



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON VIH Y  
NEOPLASIAS NO DEFINITORIAS DE SIDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CELIA DENISSE CAVILDO JERÓNIMO

TUTOR:

DORA PATRICIA CORNEJO JUÁREZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez  
Coordinador investigación  
Jefe de Departamento  
Infectología y Microbiología  
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Patricia Volkow Fernández  
Médico Titular del Curso de Infectología  
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Eduardo Cervera Ceballos  
Director Académico  
Instituto Nacional de Cancerología

## DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo incondicional a cada momento y por alentarme a continuar superándome siempre.

A mis adscritas, por aportarme todo su conocimiento profesional y personal en estos dos años.

## INDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	5
II. MARCO TEÓRICO .....	6
III. JUSTIFICACIÓN .....	10
IV. PREGUNTA DE TRABAJO .....	10
V. OBJETIVOS .....	11
VI. VARIABLES .....	12
VII. TIPO DE ESTUDIO .....	13
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS .....	13
IX. RESULTADOS .....	18
X. DISCUSIÓN .....	21
XI. CONCLUSIONES .....	26
XII. REFERENCIAS .....	27

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una presentación más agresiva y alta incidencia a edades tempranas, en comparación con la población general, alcanzando hasta un 34% de mortalidad<sup>1</sup>. Históricamente, los cánceres definatorios de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), especialmente el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin, los cuales representaban una proporción sustancial de la morbilidad y mortalidad en sujetos infectados con VIH, pero desde el uso de la terapia antirretroviral combinada (TARc), las tasas de estas malignidades han disminuido<sup>2,3</sup>. Sin embargo, ha habido un aumento en las Neoplasias No Definitorias de SIDA (NNDS), con aumentó en el número de informes de 1.6/1000 personas-año en 1999-2000 a 2.1 en 2009-2011<sup>4</sup>. Las NNDS no están relacionados con el estado inmunológico y algunas veces implican coinfecciones virales, con una mayor incidencia en pacientes que reciben TARc, incluso cuando los factores de riesgo potenciales han sido controlados o eliminados<sup>4</sup>.

En México, las infecciones anuales por VIH llegan a 9300 casos, con una tasa de mortalidad de 4.2/100,0000 personas por año. El TARc se ha utilizado en México desde 2001 con una disminución significativa del cáncer que define SIDA, pero no se ha informado el impacto sobre la prevalencia y la mortalidad relacionada con las NNDS. El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas, los factores de riesgo y el resultado de pacientes infectados por VIH con NNDS en un Hospital de Oncología de tercer nivel de atención en México.

## II. MARCO TEÓRICO

Desde las primeras descripciones de la infección por VIH, una serie de neoplasias indicativas de inmunodeficiencia celular como el sarcoma de Kaposi (SK) y los linfomas no Hodgkin (LNH), incluidos los linfomas primarios de sistema nervioso central, fueron consideradas criterio diagnóstico de SIDA. Posteriormente se observó que las mujeres con infección por VIH desarrollaban con más frecuencia neoplasia intraepitelial cervical (NIC) asociada al virus del papiloma humano (VPH) y carcinoma cervical invasivo, de tal forma que el cáncer de cuello uterino forma parte desde 1993 de las enfermedades definitorias de sida. Este grupo lo constituyen las neoplasias definitorias de sida (NDS), todos ellos relacionados con infecciones virales <sup>5</sup>.

Por otro lado, de forma escasa durante los primeros años y con frecuencia creciente a partir de la introducción del TARc, se han diagnosticado tumores que no son indicativos de inmunodeficiencia y que no siempre tienen origen viral. Estas neoplasias se comportan de forma más agresiva por la coexistencia de la infección por VIH o tienen una incidencia más elevada aunque no presente significación estadística con respecto a la observada en la población no VIH. El conjunto de ellas recibe el nombre de neoplasias no definitorias de sida (NNDS), y las 2 más importantes son el linfoma de Hodgkin (LH) y la neoplasia de canal anal <sup>6</sup>.

