los pacientes con infección por el VIH (167, 168). Este sistema incluye 7 factores, cada uno de los cuales reduce la probabilidad de control de la enfermedad a cinco años en un 7% - 8% (edad \geq 45 años, sexo masculino, estadio IV, albúmina $<$ 4g/dl, hemoglobina $<$ 10,5 g/dl, leucocitos \geq $15 \times 10^9/L$ y linfocitos $<$ $0,6 \times 10^9/L$ (Tabla 5).

6.2 TRATAMIENTO

En la era del TARc, los resultados del tratamiento del LH en pacientes con infección VIH con las pautas de quimioterapia habitualmente empleadas en el tratamiento este tumor (ABVD, Stanford V o BEACOPP) no difieren sustancialmente de los obtenidos en la población general (A1)(163, 164, 167, 169-171). Por dicho motivo, en los pacientes con infección por el VIH y LH se deben seguir las mismas recomendaciones para el tratamiento de primera línea de este tumor elaborados para la población general (172).

Para los pacientes con infección por el VIH y LH resistente a una primera línea de quimioterapia o en recaída, el tratamiento de rescate, debe ser idéntico al de la población general no infectada por VIH: quimioterapia de segunda línea con esquemas tipo ESHAP, DHAP o ICE, entre otros, y en caso de quimiosensibilidad, consolidación con TPH autogénico(99). Excepcionalmente, en casos seleccionados, podría plantearse la realización de un TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida.

En pacientes con LH refractarios o en recaída tras TPH autogénico, se pueden plantear tratamientos con nuevas formas de inmunoterapia, particularmente brentuximab vedotin(173). Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para conocer el papel de brentuximab en combinación con quimioterapia en pacientes infectados por VIH con LH. Aunque no se dispone de información sobre la eficacia de los inhibidores dePD-1/PDL-1(Programmed cell death protein 1/Programmed death-ligand 1) en pacientes infectados por VIH con LH en recaída existe suficiente información que avala su eficacia en pacientes con LH no infectados por VIH (174).

En la Tabla 7 se detallan las recomendaciones prácticas para el tratamiento del LH en la población infectada por VIH. Es importante tener en cuenta que con estos pacientes deben seguirse todas las mismas recomendaciones sobre TARc y tratamientos complementarios aplicables a los pacientes con infección por el VIH y LNH.

REFERENCIAS

162. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(4):422-8.
163. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(2):191-8.
164. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-6.
165. Marcus JL, Chao C, Leyden WA, Xu L, Yu J, Horberg MA, et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(8):1167-73.
166. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506-14.
167. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Vaquero M, Grau J, Feliu E. Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2000;85(3):325-6.
168. Castillo JJ, Bower M, Bruhlmann J, Novak U, Furrer H, Tanaka PY, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer*. 2015;121(3):423-31.
169. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood*. 2002;100(6):1984-8.
170. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1562-9.
171. Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Muller M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4117-23.
172. Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;166(1):34-49.
173. Gandhi M, Petrich A. Brentuximab vedotin in patients with relapsed HIV-related lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(1):16-9; quiz 9.
174. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-9.

7. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

7.1 TRASPLANTE AUTOGÉNICO

En los pacientes con LNH sistémicos en primera recaída y sensibles a la quimioterapia, sin infección por el VIH, la administración de altas dosis de quimioterapia, con radioterapia o sin ella, seguida de un TPH autogénico, se considera el tratamiento de elección para su rescate.

Distintos grupos nacionales e internacionales han publicado su experiencia en TPH autogénico en pacientes con infección por el VIH (99, 175-179). Los resultados de todos estos estudios permiten concluir que el TPH autogénico en pacientes infectados por el VIH con LH o LNH que reciben TARc es un procedimiento viable, seguro y eficaz, con el que no se ha observado mayor toxicidad inherente al procedimiento ni un aumento sustancial de las complicaciones infecciosas, cuando se compara con el grupo de pacientes con linfoma sin infección por el VIH. Por tanto, se debe considerar el TPH autogénico en este grupo de población para las mismas indicaciones que para la población general con este tipo de tumores (Tabla 8).

