



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. RODRIGO ALEJANDRO OLMEDO RENEAM

**NIVEL DE LINFOCITOS T CD4+ Y MORTALIDAD
ASOCIADA EN PACIENTES CON INFECCIÓN
POR VIH Y CÁNCER TRATADOS EN EL INCAN
EN UN PERÍODO DE 10 AÑOS**



**DRA. BEDA DANIELA ISLAS MUÑOZ
DIRECTORA DE TESIS
DRA. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ
CO-TUTORA**

MÉXICO, CDMX

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**Dra. Beda Daniela Islas Muñoz
Asesora de Tesis
Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología
Adscrita Servicio de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología**

**Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández
Profesora Titular del Curso de Infectología
Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología
Instituto Nacional de Cancerología**

**Dr. Rodrigo Alejandro Olmedo Reneaum
Autor de Tesis
Residente de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología**

ÍNDICE

.....	0
RESUMEN.....	2
1. MARCO TEÓRICO	4
1.1 ANTECEDENTES.....	4
1.2 MARCO DE REFERENCIA.....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3. JUSTIFICACIÓN	10
4. OBJETIVOS.....	11
5.HIPÓTESIS.....	12
6. DISEÑO	12
7. MATERIALES Y MÉTODO.....	12
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE PROTECCIÓN DE DATOS	19
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
10. RESULTADOS	20
11. DISCUSIÓN.....	29
12. CONCLUSIÓN	32
13. REFERENCIAS.....	33
14. BIBLIOGRAFÍA	34
15. SUPLEMENTO.....	35

RESUMEN

Introducción: Un nivel bajo de linfocitos T CD4+ en personas que viven con infección por VIH (PVVIH) se ha asociado a mayor mortalidad al ser comparados con pacientes con niveles mayores. Las PVVIH tienen una mayor prevalencia de enfermedades neoplásicas que individuos sin esta condición. La quimioterapia es el tratamiento indicado en gran parte de las enfermedades neoplásicas; Está demostrado que la quimioterapia altera el sistema inmunológico y disminuye los niveles de linfocitos T CD4+ en estos pacientes, por lo que se esperaría que tuvieran una mayor mortalidad. Únicamente se ha publicado un estudio en EEUU realizado en 2019 que mostró que por cada 100 células de linfocitos T CD4+ que disminuían después de recibir quimioterapia la mortalidad incrementó 27%. Sin embargo, en esta población la mediana de CD4 fue de 297 células lo cual es mayor a los niveles de linfocitos T CD4+ que se han reportado en población mexicana con VIH y cáncer (84 células/mcl en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH)).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de cohorte. Revisamos los expedientes electrónicos de todos los pacientes que fueron valorados en la clínica de cáncer y SIDA del INCan en el periodo comprendido del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015 y que recibieron quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y/o cirugía oncológica y se evaluó el nivel basal de linfocitos T CD4+, el nadir durante la recepción de tratamiento oncológico, el primer nivel de linfocitos T CD4+ posterior a recepción de tratamiento, al año y cinco después de haber finalizado el tratamiento oncológico. Se evaluó el tipo de cáncer, el tratamiento oncológico recibido (quimioterapia, inmunoterapia, cirugía y/o radioterapia), tratamiento antirretroviral, control virológico, presencia de infecciones definitorias de SIDA y no definitorias, coinfección con virus de hepatitis B o C activa, uso de drogas. Para las variables continuas se categorizó a los pacientes de acuerdo con los puntos de corte, se evaluaron con prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se analizaron los cambios de conteo de linfocitos T CD4+ asociados a quimioterapia, radioterapia, cirugía y/o inmunoterapia. Se realizó un modelo de regresión logística tomando en

cuenta el conteo de linfocitos T CD4+ basal, nadir y la asociación con mortalidad por cualquier causa.

Resultados: Se incluyeron 445 pacientes la edad promedio de los pacientes fue de 37.82 años (31-44 años), la mayoría de los pacientes fueron hombres (87.25%), 147 pacientes (32.89%) presentaban un valor basal de linfocitos T CD4+ menor a 100 células/mm³, la mediana basal en log₁₀ de carga viral fue de 4.85 (3.18-5.44). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de VIH fue de 54.41 meses (IQR 5-96). La mayoría de los pacientes contaba con diagnóstico de sarcoma de Kaposi (48%) de estos la mayoría con enfermedad diseminada, seguido de hematológico (30%). La mayor parte de los pacientes estaban en etapa clínica I (38.5%) seguido de etapa clínica IV (38%). En el análisis descriptivo por diferencia de medias se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a un nadir de linfocitos T CD4+ en los pacientes que fallecieron contra los que no fallecieron, 117.71 vs 175.44 linfocitos/microlitro (p = 0.011). Observamos un nadir más bajo de estas células en pacientes con infecciones oportunistas, choque séptico e ingreso a unidad de terapia intensiva. En el modelo se encontró una asociación significativa entre etapa clínica IV y mayor mortalidad a 1 año (OR 2.39; CI 1.26 – 4.52) y a 5 años (OR 2.21; CI 1.21- 4.02). A 5 años se observó mayor mortalidad en pacientes con infecciones definitorias de SIDA (OR 2.17; CI 1.12 – 4.17). Al año de término de tratamiento tener un nadir de linfocitos T CD4+ mayor a 200 células se asoció a menor mortalidad (OR 0.29; CI 0.08 – 0.92). También se encontró menor mortalidad en los pacientes con diagnóstico de sarcoma de Kaposi (SK) diseminado a a 5 años (OR 0.29; CI 0.08 – 0.97).