Aunque existen trabajos anteriores, el publicado por Frisch y colaboradores es uno de los primeros en los que se describe la asociación entre cáncer y VIH en la era pre-TARc (1978-1996). Entre 366,034 pacientes se diagnosticaron más de 60 tipos diferentes de NNDS, pero solo en 6 se encontró una asociación clara con inmunodepresión: LH, vulva,

seminoma, tejidos blandos, pene y pulmón; los más frecuentes, con diferencia, fueron el LH (612 casos) y el carcinoma de pulmón (808 casos) <sup>7</sup>. Posteriormente, Herida y cols realizaron en Francia un estudio con el objetivo de determinar la incidencia de NNDS antes ( $G_1=1992-1995$ ) y durante la utilización de TAR ( $G_2=1996-1999$ ) comparando los resultados con los observados en la población general durante el mismo periodo de tiempo. El LH y el cáncer de pulmón fueron de nuevo los tumores más frecuentes, sobre todo en  $G_2$ , donde, por el uso de TAR, el recuento de linfocitos CD4+ fue más elevado. Debido a esto, se consideró la existencia de otros factores que influyan en el desarrollo de NNDS: la coinfección por otros virus como el virus de Epstein Barr (VEB) en el caso del LH o el tabaco en el caso del carcinoma de pulmón <sup>8</sup>. Patel y cols analizaron de forma prospectiva 2 grandes cohortes (ASD/HOPS) comparando los datos obtenidos con los de la población general en el mismo periodo de tiempo. El estudio incluyó pacientes en todos los estadios de la infección por VIH durante 3 periodos: pre-TAR (1992-1995), TAR temprano (1996-1999) y TAR actual (2000-2003). De forma global se observó una incidencia significativamente más alta que en la población general en las neoplasias de ano, vagina, hígado, pulmón, melanoma, orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y LH. A lo largo de los 3 periodos se observó una clara disminución en los LNH y el SK desde la época pre-TAR a la actual, no se objetivaron cambios en el NIC y se produjo un aumento significativo de las neoplasias anales, de próstata, LH, melanoma y carcinoma colorrectal <sup>9</sup>. En el metaanálisis de Shiels que incluyó 18 estudios con un total de 4.797 NNDS, se encontró un aumento significativo de los tumores relacionados con agentes infecciosos (ano, nasofaringe, hepatocarcinoma y LH) y con el tabaco (pulmón, riñón, laringe y estómago) <sup>10</sup>.

En nuestro país no se tienen estudios sobre la incidencia de estas neoplasias en población con infección por VIH.

Aunque todavía queda mucho por saber, se puede afirmar que existe una incidencia creciente de NNDS en los pacientes con infección por VIH. Hay algunos cuyo diagnóstico aparece de forma repetida en todas las publicaciones y que claramente tienen una incidencia significativamente más alta que la observada en la población general. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones definitivas en este sentido porque los registros de las neoplasias no son uniformes, la metodología no es la misma en todos los estudios y las características de las neoplasias dependen en muchas ocasiones de la localización geográfica de la población en estudio <sup>6,9</sup>. En los últimos años se ha observado un mayor número de tumores relacionados con la infección por VPH, el carcinoma de pulmón y el hepatocarcinoma. Sin embargo, y sin lugar a dudas, el más frecuente es el LH, que presenta, desde las primeras series, una incidencia de 3 a 18 veces mayor que la observada en la población general <sup>15, 16</sup>.

No existe un solo factor responsable de la aparición de neoplasias, definitorias o no de sida, en los pacientes con infección por VIH. El origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en su génesis hay que considerar varios factores, entre los que destaca el propio VIH, la inmunodepresión que su presencia genera y el uso de TARc <sup>17,18</sup>.

El VIH no es un virus oncogénico, y el desarrollo de una neoplasia no puede considerarse directamente relacionado con su presencia <sup>19,20</sup>. Sin embargo, se han encontrado fragmentos de su genoma en algunos pacientes con LNH, y el gen *tat* parece estar

implicado en el crecimiento de las células del SK. Por todo ello, se considera un agente necesario pero no suficiente para el desarrollo de tumores en esta población <sup>21</sup>.

La inmunodepresión y la viremia no controlada aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias, de tal forma que una carga viral indetectable y unos linfocitos CD4 superiores a 500 cel/mm<sup>3</sup> son factores que protegen del desarrollo de algunos tumores, lo que explicaría por qué con el uso de TARc se ha observado una disminución de las NNDS. Por otro lado, el incremento de NNDS podría deberse, en parte, a la mayor supervivencia de los pacientes como consecuencia del uso de TARc ya que prolonga la vida, pero la función inmune no se restaura completamente. Todo ello condicionaría, en muchos casos, una mayor exposición a carcinógenos ambientales (tabaco, luz ultravioleta), una mayor posibilidad de sobreinfección por virus oncogénicos y un aumento de las posibilidades de aparecer a mutaciones genéticas en pacientes con historia familiar de cáncer <sup>22,23</sup>.