De la experiencia acumulada de los estudios mencionados anteriormente se pueden hacer las siguientes consideraciones sobre el TPH autogénico en pacientes infectados por el VIH: i) Debe aplicarse la normativa legal vigente en lo referente a la manipulación y almacenamiento específico de los progenitores hematopoyéticos con riesgo de transmisión de infecciones, ii) la movilización de progenitores hematopoyéticos en estos pacientes es similar a la obtenida en pacientes sin infección por el VIH, iii) la recuperación hematológica e inmunológica en estos pacientes es comparable a la observada en la pacientes sin infección por el VIH y se recomienda la utilización de G-CSF hasta el prendimiento, iv) se debe mantener el TARc durante la movilización y el TPH, evitando fármacos antirretrovirales mielotóxico, v) la frecuencia de muerte por toxicidad es similar a la observada en pacientes no infectados por el VIH, vi) en el acondicionamiento del TPH autogénico en linfoma con afectación del SNC es recomendable incluir tiotepa y BCNU (CI)(180).

7.2. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El TPH alogénico tiene una mortalidad por toxicidad elevada (20-30%, comparado al 5% del TPH autogénico), por lo que tradicionalmente se ha indicado en pacientes seleccionados, con buen estado general, en los que no se podía llevar a cabo un TPH autogénico por movilización insuficiente de progenitores hematopoyéticos y que dispusiesen de un donante familiar con antígenos de histocompatibilidad idénticos. En pacientes con infección por el VIH la experiencia con TPH alogénico es más limitada que con TPH autogénico, pero se ha ido extendiendo en los últimos años, incluyendo la utilización de donantes alternativos (181-186).

Las indicaciones y procedimientos del TPH alogénico en estos pacientes son similares a los utilizados en los pacientes sin infección por el VIH. Sin embargo, deben tenerse en consideración especial varios aspectos particulares en esta población: i) La muerte por toxicidad es mayor que en los pacientes sin infección por el VIH, por lo que el procedimiento debe llevarse a cabo en centros con experiencia en TPH en pacientes de alto riesgo y con estrecha colaboración con profesionales con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH, ii) El tratamiento de soporte es muy importante y debe incluir profilaxis antiinfecciosa adecuada y seguimiento estrecho tras el trasplante, debido al alto riesgo de mortalidad asociada a infecciones, sobretodo en pacientes con enfermedad de injerto contra receptor activa, iii) Se debe mantener el TARc durante todo el procedimiento, iv) El TARc de elección se indica en el apartado correspondiente de estas guías.

7.3. TRASPLANTE DE PROGENITORES Y ERRADICACIÓN DEL VIH

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que albergan la mutación homocigota para la delección $\Delta 32$ del receptor de quimiocinas CCR5 (que hace a la célula resistente a la entrada de VIH con tropismo R5), ha permitido erradicar el VIH de un paciente con leucemia de alto riesgo, en el que no hay indicios de presencia del virus después de ochos años de interrupción mantenida del TAR (182). Este caso, conocido como “paciente Berlín”, ilustra que es posible curar la infección por VIH. Además, el estudio de los posibles mecanismos involucrados en la erradicación del VIH en este paciente ha servido para avanzar en diferentes aspectos relacionados con la curación esta infección viral (185). Por tanto, aunque la elección del donante en pacientes con infección por VIH en los que está indicado el trasplante alogénico debe efectuarse siguiendo los mismos criterios que en pacientes sin infección por HIV, es recomendable explorar la disponibilidad de una fuente de progenitores conmutación homocigota para la delección $\Delta 32$ del receptor de quimiocinas CCR5 como posible estrategia de la curación de la infección por el VIH.