Conclusiones: Encontramos menor mortalidad con un nadir de CD4+ mayor a 200 células al año de término de tratamiento oncológico. Un grado más avanzado de la enfermedad oncológica y la presencia de infecciones oportunistas resultaron asociadas a mayor mortalidad, mientras que el diagnóstico de sarcoma de Kaposi diseminado se asoció a menor mortalidad.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

La infección por el virus de VIH continúa siendo un gran problema de salud a nivel mundial, debido a la morbilidad y mortalidad que genera, así como a los costos en los sistemas de salud. Según el último reporte de la Secretaría de Salud, se diagnosticaron 15,446 nuevos casos de infección por VIH en 2021 y un total de 336,515 pacientes como prevalencia de seropositivos hasta el primer trimestre de 2022. [1] De acuerdo al último reporte de INEGI, hubo una tasa de mortalidad de 3.6 por cada 100,000 habitantes en el año 2020. [2] Con estos datos se pone en perspectiva el gran problema de salud que representa la infección por VIH en nuestro país. La tasa de mortalidad ha disminuido a lo largo de los últimos 10 años, asociado también a un mayor número de pacientes en tratamiento antirretroviral. [2] Desde la introducción de la terapia antirretroviral combinada (TARc), el pronóstico de PVVIH ha mejorado considerablemente. [3] El uso de TARc disminuye la carga viral y se asocia a incremento de linfocitos T CD4+ lo cual conlleva menor morbimortalidad. Se ha establecido que un nivel de linfocitos T CD4+ basal tiene una relación inversamente proporcional con la mortalidad en estos pacientes, es decir, a menor conteo de estas células, la mortalidad es mayor. [3] En un estudio realizado en Estados Unidos se analizaron 37,469 pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral entre 1996 y 2001, la mayoría eran hombres, con una mediana de edad de 37 años, con un seguimiento promedio de 11.3 años posteriores al inicio de tratamiento. La mediana de linfocitos T CD4+ basal fue de 221 células/mcl. Se registraron 6344 muertes durante 359 219 años de seguimiento acumulado. La mortalidad acumulada a 15 años varió de 7.1% para un conteo basal > 500 cél/mcl a 10.7% para pacientes con conteo <50 cél/mcl. Se observó también que la mortalidad fue disminuyendo incluso en los pacientes con linfocitos CD4+ basales bajos (<50 cél/mcl) conforme continuaran el tratamiento antirretroviral más

allá de 5 años. En este estudio concluyen que la mortalidad en pacientes con CD4+ basales bajos puede ser comparable o no tener diferencia significativa contra los pacientes con CD4+ basales >200 cél/mcl tras 5 años de tratamiento antirretroviral, con aumento en el conteo de estas células. [3] En otro estudio se analizaron 24 310 personas-año, donde 1094 pacientes desarrollaron SIDA o murieron y 344 pacientes murieron. [4] Se definieron variables pronósticas de mortalidad, estableciendo un nivel de linfocitos T CD4 <50 cél/mcl como el factor pronóstico de mortalidad más importante. [4]

Las PVVIH tienen un riesgo 1.6-1.7 veces mayor de desarrollar cáncer en comparación con población sana. [5] Cuando se comparan pacientes con cáncer, los PVVIH tienen un curso clínico más grave y una tasa de supervivencia menor que los pacientes que no tienen la infección. Hasta 20% de las muertes en PVVIH se atribuyen a cáncer, representando una complicación frecuente con alta mortalidad en esta población. [5] Esta asociación se puede explicar por la inmunosupresión y el estado de inflamación crónica en pacientes con esta infección, así como a la asociación de otras conductas de riesgo, como el uso de drogas intravenosas, alcoholismo y tabaquismo, entre otras. También algunas coinfecciones se relacionan a mayor riesgo de cáncer, sobre todo por virus oncogénicos, como Epstein Barr (EBV), herpes 8 (VHH-8), virus de papiloma humano (VPH), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), entre otros. [5] Algunos tipos de cáncer se han catalogado como enfermedades definitorias de SIDA, como el sarcoma de Kaposi, el LNH y el cáncer cervicouterino invasivo. Los tipos de cáncer definidores de SIDA son más frecuentes en pacientes con mayor grado de inmunocompromiso, es decir, pacientes con linfocitos T CD4+ más bajos. Hoy en día, debido a la mejor distribución de tratamiento antirretroviral, el tipo de cáncer más común en estos pacientes son los no-definidores de SIDA. En este tipo de cáncer ha sido debatida la relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y la incidencia del padecimiento oncológico. Al parecer el conteo bajo de CD4s se ha asociado a tipos de cáncer relacionados con virus, mientras los no virales no tienen esta asociación. [5]