El tipo de tumor varía, en ocasiones, según la vía de adquisición del VIH, los hábitos de vida y la localización geográfica de los pacientes. Los más importantes y los que aparecen de forma repetida en todas las series son el LH, el hepatocarcinoma, el carcinoma de pulmón y la neoplasia de canal anal <sup>9,24</sup>. Entre los menos frecuentes destacan los carcinomas de laringe, los tumores testiculares, los de mama, los de vulva y el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva <sup>10,17</sup>.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Se estima que en México el número anual de infecciones por VIH alcanza los 9300 casos, con una tasa de mortalidad anual del 4.2 por 100,000 habitantes,<sup>2</sup> sin embargo no se cuenta con una estadística objetiva de la incidencia de cáncer en esta población, ni de su impacto en la morbimortalidad asociada a esta patología.

Debido a lo anterior es de suma importancia determinar las características clínicas de las neoplasias no definatorias de SIDA en un hospital de referencia nacional en México.

### **IV. PREGUNTA DE TRABAJO**

¿Cuáles son las características clínicas de las neoplasias no definatorias de SIDA en pacientes con infección por VIH en el Instituto Nacional de Cancerología?

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo primario.**

Describir las características clínicas de los pacientes que desarrollaron alguna neoplasia no definitoria de SIDA en pacientes con infección por VIH en el INCan.

### **Objetivos secundarios.**

1. Identificar factores de riesgo (CV Y CD4) asociados al desarrollo de neoplasias no relacionadas a SIDA
2. Describir desenlace de los pacientes portadores de neoplasias no relacionadas a SIDA.

## VI. VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Categorización	Tipo de Variable
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años	Cuantitativa continua
<b>Sexo</b>	Combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina.	Masculino (0) Femenino (1)	Nominal
<b>Neoplasia no definitiva de SIDA</b>	Neoplasias que no son indicativas de inmunodeficiencia y que no siempre tienen origen viral.	anal/rectal (1); pulmonar (2); mama (3); Linfoma de Hodgkin (4); colon (5); hígado (6); gástrico (7); melanoma (8); tiroides (9); renal (10); leucemia (11); próstata (12), ovario (13); germinal (14), Castleman (15), sarcoma (16), vejiga (17), mieloma/ plasmocitoma (18), Origen desconocido (19), Otros (20)	Nominal
<b>Tabaquismo</b>	Consumo, dependencia o adicción al tabaco o sus derivados.	fumador actual (1), suspendido (2), nunca fumó (3)	Nominal
<b>TARAA</b>	Terapia antirretroviral combinada para el control de la infección por VIH.	Solo INTR (1), solo IP (2), IP/r (3), 1+2 (4), 1+INNTR (5), 2+5 (6), Otro (7).	Nominal
<b>Transmisión de VIH</b>	Vía de adquisición de la infección por VIH.	HSH (1), heterosexual (2), drogas IV (3), transfusión (4), perinatal (5), desconocido (6)	Nominal
<b>Linfocitos T CD4+</b>	Subgrupo de linfocitos encargados de establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmune.	Células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa
<b>Carga viral</b>	Cantidad de partículas virales presentes en los fluidos corporales.	Copias/ml	Cuantitativa

## **VII. TIPO DE ESTUDIO**

Retrospectivo, descriptivo, observacional

## **VIII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Universo de estudio.**

Cohorte de pacientes de la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), entre enero 1996 a diciembre 2016

### **Población.**

Pacientes adultos con infección por VIH y NNDS.

### **Criterios de inclusión.**

- Diagnóstico de infección por VIH
- NNDS documentada por estudio histopatológico.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con neoplasias asociadas a VIH/SIDA.
- Menos de dos visitas al INCan.
- Diagnóstico de NNDS más de 6 meses previo a diagnóstico de VIH.

## **Metodología.**

Estudio retrospectivo de todos los pacientes que asistieron a la Clínica de VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en la Ciudad de México, México de enero de 1996 a diciembre de 2016, con una NNDS confirmada por histopatología documentado durante los primeros 6 meses de diagnóstico de VIH o después de este diagnóstico. Se excluyeron los pacientes que tenían tumores benignos, cáncer definitorio de SIDA o aquellos con <2 visitas al hospital.

Las variables sociodemográficas y clínicas se registraron en un formulario de informe de caso especialmente diseñado. Algunas variables incluyeron edad, sexo, historial de consumo de tabaco o alcohol, modo de transmisión del VIH, recuento de CD4 y carga viral en el VIH y en el diagnóstico de la NNDS, coinfección con VHB o VHC, TARc en la NNDS. El resultado en la última visita se clasificó como vivo con remisión completa, vivo con enfermedad estable o vivo con recaída o progresión de la enfermedad oncológica, muerte relacionada con el VIH, muerte relacionada con cáncer o muerte relacionada con otra causa.