REFERENCIAS

175. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet*. 2000;355(9209):1071-2.
176. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, Miralles P, Berenguer J, Buno I, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005;33(4):487-94.
177. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood*. 2005;105(2):874-8.
178. Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2192-8.
179. Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009;114(7):1306-13.
180. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3903-10.
181. Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, Atkins HL, Battiwalla M, Gress RE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(7):864-71.
182. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):692-8.
183. Hutter G, Zaia JA. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(3):284-95.
184. Serrano D, Miralles P, Balsalobre P, Kwon M, Rodriguez-Macias G, Gayoso J, et al. Graft-versus-tumor effect after allogeneic stem cell transplantation in HIV-positive patients with high-risk hematologic malignancies. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(10):1340-5.
185. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, Sciaranghella G, Busch MP, Keating SM, et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *J Infect Dis*. 2013;207(11):1694-702.
186. Johnston C, Harrington R, Jain R, Schiffer J, Kiem HP, Woolfrey A. Safety and Efficacy of Combination Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Undergoing Autologous or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):149-56.

ANEXO 1: Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides

•Neoplasias de células "B"

I.- Neoplasias de los precursores de las células B

- Leucemia/Linfoma linfoblástico B

II.- Neoplasias de células B maduras

- Leucemia linfática crónica B/Linfoma linfocítico de células pequeñas
- Leucemia prolinfocítica B
- Linfoma esplénico de la zona marginal
- Tricoleucemia
- Leucemia/linfoma esplénico B, inclasificable
 - Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja de células B pequeñas
 - Variante de linfocitos vellosos circulantes
- Linfoma linfoplasmaicítico y macroglobulinemia de Waldenström
- Enfermedades de cadenas pesadas
 - Enfermedad de cadenas pesadas alfa
 - Enfermedad de cadenas pesadas gamma
 - Enfermedad de cadenas pesadas mu
- Neoplasias de células plasmáticas
 - Gammapatía monoclonal de significado incierto
 - Mieloma de células plasmáticas
 - Plasmocitoma óseo solitario
 - Plasmocitoma extraóseo
- Linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT)
- Linfoma ganglionar de la zona marginal
- Linfoma folicular
- Linfoma cutáneo primario centrofolicular
- Linfoma de células del manto
- Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)
 - LDCGB (sin otra especificación)
 - Variantes morfológicas:
 - Centroblástico
 - Inmunoblástico
 - Anaplásico
 - Otras
 - Variantes moleculares:
 - Centrogerminal
 - Células B activadas
 - Subtipos específicos:
 - Rico en células T/histiocitos
 - LDCGB primario del sistema nervioso central
 - LDCGB cutáneo, tipo de las piernas
 - LDCGB EBV positivo del anciano
 - Otros linfomas de células grandes B:
 - LDCGB primario mediastínico (tímico)
 - Linfoma intravascular
 - LDCGB asociado a inflamación crónica
 - Granulomatosis Linfomatoidea
 - LDCGB ALK-positivo
 - Linfoma plasmablástico
 - LDCGB originado en enfermedad de Castleman asociada a HHV8
 - Linfoma de cavidades

Casos borderline:

- Linfoma de células B inclasificable, con rasgos intermedios entre LDCGB y linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B inclasificable, con rasgos intermedios entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico

- Linfoma de Burkitt

•Neoplasias de células "T" y de células "NK"

I.- Neoplasias de los precursores de las células T

- Leucemia/linfoma linfoblástico T

II.- Neoplasias de células T periféricas y de células NK

- Leucemia prolinfocítica de células T
- Leucemia linfocítica de células grandes T granulares
- Trastorno linfoproliferativo crónico de células NK
- Leucemia agresiva de células NK
- Enfermedad linfoproliferativa sistémica de células T EBV + de la infancia
- Leucemia/linfoma de células T del adulto
- Linfoma extraganglionar de células NK/T de tipo nasal
- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- Linfoma hepatoesplénico de células T
- Linfoma paniculítico subcutáneo de células T
- Micosis fungoide
- Síndrome de Sezary
- Trastornos linfoproliferativos de células T, cutáneos, CD30+
 - Linfomacutáneo primario anaplásico de células grandes
 - Papulomatosis linfomatoidea
- Linfomas cutáneos primarios de células T periféricas (formas raras)
 - Linfomacutáneo primario de células T gamma-delta
 - Linfomacutáneo primario de células T citotóxicas agresivas epidermotrópicas CD8+
- Linfomacutáneo primario de células T pequeñas/intermedias CD4+
- Linfoma de células T periféricas (sin otra especificación)
- Linfoma angioinmunoblástico de células T
- Linfoma anaplásico de células grandes ALK+
- Linfoma anaplásico de células grandes ALK-