Los tipos de cáncer definidores de SIDA, han mejorado su supervivencia a partir de la implementación de TARc. De hecho se ha demostrado un desenlace favorable en ciertos tipos de cáncer únicamente con el tratamiento antirretroviral, independientemente del uso de quimioterapia, como lo es el caso del SK. Sin embargo, distintos estudios demuestran que la combinación de quimioterapia y tratamiento antirretroviral es lo ideal en cuanto a una mejor tasa de supervivencia. [5] En cuanto a los tipos de cáncer no definidores de SIDA, las tasas de supervivencia también han mejorado con TARc, en algunos tipos de neoplasias sólidas, como cáncer pulmonar, hepático o anal, las tasas de supervivencia a 5 años, son comparables con las personas que no están infectadas por VIH. En cuanto al TARc y la administración de quimioterapia, se han demostrado peores desenlaces en pacientes que suspenden el tratamiento contra VIH que los que continúan tratados. [5] Por este motivo está recomendado no suspender el tratamiento antirretroviral en estos pacientes, independientemente del tratamiento oncológico administrado. [5]

Los pacientes con cáncer y VIH tienen peores desenlaces que los pacientes que tienen cáncer pero no viven con VIH. Varios de los tratamientos utilizados para combatir el cáncer suelen disminuir los niveles de linfocitos T CD4+, principalmente las quimioterapias y radioterapia. No existen actualmente guías específicas estandarizadas de tratamiento oncológico para PVVIH, lo que ha llevado a realizar manejos a discreción del médico tratante. Un análisis de regresión logística realizado en Estados Unidos evaluó los registros de 3,045 PVVIH y cáncer y los comparó con 1,087,648 pacientes con cáncer sin VIH. [6] Se encontró que una proporción significativamente mayor de pacientes infectados por VIH no recibieron tratamiento para linfoma difuso de células grandes B (razón de momios ajustada, 1.67; 95% IC, 1.41 – 1.99), cáncer pulmonar (razón de momios ajustada, 1.77; 95% IC, 1.33 – 2.37), linfoma de Hodgkin (razón de momios ajustada, 1.77; 95% IC, 1.33 – 2.37), cáncer de próstata (razón de momios ajustada, 1.79; 95% IC, 1.31 – 2.46) y cáncer colorrectal (razón de momios ajustada, 2.27; 95% IC, 1.50 – 2.72). [6] Se encontró también que para PVVIH se tenía una menor probabilidad de recibir

tratamientos oncológicos estandarizados. Dentro de los factores de riesgo para no recibir tratamiento oncológico se encontró un nivel de linfocitos T CD4+ bajo como uno de los principales. [6] Esta falta de estandarización de tratamiento oncológico en PVVIH puede ser una causa de mortalidad elevada en esta población.

En México, el linfoma no-Hodgkin es el más frecuente en PVVIH y en estos pacientes los eventos definidores de SIDA continúan siendo la causa principal de mortalidad. [7] Un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, de la Ciudad de México, analizó a pacientes con diagnóstico de linfoma y VIH de enero de 2010 a diciembre de 2017 describiendo la tasa de coinfecciones al momento del diagnóstico y durante la terapia y la asociación de variables relacionadas a mortalidad. Se incluyeron 153 pacientes, 26 con linfoma de Hodgkin y 127 con LNH. De estos pacientes el 68% fueron diagnosticados con VIH avanzado (menos de 200 linfocitos T CD4+/mcl). Casi 25% de los pacientes con LNH fueron diagnosticados con una infección oportunista al momento del diagnóstico de linfoma (candidiasis esofágica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmosis, CMV e infecciones por micobacterias, fueron las más comunes en orden descendente). De los pacientes con LNH 81% recibieron quimioterapia y en el caso de LH 92% recibieron dicho tratamiento. Setenta por ciento de los pacientes que no iniciaron quimioterapia tenían un ECOG de 3 a 4, en comparación con 22% de los pacientes que sí iniciaron ($p < .0001$). Los pacientes que no iniciaron quimioterapia tuvieron una tendencia a tener menor nivel de linfocitos T CD4+ que los que sí recibieron este tratamiento (73 vs 125 células/mcl). Durante el tratamiento con quimioterapia 60% de los pacientes presentaron al menos 1 infección grave no oportunista y 50% presentó 2 o más complicaciones infecciosas. Durante el período de estudio se registraron 20 eventos de infección oportunista, representando 10% de las infecciones. Los pacientes con LNH tuvieron una mortalidad de 36%, mientras que los pacientes con LH tuvieron una mortalidad de 23%. La causa de muerte fue atribuida a infección en 46% y en 50% de los casos en LNH y LH, respectivamente. [7] Destaca que el 40% de los pacientes con LNH que murieron, no recibieron quimioterapia, en comparación con 7% de los pacientes que sobrevivieron ($p < .001$). Como factores de riesgo asociados a mortalidad se encontraron el IPI y el

tipo de linfoma. En este análisis un número basal bajo de linfocitos T CD4+ no se asoció con mortalidad de manera significativa. [7]