### **Definiciones**

- NNDS: tipo de cáncer que es más probable que ocurra en personas que están infectadas con VIH en comparación con personas que no están infectadas. Las NNDS incluyen el linfoma de Hodgkin (HL), cánceres de boca, garganta, hígado, pulmón y ano, entre otros.
- Neoplasia definitoria de SIDA: un tipo de cáncer que una persona infectada con VIH

tiene un alto riesgo de desarrollar; y si una persona con VIH desarrolla uno de estos cánceres, significa que tiene SIDA.

- Consumo de tabaco positivo: fumador diario o actual, o cuando una persona ha fumado al menos 100 cigarrillos durante su vida.

- Moderado a excesivo consumo de alcohol: hombres que consumen más de 2 bebidas por día o mujeres que consumen más de 1 bebida por día (definición CDC).

- Coinfección por VHB: a) VHB activo: positividad del HBsAg. b) HBV no activo: HBsAB y HBcAB positivo.

- Coinfección por VHC: al menos dos serologías positivas para el VHC.

- Estado oncológico: a) Diagnóstico reciente: un paciente que acaba de realizar el diagnóstico y está bajo tratamiento oncológico de primera línea; b) Remisión completa: desaparición de todos los signos y síntomas de cáncer; c) Remisión parcial: algunos, pero no todos, los signos y síntomas del cáncer han desaparecido; d) Enfermedad estable: Cáncer que no disminuye ni aumenta en extensión o gravedad; e) Recaída: Retorno de la enfermedad o los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejora; f) Progresión: la enfermedad empeora o se propaga en el cuerpo. (Definiciones NIH)

- TARc: terapia antirretroviral combinada que suprime la replicación del VIH. La combinación de al menos tres medicamentos se usa para reducir la probabilidad de que el virus desarrolle resistencia.

- Clasificación OMS/REAL de LH (Organización Mundial de la Salud / Linfoma Europeo Americano Revisado): A) Predominio de linfocitos nodulares, B) LH clásica: a) Esclerosis nodular, b) clásica rica en linfocitos, c) Celularidad mixta, d) LH de depleción de linfocitos.
- Muerte relacionada con el VIH: Muerte relacionada con una enfermedad oportunista, en un paciente sin TARc o en un paciente que no ha logrado supresión viral con TARc (carga viral detectable y bajo recuento de CD4).
- Muerte relacionada con NNDS: Muerte relacionada con progresión o recaída de enfermedad neoplásica.
- Muerte relacionada con otra causa: Muerte relacionada con una enfermedad no relacionada con el VIH y sin NNDS.

### **Tamaño de la muestra.**

Muestreo no probabilístico a conveniencia.

### **Consideraciones éticas.**

Este estudio con lleva un riesgo mínimo para los pacientes, ya que sólo se requirió la revisión de expedientes para la extracción de datos. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se requirió uso de consentimiento informado. Los autores involucrados en el análisis de datos no pudieron identificar pacientes individuales ya que la base de datos utilizó números específicos del estudio.

Se obtuvo el permiso por el Comité de Ética en Investigación del INCAN (Rev/13/17).

### **Análisis estadístico.**

Las variables cuantitativas se calcularon con desviación estándar media (s.d), o mediana y el rango intercuartil (IQR) según corresponda. El análisis de regresión logística para la mortalidad incluyó las siguientes variables consideradas como factores de riesgo potenciales: edad ( $\geq 50$  años), antecedentes de tabaquismo, antecedentes de haber recibido más de un TARc, antecedentes de enfermedad oportunista, coinfección por VHB o VHC, cáncer en estadio III o IV , enfermedad oncológica con progresión o recaída, cáncer hematológico, recuento de CD4 en el diagnóstico de cáncer  $\leq 200$  céls/mm<sup>3</sup> y carga viral en el diagnóstico de cáncer  $\geq 10,000$  copias/ml. Prueba de log rank y Kaplan-Meier se realizaron para la mortalidad. Los datos se analizaron usando el programa estadístico STATA (ver.14; Stata Corp., College Station, TX, EE. UU.).

## IX. RESULTADOS

Durante el período de estudio, 1126 pacientes fueron atendidos en la Clínica de VIH/SIDA; 139 tuvieron una NNDS diagnosticada (12.3%), cinco de ellos desarrollaron una segunda neoplasia durante el seguimiento. Se excluyeron diez pacientes: ocho con diagnóstico de cáncer realizado más de seis meses antes del diagnóstico de VIH y dos con menos de dos visitas al hospital. El número total de personas-año en riesgo de este estudio fue 367.8, con un promedio de 2.6 pacientes/año. La mediana de seguimiento de la infección por VIH fue de 5,5 años (IQR 0,2, 2,04); la mediana de seguimiento para NNDS fue de 1.8 años (IQR 0.58, 4.2).