•Linfoma de Hodgkin

- Linfoma de Hodgkin nodular, de predominio linfocítico
- Linfoma de Hodgkin clásico
 - Esclerosis nodular
 - Celularidad mixta
 - Rico en linfocitos
 - Depleción linfocitaria

•Trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPPT)

- Lesiones precoces
- Hiperplasia plasmacítica
- TLPPT tipo mononucleosis infecciosa
- TLPPT polimorfo
- TLPPT monomorfo (de tipo células B o T/NK)
- TLPPT de tipo linfoma de Hodgkin clásico

ANEXO 2: Estadificación de los linfomas según Ann Arbor/Cotswolds

Estadio I: Afectación de una sola región ganglionar, o de una única estructura linfoide (timo, bazo, anillo de Waldeyer) o de un área extralinfática (Estadio I-E).

Estadio II: Afectación de dos o más regiones ganglionares o de regiones ganglionares y extraganglionares contiguas a las primeras (E), pero siempre en el mismo lado del diafragma.

Estadio III: Afectación de regiones o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma. Puede haber afectación extraganglionar contigua (E).

Estadio IV: Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos. Puede haber o no afectación ganglionar.

Criterio de masa voluminosa: masa ganglionar mayor de 10 cm o masa mediastínica igual o superior a 1/3 del diámetro torácico (a la altura de D5-D6).

Síntomas B: fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso (mayor del 10 % en seis meses)

TABLAS

TABLA 1: CLASIFICACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMÉRICA (USPHS/IDSA)

Solidez de la recomendación

- A: Sólida, debe ofrecerse en todas las situaciones
- B: Moderada, debe ofrecerse habitualmente
- C: Opcional
- D: Generalmente no debe ofrecerse
- E: Nunca debe ofrecerse

Calidad de los hallazgos en los que se basa la recomendación

- I: Al menos un ensayo aleatorizado con criterios de valoración clínica
- II: Estudios clínicos no aleatorizados
- III: Opinión de experto

TABLA 2: DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DE LOS LNH SISTÉMICOS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Anamnesis	Signos B (cualquiera de los siguientes) Fiebre Sudoración nocturna Pérdida de peso superior al 10 % en los últimos 6 meses.
Exploración física	Adenopatías palpables (número, tamaño y localización). Hepatomegalia y esplenomegalia. Masas o nódulos palpables o visibles. Exploración del Anillo de Waldeyer
Pruebas de laboratorio	Hematimetría. Pruebas bioquímicas con determinación de LDH, β -2 microglobulina, transaminasas, bilirrubina, calcio, ácido úrico, proteínas séricas, inmunoglobulinas e inmunofijación. Serologías: VHB, VHC, CMV, VEB, Toxoplasma y Varicela-zoster. Carga viral plasmática de VIH. Subpoblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+)
Histología y citología	Biopsia y aspirado de médula ósea (*) Examen del citocentrifugado del LCR. (citología convencional y citometría de flujo)
Técnicas de imagen	Radiografía de tórax. PET-TC de cuerpo completo. Ocasionalmente: ecografía, RM, endoscopia u otros estudios de imagen en función de la localización del linfoma

(*) La utilidad de la biopsia de médula ósea está en discusión en muchos casos, al demostrar la PET una mayor sensibilidad en la detección de afectación medular. En la actualidad en el linfoma de Hodgkin sólo se realiza en casos de alta sospecha de infiltración y PET negativa, incluyendo citopenias periféricas)

Abreviaturas: VHB: virus de la hepatitis B. VHC: virus de la hepatitis C. CMV: citomegalovirus. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. LCR: líquido cefalorraquídeo. TC: tomografía computarizada. RM: resonancia magnética. PET: tomografía de emisión de positrones.