1.2 MARCO DE REFERENCIA

El tratamiento oncológico se ha asociado con disminución de linfocitos T CD4+ en pacientes con VIH. [8] Se ha demostrado que en pacientes con LNH y VIH que reciben TARc disminuyen su cuenta de linfocitos T CD4+ a menos de la mitad con el tratamiento de quimioterapia, y al término del tratamiento oncológico, los linfocitos se recuperan a su nivel pre-terapia en 6 meses a un año. [8] La inmunosupresión puede ser incluso más marcada en los pacientes que son sometidos a radioterapia, sobre todo en radiación de pelvis o intestinal. [8] En los pacientes que reciben inmunoterapia, los efectos en los linfocitos T han sido más variados, por ejemplo, los pacientes que reciben inhibidores de PD-1 han demostrado restauración de linfocitos T CD8+ tanto en pacientes con y sin VIH. [8] En pacientes con VIH y LNH el uso de rituximab ha demostrado una supervivencia aumentada en pacientes con >50 CD4+. [8] El brentuximab ha demostrado respuesta completa en LH asociado a VIH, con mínima toxicidad hematológica y sin complicaciones infecciosas. [9] Existen ya varios reportes de caso y estudios retrospectivos de cohorte de pacientes con VIH en los que se ha tratado un padecimiento oncológico con nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab con respuesta tumoral adecuada y con un perfil de eventos adversos comparable con los pacientes no infectados. [9]

A nuestro conocimiento, actualmente existe solo un estudio publicado en el cual el objetivo fue estimar la asociación entre terapia oncológica, el conteo de CD4 y carga viral de VIH durante y post-tratamiento y mortalidad por cualquier causa. Este fue un estudio observacional de cohorte que incluyó 196 PPVIH y al menos un diagnóstico oncológico en la clínica de VIH de Johns Hopkins de 1997 a 2016. [10] La mediana basal de CD4 fue 297 células/mcl, 36.6% de los pacientes no tenían supresión virológica previa al inicio de tratamiento oncológico. La mayor parte de los pacientes recibieron quimioterapia o radioterapia (60.2%). Se comparó el uso de

quimioterapia y/o radioterapia contra los pacientes que no recibieron tal tratamiento y fueron sometidos a cirugía oncológica y la relación que tuvieron con la disminución de CD4. Se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos para medir los cambios en conteo de CD4+ y de carga viral de VIH. Se utilizó un score de propensión representando la probabilidad condicional de recibir quimioterapia y/o radioterapia basado en distintas variables. En pacientes que tenían más de 500 linfocitos T CD4+ basal y recibieron quimioterapia y/o radioterapia, tuvieron una disminución inicial de 203 cél/mcl. Por cada decremento de 100 células/mcl CD4+, en cualquier momento del seguimiento de estudio, la razón de riesgo de mortalidad se incrementó en 27%. El aumento longitudinal y logarítmico de la carga viral (CV) de VIH no se asoció de forma significativa con un aumento de mortalidad, al ajustarlo por confusores, incluyendo el nivel de linfocitos T CD4+. Este estudio demuestra la hipótesis de que el estado inmune en pacientes con VIH puede influenciar la mortalidad tras un diagnóstico de cáncer. [10] Una de las limitaciones de este estudio es que no analizó la causa de muerte.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las PVVIH tienen una alta prevalencia de padecimientos oncológicos en comparación de pacientes sin esta infección. De igual manera, estos pacientes tienen mayor mortalidad que pacientes con cáncer sin infección por VIH. Existen diferentes estudios en los que se han analizado las razones de esta mortalidad aumentada, se ha planteado que la infección por sí misma lleva a un estado pro-inflamatorio y de inmunosupresión, haciendo que estos pacientes tengan mayor prevalencia de cáncer y mayor mortalidad. El uso de tratamientos oncológicos citotóxicos se asocia a inmunosupresión, disminución de linfocitos T CD4+ y riesgo de complicaciones infecciosas. Existe controversia al tratar a estos pacientes, sobre todo los pacientes con peor estatus funcional y con mayor grado de inmunosupresión por el virus de VIH, ya que al administrar quimioterapia y/o

radioterapia, se puede aumentar esta supresión inmunológica lo cual puede incrementar complicaciones y mortalidad. Por otro lado el no tratar el padecimiento oncológico, o no hacerlo con las terapias estudiadas en pacientes sin infección por VIH, puede también aumentar la mortalidad y complicaciones en estos pacientes.

Existe poca evidencia publicada sobre la relación de la disminución longitudinal de linfocitos T CD4+ asociada a tratamiento oncológico y mortalidad en pacientes con cáncer y VIH. En la población mexicana no se ha estudiado esta asociación. En este estudio, se pretende investigar esta asociación, con lo que surge la siguiente interrogante.