La mediana de edad fue  $42.9 \pm 10.9$  años, 114 (82%) fueron hombres. Setenta y tres pacientes (52.5%) tenían antecedente de tabaquismo y 75 (53.9%) tenían antecedente de consumo de alcohol. Cinco pacientes (3,5%) tenían coinfección activa con virus de hepatitis B (VHB), 21 (14,6%) tenían VHB no activo documentado y ocho (5%) tenían infección por virus de hepatitis C (VHC).

La mediana de CD4+ al diagnóstico de VIH fue de 133 células/mm<sup>3</sup> (IQR 50, 284); la mediana de la carga viral fue de 105,472 copias/ml (IQR 37,163; 475,471). Al diagnóstico de cáncer, la mediana de CD4+ fue de 297 células/mm<sup>3</sup> (IQR 128, 479); 81 pacientes (56.3%) tenían un recuento de CD4+ >200 células/mm<sup>3</sup>. La mediana de carga viral en el momento del diagnóstico de cáncer fue de 40 copias/ml (IQR 0, 19,293); 81 pacientes tenían carga viral de VIH indetectable. La *Tabla 1* muestra las características demográficas y clínicas en la cohorte.

En los 114 hombres, las principales NNDS fueron: 35 (25,2%) LH, 16 (11,5%) cáncer

anal, 13 (9,4%) tumores germinales y 13 (9,4%) enfermedad de Castleman. Dos pacientes (1,4%) tenían melanoma y 2 (1,4%) tenían cáncer basocelular de piel. Un paciente tuvo LH y cáncer de pulmón. Los otros tumores (n = 33, 23,7%) se muestran en la *Figura 1*.

En las 25 mujeres (18%), las NNDS principales fueron: 9 (6,5%) cáncer vulvovaginal asociado al virus del papiloma humano (VPH), 7 (5%) cáncer de mama y tres (2,2%) cáncer de piel basocelular. Las otras neoplasias (n = 10, 7,2%) se muestran en la *Figura 2*. Cinco pacientes tenían dos neoplasias diferentes: una vulvar y vaginal, una LH y cáncer de pulmón, una vaginal y tiroideo, una condrosarcoma y epidermoide, y una con cáncer de mama y vulva.

La clasificación WHO / REAL del 36 HL fue: 21 celularidad mixta (58,3%), 6 esclerosis nodular (16,7%), un linfocito rico (2,8%), un linfocito agotado (2,8%) y 7 (19,4%) fueron clasificados como clásicos sin el tipo específico. Otras neoplasias hematológicas fueron cuatro (2,9%) mieloma / plasmocitoma, dos (1,4%) síndrome mielodisplásico y una (0,7%) leucemia.

Algunas características clínicas difieren entre las principales NNDS informadas. Estos se muestran en la *Tabla 2*.

El resultado de la enfermedad oncológica en la última visita fue remisión completa en 44 pacientes (31,6%), enfermedad estable en 39 (28%), progresión o recaída en 34 (24,5%).

En la última visita al hospital, 24 pacientes (17,3%) murieron: 2 (1,4%) por infección con VIH, 9 (6,5%) relacionados con la enfermedad oncológica, 13 (9,4%) por otras causas.

Para el análisis multivariado, los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron neoplasia hematológica (OR 19.2, 1.62-226,  $p= 0.02$  y progresión o recaída de la enfermedad oncológica (OR 28.2, 2.5-317.1,  $p= 0.007$ ).

## X. DISCUSIÓN

La prevalencia de VIH en México en 2016 se calculó en 220,000 casos, con 12,000 nuevos casos por año y 42,000 muertes relacionadas con SIDA<sup>13</sup>. El cáncer es una comorbilidad frecuente en individuos infectados por VIH<sup>14</sup>. Los pacientes infectados con VIH tienen un riesgo significativo de muchos tipos de cáncer, como LH, cáncer anal, tumores germinales, cáncer vulvo-vaginal, de piel y de mama. Un estudio realizado en los EE. UU., Reporta LH, cáncer de pulmón, anal e hígado, como las NNDS más prevalentes entre los pacientes con VIH. Otros informes describen cáncer de mama, colon, esófago y pulmón como los más frecuentes<sup>2</sup>. Este estudio muestra las principales características clínicas y el resultado de los pacientes con NNDS en un centro de derivación oncológica en un país de medianos ingresos. Encontramos resultados similares en comparación con los países de altos ingresos, siendo el LH la NNDS más frecuente, seguido del cáncer anal, germinal y enfermedad de Castleman como las neoplasias más frecuentes en toda la cohorte.