TABLA 3: ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI) PARA LOS LINFOMAS B DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES

Variables

- Edad (< 60 años frente a ≥ 60 años)
- Estadio Ann Arbor (I - II frente a III – IV)
- Número de áreas extraganglionares afectas (0-1 frente a ≥ 2)
- Capacidad funcional según escala ECOG (1 – 2 frente a ≥ 2)
(Valoración del ECOG: 0: actividad normal, 1: sintomático, pero con actividad normal, 2: en cama menos del 50% del tiempo, 3: en cama más del 50% del tiempo, 4: postrado el 100% del tiempo)
- LDH sérica (normal frente a elevada)

Grupos de riesgo

Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 4 grupos de riesgo:

- Riesgo bajo IPI = 0 - 1
- Riesgo intermedio/bajo IPI = 2
- Riesgo intermedio/alto IPI = 3
- Riesgo alto IPI = 4 - 5

TABLA 4: TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIH

Linfomas no hodgkinianos sistémicos

RT adyuvante tras QT estadios I y II

- Linfoma donde está indicada: LBDCG y LB si no hay respuesta a QT, linfoma plasmablastico en masas residuales.
- Volumen: áreas ganglionares afectas (ISRT).
- Dosis totales: 36-40 Gy en fracciones de 2 Gy

Clase evidencia: IA

Linfoma primario del sistema nervioso central

- Volumen: holocraneal 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy sin sobreimpresión con técnicas convencionales 3D o utilizando IMRT para evitar la irradiación de los hipocampos (Clase de evidencia IA)
- Afectación ocular: irradiar toda la órbita, mejor con técnicas estereotáxicas. Dosis más bajas de 31 Gy reducen la posibilidad de control cerebral.

Clase de evidencia: IIB

Linfoma de Hodgkin

- Enfermedad favorable (E IA, IIA con menos de 3 áreas ganglionares afectas), RT 20 Gy en 10 fracciones.
- Enfermedad favorable IIA sin enfermedad voluminosa, pero < 4 áreas ganglionares afectas: ISRT 30 Gy en 15 fracciones
- Enfermedad desfavorable con pobre respuesta a la QT: ISRT dosis de 36-40 Gy

Clase de evidencia: IA

Radioterapia paliativa

- Indicaciones: en todos los casos en que haya dolor no controlado, compresión de estructuras adyacentes, compresión medular, hemorragia, o falta de efectividad de la QT.
- Dosis 30 Gy, 10 fracciones de 3 Gy

Clase de evidencia: IA

Abreviaturas: RT, radioterapia; QT, quimioterapia; Gy, Grays; LBDCG, linfoma B difuso de célula grande, LB, linfoma de Burkitt; IMRT, radioterapia de intensidad modulada; ISRT, radioterapia dirigida al campo afectado.

TABLA 5: VISIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS ASOCIADOS A INFECCIÓN POR EL VIH

Tratamiento antitumoral

Linfoma B difuso de célula grande

- Estadio IA y IIA: R-CHOP (3 ciclos) administrado cada 21 días + RT campo afecto
- Otros estadios: 6 ciclos de R-CHOP administrado cada 21 días

Linfoma de Burkitt

- CODOX-M/IVAC o pautas similares (HyperCVAD o esquema BURKIMAB)
- Asociar Rituximab a todas las pautas anteriores
- En pacientes con importante comorbilidad se pueden emplear EPOCH

Linfoma de célula B agresivo con reordenamiento de gen MYC y de BCL2 y/o BCL6

- Regímenes de quimioterapia diseñados para el LB, con rituximab. EPOCH-R-DA se puede emplear como alternativa