Pregunta de investigación:

¿Existe una diferencia asociada a un nadir de linfocitos T CD4+ más bajo entre PVVIH y cáncer que recibieron tratamiento oncológico y que fallecieron y los que no a 1 y 5 años de haber terminado el tratamiento?

3. JUSTIFICACIÓN

México es un país con alta prevalencia de infección por VIH, los pacientes que viven con esta infección tienen un mayor riesgo de padecer cáncer en comparación con la población sin VIH. El tratamiento oncológico se ha relacionado con disminución de linfocitos T CD4+, y dicho decremento se ha asociado a mayor mortalidad y probabilidad de presentar complicaciones infecciosas. Existen pocos estudios que evalúen la disminución longitudinal de linfocitos en estos pacientes, ya que la mayor parte de los estudios se han centrado en analizar la asociación entre mortalidad y nivel basal de linfocitos.

Este estudio pretende analizar la asociación entre el nadir de linfocitos T CD4+ durante el tratamiento oncológico, así como el conteo de estas células 1 y 5 años posteriores a haber concluido el tratamiento oncológico y la asociación de estas cifras con la mortalidad de estos pacientes. Tener esta evidencia podría ayudar a

tener un mejor panorama de esta problemática en la población mexicana y posteriormente definir nuevas estrategias para la mejoría del pronóstico en PVVIH y cáncer. INCan es centro de referencia nacional para patologías oncológicas y la clínica de cáncer y SIDA se encuentra activa desde 1990.

4. OBJETIVOS

Principal:

- Determinar la mortalidad posterior a 5 años de término de tratamiento oncológico asociada a nadir de linfocitos T CD4+ en pacientes que viven con VIH y cáncer que recibieron tratamiento oncológico con quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y/o cirugía oncológica en el periodo comprendido del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología

Secundarios:

- Determinar el riesgo de presentar infecciones oportunistas asociadas a VIH en relación a nadir de linfocitos T CD4+ y tratamiento oncológico
- Determinar el riesgo de presentar infecciones no oportunistas de acuerdo a nadir de linfocitos T CD4+ y tratamiento oncológico
- Describir la frecuencia de infecciones graves, con choque séptico o que requirieran manejo en UTI y su relación con linfocitos T CD4+ y tratamiento oncológico
- Determinar la mortalidad a 1 y 5 años asociada a nivel de carga viral

5. HIPÓTESIS

Los PVVIH y cáncer que reciben tratamiento oncológico con un nadir más bajo de linfocitos T CD4+ tienen una mayor mortalidad que aquellos con un nadir más elevado.

6. DISEÑO

6.1 Manipulación por el investigador

a) Observacional

6.2 Grupo de comparación

a) Descriptivo

6.3 Seguimiento

a) Longitudinal

6.4 Asignación de la maniobra

No aplica

6.5 Evaluación

a) Abierto

6.6 Participación del investigador

a) Observacional

6.7 Recolección de datos

a) Retrolectivo

7. MATERIALES Y MÉTODO

7.1 Universo de estudio

Población de estudio

Expedientes electrónicos de todos los pacientes que hayan sido valorados en la clínica de cáncer y SIDA del INCan en el periodo comprendido del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015 y que hayan recibido quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y/o cirugía oncológica.

La clínica de cáncer y SIDA del INCan cuenta con una cantidad de 812 pacientes registrados en la captura general de datos, que acudieron en el período del primero de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015.

7.2 Tamaño de la muestra

a) Número total de casos del estudio: se incluyeron 446 pacientes, los cuales representan la totalidad de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

7.3 Muestreo

a) No probabilístico

-Consecutivo. Se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Criterios de inclusión

- a) Mayores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por VIH y cáncer valorados en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015.
- b) Pacientes que hayan recibido tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía).
- c) Pacientes que cuenten con al menos un conteo de linfocitos T CD4+ en el expediente electrónico del INCan en el período de tiempo del estudio.
- d) Pacientes con sarcoma de Kaposi independientemente de haber recibido o no tratamiento oncológico.

7.4.2 Criterios de exclusión

- a) Pacientes que no cuenten con 3 o más notas del servicio de infectología en el expediente electrónico.

7.4.3 Criterios de eliminación

- a) Pacientes que no cuenten con expediente electrónico accesible.