En la era posterior al TARc, numerosos estudios epidemiológicos internacionales han demostrado que las tasas de cánceres defintorios de SIDA [linfoma no Hodgkin (LNH), sarcoma de Kaposi y cáncer de cuello uterino] disminuyeron 3 veces, mientras que las tasas de incidencia de NNDS aumentaron por más de 3 veces en el mismo período de tiempo<sup>15</sup>. El factor de riesgo epidemiológico más fuerte para desarrollar un NADC es la edad, ya que a medida que los pacientes con VIH viven más tiempo también existe un mayor riesgo de cáncer<sup>16</sup>.

Los pacientes con inmunosupresión severa y prolongada, con recuento de CD4+ inferior

a  $200 \text{ cel/mm}^3$ , muestran una tasa de disminución de NNDS, probablemente debido al riesgo de mortalidad de las enfermedades que definen SIDA en esta población de pacientes <sup>15</sup>. En esta cohorte, encontramos un aumento significativo en CD4+ al diagnóstico de cáncer, comparado con los CD4+ basales, lo que sugiere que este no es un parámetro que predice una NNDS. Sin embargo, algunas neoplasias se presentaron con un recuento de CD4+ inferior a 200, como LH y tumores germinales.

Un punto importante es que las NNDS se diagnostican a una edad más temprana en pacientes infectados por VIH, el riesgo de desarrollar una NNDS de cualquier tipo en un paciente infectado con VIH, mayor de 40 años, es 12 veces mayor en comparación con la población general <sup>15</sup>. El promedio de edad en toda la cohorte fue de 42 años, pero fue diferente al analizar diferentes NNDS, siendo tan joven como 33 años para enfermedad de Castleman o mayor como 57 años para cáncer de piel.

LH fue la NNDS más frecuente (25%); algunos estudios epidemiológicos mostraron que los pacientes con VIH tienen un riesgo 10 veces mayor de LH en comparación con los sujetos VIH negativos; la incidencia ha aumentado después de la introducción del TARc. Además, tiene un comportamiento agresivo inusual, etapas avanzadas, afectación extraganglionar, subtipos más agresivos y un mal pronóstico general <sup>14</sup>. La celularidad mixta (CM) sigue siendo la histología más frecuente, pero la frecuencia de la esclerosis nodular aumenta claramente <sup>14</sup>. En un estudio de 848 pacientes con HIV-LH, 30% fueron CM, 30% de esclerosis nodular y 38% LH clásico no especificado <sup>14,27</sup>. Encontramos CM como la histología más frecuente (58%), seguida de esclerosis nodular (16%) y clásica sin un subtipo específico (19%). El noventa y cuatro por ciento de nuestros pacientes se clasificaron en estadios III o IV, todos tenían síntomas B, seis (16,7%) pacientes murieron.

Los pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de cáncer anal, con una incidencia de hasta 50 en comparación con la población general, siendo los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) más vulnerables (60 veces mayor) con una edad más temprana al momento del diagnóstico (mediana de 45 años) comparado con 60 años para la población general) <sup>14,27</sup>. El VPH-16 y el VPH-18 desempeñan un papel fundamental en la patogénesis del carcinoma escamoso anal, la prevalencia del VPH se ha informado en más del 90%; un recuento reducido de células CD4+ se ha asociado con una eliminación reducida de la infección anal por VPH y el desarrollo de lesiones precancerosas <sup>4</sup>. El cáncer anal generalmente tiene un resultado clínico agresivo y tiene un mal pronóstico <sup>28</sup>. En esta cohorte, 16 hombres (todos HSH) tenían cáncer anal que representaba el 14% de todas las neoplasias en este grupo. Otros tipos de cáncer relacionados con VPH, como vulvar y vaginal, representaron el 36% de las neoplasias en nuestro grupo de mujeres. Agregados al cáncer anal de los hombres, estos dos tipos de cáncer asociados con el VPH muestran la importancia de la detección temprana y los procedimientos de detección en pacientes con VIH.

El cáncer de pulmón también se ha informado como una de las NNDS más frecuentes en pacientes con VIH; el riesgo se ha estimado como más de dos a seis veces mayor que en la población general <sup>27</sup>. Este cáncer está estrechamente relacionado con las tasas de tabaquismo más altas en esta población (40 a 70%) en comparación con la población sin VIH (20%) <sup>5</sup>. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es el tipo histológico principal y tiene una supervivencia corta (1 a 4 meses) cuando se encuentra en etapa avanzada. La inmunodeficiencia severa podría ser un factor de riesgo significativo ya que el recuento de CD4 en el momento del diagnóstico se encuentra entre 120 y 288 cel/mm<sup>3</sup>.