Tratamiento antirretroviral

- Si el paciente está recibiendo TARc, mantenerlo adecuándolo al tratamiento del linfoma.
- Si el paciente está sin TARc, iniciarlo junto con el tratamiento del linfoma

Tratamiento de soporte y complementario en todos los casos

- Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (1er ciclo)
- Profilaxis meníngea (ver texto)
- Profilaxis de infecciones oportunistas
- Uso de G-CSF

Abreviaturas: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RT: radioterapia; R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; CODOX-M: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato; IVAC: ifosfamida, etopósido y citarabina; CVAD: ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona; BURKIMAB: rituximab, metotrexato, dexametasona, ifosfamida, vincristina, etopósido, citarabina, doxorubicina y vindesina; EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y clorhidrato de doxorubicina ; LB: linfoma de Burkitt; TARc: tratamiento antirretroviral de combinación; G-CSF: factor de estimulación de colonias de granulocitos

TABLA 6: ÍNDICE PRONÓSTICO DE HASENCLEVER PARA ENFERMEDAD DE HODGKIN AVANZADA

- Edad superior a 45 años
- Sexo masculino
- Albumina < 4 mg/dL
- Hemoglobina < 10,5 g/L
- Leucocitos > 1,5 x 10⁹/L
- Linfocitos < 0,6 x 10⁹/L
- Estadio IV

Este sistema incluye 7 factores, cada uno de los cuales reduce la probabilidad de control de la enfermedad a cinco años (ver texto)

TABLA 7: RECOMENDACIONES PRÁCTICAS DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN LA POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH

Estadios iniciales con criterios de buen pronóstico

- Quimioterapia ABVD x 2 + radioterapia (ver más abajo)
- Como alternativa, quimioterapia ABVD x 4 (control con PET durante el tratamiento)

Estadios iniciales con criterios de mal pronóstico

- Quimioterapia ABVD x 4 + radioterapia (ver más abajo)
- Alternativas
 - Quimioterapia ABVD x 6 (control con PET durante el tratamiento).
 - Quimioterapia BEACOPP x 2 + ABVD x 2 + radioterapia (ver más abajo).

Estadios avanzados

- Quimioterapia ABVD x 6 y valorar radioterapia sobre masas residuales
- Alternativa: quimioterapia BEACOPP x 6

Recaída de LH

- Quimioterapia de segunda línea: ESHAP, DHAP, ICE y consolidación con TPH autogénico (excepcionalmente TPH alogénico)
- En pacientes con LH refractario o recaída tras TPH autogénico: Brentuximab, inhibidores de PD-1/PDL-1.

Abreviaturas: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; PET: tomografía de emisión de positrones; BEACOPP: bleomicina, etoposido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona; LH: linfoma de Hodgkin; ESHAP: etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino; ICE: ifosfamida, etopósido, carboplatino; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TABLA 8: TRASPLANTE AUTOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMAS E INFECCIÓN POR EL VIH

Criterios de inclusión (se deben cumplir los tres) ^{1,2}

1. LNH o LH en alguna de las situaciones siguientes

- Tras la segunda RC
- Tras la primera RC cuando haya requerido más de una línea de quimioterapia
- Tras la remisión parcial del linfoma cuando se considere que el tumor es sensible a la quimioterapia

2. Buen estado general

- Sin infección definitiva de sida en actividad
- Ausencia de enfermedades graves (p. ej., cirrosis hepática, cardiopatía evolucionada)

3. Buen control de la infección por el VIH con TARc

- No se debe ofrecer a pacientes en situación de fracaso virológico sin opción de rescate

Procedimiento terapéutico

- Administración de dosis altas de quimioterapia, seguido de la infusión de progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica del mismo paciente

¹Se precisa la opinión conjunta de hematólogos u oncólogos y de especialistas en infección por el VIH

²Se requiere consentimiento informado del paciente

Abreviaturas: LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfomas no hodgkinianos; RC: remisión completa; TARc: tratamiento antirretroviral potente de combinación; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.