7.5 Definición de variables:

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo: años	Mortalidad	Nominal dicotómica: si, no
Sexo	Nominal dicotómica: hombre o mujer	Causa de mortalidad	Nominal politómica: asociada a cáncer, asociada a VIH, causa específica
Tabaquismo	Nominal politómica: no, activo, antecedente	Episodios de fiebre y neutropenia	Intervalo: número total de episodios
Uso de drogas ilícitas	Nominal politómica: no, activo, antecedente	Choque séptico	Nominal dicotómica: si, no
Alcoholismo	Nominal politómica: no, activo, antecedente	Ingreso a unidad de terapia intensiva	Nominal dicotómica: si, no
Diabetes mellitus tipo 2	Nominal dicotómica: sí, no	Complicaciones infecciosas post-quirúrgicas	Nominal politómica: sí, no, complicación específica
Hipertensión arterial sistémica	Nominal dicotómica: sí, no	Complicaciones infecciosas post-inmunoterapia	Nominal politómica: sí, no, complicación específica

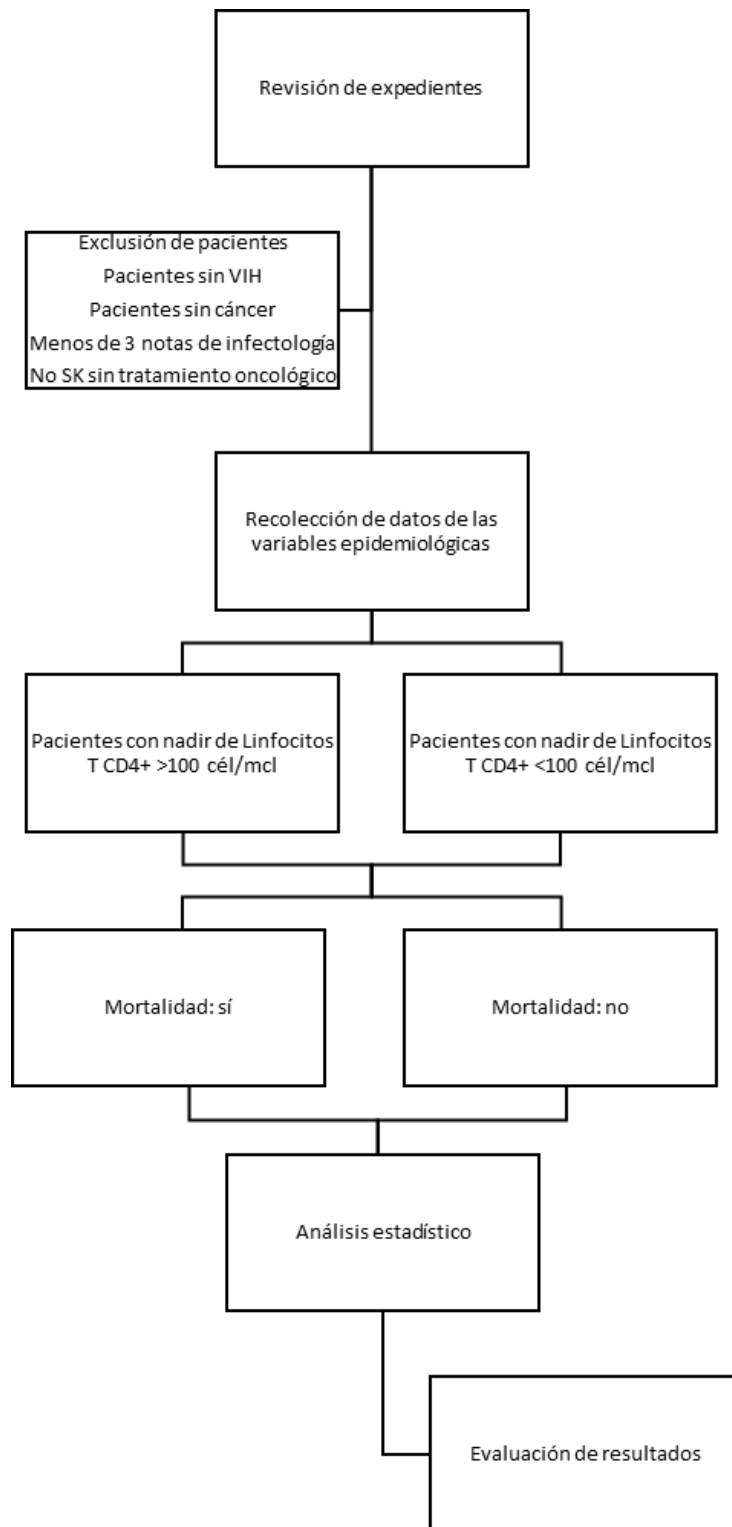
Dislipidemia	Nominal dicotómica: sí, no	Complicaciones infecciosas post-radioterapia	Nominal politómica: sí, no, complicación específica
Diagnóstico oncológico	Nominal politómica: tipo de cáncer	Infecciones no definitorias de SIDA	Intervalo: número de coinfecciones y nominal politómica: coinfección específica
Tratamiento oncológico	Nominal politómica: tratamiento oncológico específico	Infecciones definitorias de SIDA	Intervalo: número de infecciones y nominal politómica: infección específica
Ciclos de quimioterapia	Intervalo: número de ciclos	Cambio en peso al final de tratamiento oncológico	Intervalo: kilogramos
Número de dosis de Rituximab	Intervalo: número de dosis	Cambio en índice de masa corporal al final de tratamiento oncológico	Intervalo: kilogramos/metro cuadrado
Duración de tratamiento oncológico	Intervalo: meses		
Radiación acumulada	Intervalo: Grays		
Estadio clínico	Ordinal: I, II, III, IV		
Tiempo de diagnóstico de VIH	Intervalo: años		
Linfocitos T CD4+ totales	Intervalo: células/microlitro		
Linfocitos T CD4+ porcentaje	Intervalo: porcentaje		
Linfocitos T CD8+ totales	Intervalo: células/microlitro		
Linfocitos T CD8+ porcentaje	Intervalo: porcentaje		
Relación linfocitos T CD4+/CD8+	Intervalo: tasa células/microlitro		