Presentamos dos casos de CPNM (1,4%), uno de los dos sobrevivió.

Varios informes describieron el carcinoma primario de piel como los principales cánceres en los NNDS <sup>3,29,30</sup>. Documentamos 5 casos de cáncer basocelular y 2 casos de melanoma, que representan el 5% del total de NNDS.

Los sujetos infectados con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, con un exceso de riesgo de 3 a 6 veces en comparación con la población general <sup>4</sup>. Los principales factores de riesgo son la hepatitis viral y el abuso de alcohol. No informamos cáncer de hígado ni casos de cirrosis; la prevalencia de coinfección con VHB replicativo fue del 3,8% y del VHC del 5%. La prevalencia de coinfección fue similar a la informada en la población general en México (VHB 3,3% y VHC 6%) <sup>31</sup>. En la población con VIH en todo el mundo, algunos estudios han informado sobre VHB en 10% y VHC en 33% <sup>27</sup>.

El cáncer de mama es uno de los tumores malignos más comunes en mujeres en la población general <sup>30</sup>. En México es la segunda causa de mortalidad en mujeres  $\geq 20$  años. Documentamos esta neoplasia en el 24% del grupo de mujeres.

Los cánceres de células germinales testiculares no se han relacionado con un aumento del riesgo de infección por VIH, y la historia natural de estos tumores malignos no parece estar influenciada por la infección por VIH <sup>28</sup>. También notamos una alta tasa de tumores germinales relacionados con la edad de presentación y la infección por VIH (9.4%).

Un tercio de todos los pacientes en esta serie tenían  $<200$  CD4 + en el diagnóstico NADC, pero no se asoció como un factor de riesgo para la mortalidad. La neoplasia hematológica

y la progresión o recaída de la enfermedad oncológica fueron los factores de riesgo asociados a la mortalidad.

Este estudio tiene algunas limitaciones: se incluyeron pacientes de un solo centro de referencia de atención terciaria, y los pacientes con estadios avanzados de neoplasias malignas son referidos a un hospital de segundo nivel. Al tratarse de un estudio retrospectivo, puede tratarse de sesgos de selección e información. Por otro lado, las fortalezas del estudio incluyen una cohorte bien definida con seguimiento a largo plazo, y hasta este momento es el primer estudio en México llevado a cabo en un centro de referencia oncológica.

## **XI. CONCLUSIONES**

Este estudio nos permite tener una visión cercana actual relacionada con las NNDS que afectan a pacientes infectados con VIH en un país en desarrollo. Es esencial la colaboración multidisciplinaria en la que participen hematólogos, oncólogos y especialistas en VIH para tratar a estos pacientes.

Se debe enfatizar en el tamizaje de cáncer para pacientes con VIH y las intervenciones de prevención, incluyendo dejar de fumar y vacunación, que son herramientas útiles para disminuir el riesgo de cáncer en pacientes con VIH.

## XII. REFERENCIAS

1. Meredith S. Shiels, Ruth M. Pfeiffer, Eric A. Engels. Age at cancer diagnosis among people with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 2010 October 5; 153(7): 452–460. doi:10.1059/0003-4819-153-7-201010050-00008.
2. Shrestha S, Johnson DC, Porter DC, Reid E, Palchinsky J, Napravnik S, et al. Short communication. Lack of occult HIV infection among Non-AIDS-Defining Cancer patients in three academic oncology clinics in the United States. *AIDS Res Human Retrovirus* 2013; 29: 887-891.
3. Krishnan S, Schouten JT, Jacobson DL, Benson CA, Collier AC, Kolar SL, et al. Incidence of Non-AIDS-Defining Cancer in Antiretroviral treatment-naïve subjects after antiretroviral treatment initiation: an ACTG longitudinal linked randomized trials analysis. *Oncology*. 2011;80(1-2):42-9. doi: 10.1159/000328032.
4. Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, Petrucci A, Panese S, Esemè F, et al. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol* 2015; 4: 209-218.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 2018  
<https://www.cdc.gov/hiv/spanish/index.html>
6. E.P. Simard, R.M. Pfeiffer, E.A. Engels. Spectrum of cancer risk late after AIDS in the United States. *Arch Intern Med*, 170 (2010), pp. 133-1345.