Carga viral	Intervalo: copias/mililitro		
Tratamiento antirretroviral	Nominal politómica: tratamiento específico		
Peso basal	Intervalo: kilogramos		
Índice de masa corporal basal	Intervalo: kilogramos/metro cuadrado		
Pérdida ponderal basal	Intervalo: kilogramos		
Tratamiento antirretroviral en 2021	Nominal politómica: tratamiento específico		

7.6 Descripción de procedimientos

- Se revisó la base de datos de registro de pacientes de la clínica de cáncer y SIDA del Instituto Nacional de Cancerología. Se identificaron a los pacientes que se ingresaron a la base de datos del 1ro de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2015.
- Se registró en la hoja de recolección de datos la información correspondiente a cada paciente que contaba con los criterios de inclusión para vaciar la información correspondiente a cada variable de estudio.
- Se excluyeron a los pacientes que no contaban con expediente completo.
- Una vez capturada toda la información de la hoja de datos, se prosiguió a hacer el análisis estadístico. Se consignaron de forma confidencial únicamente en base a los números de registro de expediente. Se protegieron los datos personales a los que se tuvo acceso mediante la asignación de un número consecutivo mediante el cual se guardó la confidencialidad.
- Posteriormente con los resultados obtenidos, se realizó un informe compartiendo los mismos para su divulgación.

7.7 Diagrama de flujo



7.8 Calendario

- a) Revisión bibliográfica: 3 meses
- b) Elaboración del protocolo: 1 mes
- c) Sometimiento del protocolo: 1 mes
- d) Obtención de la información: 2 meses
- e) Procesamiento y análisis de datos: 1 mes
- g) Divulgación de los resultados: 1 mes

Fecha de inicio: noviembre de 2021

Fecha de terminación: agosto de 2022

7.9. Recursos

7.9.1. Recursos Humanos

Investigador: Beda Daniela Islas Muñoz

Actividad asignada: desarrollo del protocolo, análisis de datos, interpretación de los resultados y preparación del artículo de divulgación. Número de horas por semana: 5 horas

Investigador: Rodrigo Alejandro Olmedo Reneaum

Actividad asignada: revisión bibliográfica, desarrollo del protocolo, recolección de datos de los expedientes clínicos, análisis de datos y redacción del artículo de divulgación. Número de horas por semana: 10 horas

7.10.2. Recursos materiales.

Los recursos que se requirieron adquirir: ninguno

7.10.3. Recursos financieros: ninguno

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE PROTECCIÓN DE DATOS

- ▶ **Investigación sin riesgo**, Son de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes.

Se protegieron los datos personales a los que se tuvo acceso mediante la asignación de un número consecutivo mediante el cual se guardó la confidencialidad. En las hojas de captura de datos, se consignaron únicamente en base a los números de registro de expediente. El protocolo de este estudio fue autorizado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología.

8.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se requirió de consentimiento informado. Los datos de los expedientes se codificaron dentro de la base de datos para respetar la privacidad de los pacientes. En todo momento, se garantizó la confidencialidad de la información y la divulgación científica de los datos obtenidos no contendrá de ninguna forma datos confidenciales que identifiquen a pacientes individuales.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Se utilizaron los softwares de Microsoft Excel versión 16.52 y Stata versión 17.
2. Para describir las variables categóricas de las características demográficas y clínicas se utilizaron frecuencias y porcentajes, para las dimensionales medias y de desviación estándar.

3. Para las comparaciones entre los grupos con variables continuas se empleó t de Student (escalas de intervalo) o U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de los datos.
4. Para las comparaciones entre grupos con variables categóricas se utilizó chi cuadrada (X^2) o f de Fisher.
5. Para el análisis del objetivo primario y secundarios se realizó un análisis de regresión logística multivariado para la determinación de la asociación de nadir de linfocitos T CD4+ para mortalidad a 1 y 5 años y la asociación de mortalidad con otras variables.
6. Se consideró un valor de $p < 0.05$ para la significancia estadística.