7. M. Frisch,R.J. Biggar,E.A. Engels,J.J. Goedert,for the AIDS-Cancer match registry study group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*, 285 (2001), pp. 1736-1745.
8. M. Herida,M. Mary-Krause,R. Kaphan,J. Cadranel,I. Poizot-Martin,Ch. Rabaud. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients. *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 3447-3453 <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.01.096>.
9. P. Patel,D.L. Hanson,P.S. Sullivan,R.M. Novak,A.C. Moorman,T.C. Tong. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States 1992-2003. *Ann Intern Med*, 148 (2008), pp. 728-736.
- 10.M.S. Shiels,S.R. Cole,G.D. Kirk,Ch. Poole. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52 (2009), pp. 611-622 <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181b327ca>
- 11.National Cancer Institute. Publications. NCI Dictionaries. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
- 12.National Institute of Health. National Cancer Institute surveillance, epidemiology and end results program 2017. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
- 13.ONUSIDA 2016.<http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/mexico>
- 14.Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boué F, Rosmorduc O, Lavolé A, Choquet S, Heudel PE, Leblond V, Gabarre J, Valantin MA, Solas C, Guihot A, Carcelain G, Autran B, Katlama C, Quéro L. Non-AIDS-related malignancies:

- expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary  
CANCER VIH Working Group. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):397-408. doi:  
10.1093/annonc/mdv606.
15. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ.  
The Rising Challenge of Non–AIDS-Defining Cancers in HIV-Infected Patients. *Clin  
Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1228-35. doi: 10.1093/cid/cis613.
16. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, Mandelia  
S, Møller H, Bower M. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-  
AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009;27: 884-90.
17. C.W. Wester, J.R. Koethe, B.E. Sheperd, S.E. Stinnette, P.F. Rebeiro, A. Kipp. Non-  
AIDS defining events among HIV-1-infected adults receiving combination  
antiretroviral therapy in resource-replete versus resource-limited urban setting.  
*AIDS*, 25 (2011), pp.1471-1479 <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328347f9d4>
18. N. Dauby, S. De Wit, V.C. Delforge Necsoi, N. Clumeck. Characteristics of non-AIDS  
defining malignancies in the HAART era: a clinic-epidemiological study. *J Intern  
AIDS Soc*, 14 (2011), pp. 16-22.
19. Pantanowitz L. Overview of non-AIDS-defining malignancies in HIV infection.  
Section Editor: Dezeube BJ; Deputy Editor: Ross ME. Disponible  
en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2017.
20. S.T. Lim, A.M. Levine. Non-AIDS-Defining cancers and HIV infection. *Curr Infect  
Dis Rep*, 7 (2005), pp. 227-234.

21. K.J. Cremer, S.B. Spring, J. Gruber. Role of human immunodeficiency virus type 1 and other viruses in malignancies associated with acquired immunodeficiency disease syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 82 (1990), pp. 1016-102
22. E. Kieff. Current perspectives on the molecular pathogenesis of virus-induced cancers in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 23 (1998), pp. 7-14
23. B. Ensoli, G. Barillari, S.Z. Salahuddin, R.C. Gallo, F. Wong-Staal. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature*, 345 (1990), pp. 84-86 <http://dx.doi.org/10.1038/345084a0>
24. G.M. Clifford, J. Polesel, M. Rickenbach, L. Dal Maso, O. Keiser, A. Kofler, on behalf of the wiss Cohort Study. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*, 97 (2005), pp. 425-432 <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji072>
25. A. Burgi, S. Brodine, S. Wegner, M. Milazzo, M.R. Wallace, K. Spooner. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*, 104 (2005), pp. 1505-1511 <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21334>
26. R.J. Bedimo, A. McGinnis, M. Dunlap, M.C. Rodriguez-Barradas, A.C. Justice. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus non-infected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52 (2009), pp. 203-208 <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181b033ab>

27. Nguyen, M.L., Farrell, K.J. & Gunthel, C.J. Non-AIDS-Defining Malignancies in Patients with HIV in the HAART Era. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 46. doi:10.1007/s11908-009-0075-6.
28. Spano JP, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenges in HIV-positive patients. Part II. Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Int Med* 2002; 13: 227-232.
29. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, Blazes DL, Agan BK, Armstrong A, Fraser S, Crum NF. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104: 1505-11.
30. Chen CH, Chung CY, Wang LH, Lin C, Lin HL, Lin HC. Risk of cancer among HIV-infected patients from a population-based nested case-control study: implications for cancer prevention. *BMC Cancer* 2015; 15:133. doi:10.1186/s12885-015-1099-y.
31. Panduro A, Escobedo Meléndez G, Fierro NA, Ruiz-Madrigal B, Zepeda-Carrillo EA; Román S. [Epidemiology of viral hepatitis in Mexico\*. *Salud Publica Mex* 2011; 53 suppl1: S37-45.