10. RESULTADOS

De un total de 812 registros de pacientes atendidos en la clínica de VIH del Instituto Nacional de Cancerología de 2005 a 2015, se incluyeron 445 pacientes dado que 177 pacientes no tenían diagnóstico oncológico, 124 no contaban con al menos 3 consultas de infectología, 27 no recibieron tratamiento oncológico, 16 expedientes estaban duplicados, 15 no tenían diagnóstico de VIH, 4 no tenían expediente electrónico disponible y 4 no contaban con conteo basal de linfocitos T CD4+. (Figura 1) La edad promedio de los pacientes fue de 37.82 años (31-44 años), la mayoría de los pacientes fueron hombres (87.3%), con un IMC basal promedio de 22.12 (19.5-24.31). Treinta y cuatro por ciento de los pacientes presentaba uso activo de alcohol al momento de su ingreso, 23.94% tabaquismo activo y 6.04% uso de drogas ilegales. 1.79% y 1.34% de los pacientes presentaban diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, respectivamente, al momento de su ingreso. La mediana de linfocitos T CD4+ fue de 141.50 (IQR 58.55 – 281.55), 147 pacientes (33.03%) de los pacientes presentaban un valor basal de linfocitos T CD4+ menor a 100 células/mm³. La mediana basal en log₁₀ de carga viral fue de 4.85 (3.18-5.44). La mediana de nadir de CD4+ para todos los pacientes fue de 122 células/mm³ (IQR- 48-232). La mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico de VIH fue de 24 (IQR 5-96). La mayoría de los pacientes contaba con diagnóstico de sarcoma de Kaposi

(48%), seguido de hematológico (30%). La mayoría de los pacientes con sarcoma de Kaposi tenían enfermedad diseminada (69%). La mayor parte de los pacientes con diagnóstico distinto a sarcoma de Kaposi estaban en etapa clínica I (38.5%) seguido de estadio clínico IV (38%). (Tabla 1) En el suplemento se anexan las tablas con los subtipos de diagnóstico oncológico, así como una tabla con múltiples diagnósticos oncológicos en un mismo paciente.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes

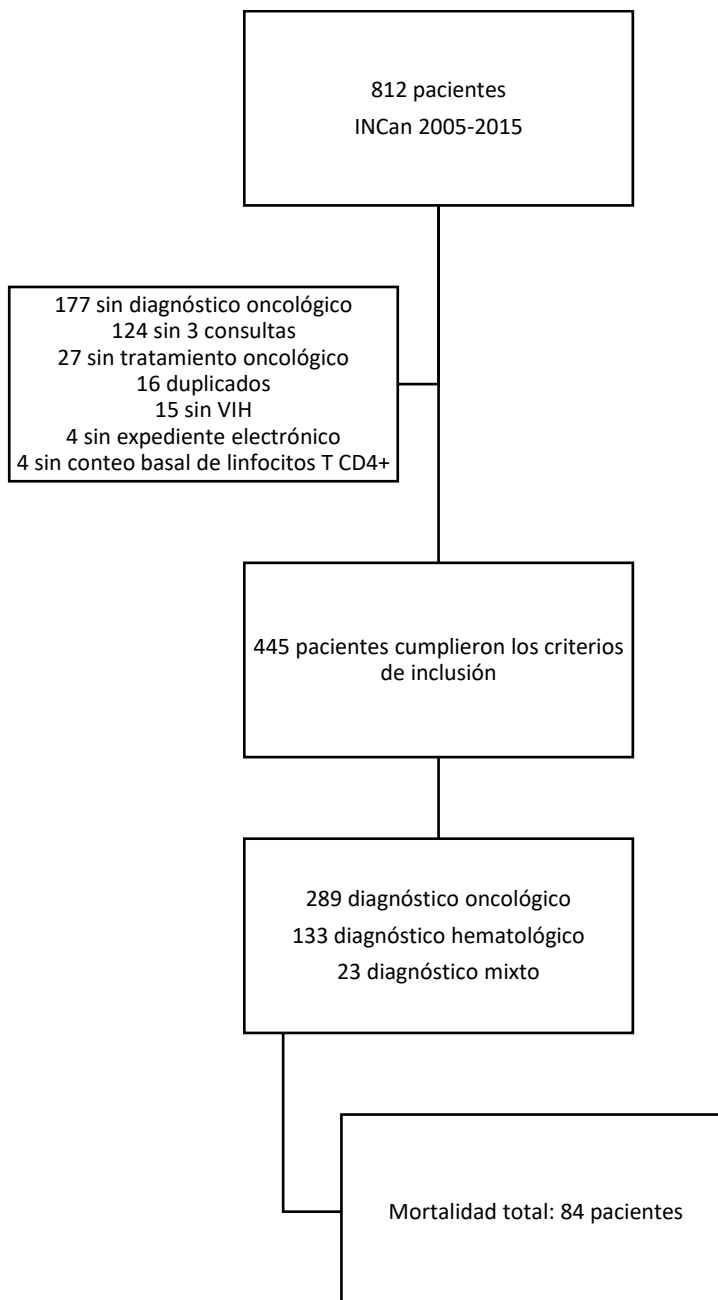


Tabla 1. Características basales de la población de estudio	
Característica	N = 445 (%) Media/mediana* [DE/RIQ]
Edad	37.82 [31, 44]
Sexo (hombres)	390 (87.3%)
IMC	22.12 [19.5, 24.31]
Uso de sustancias	
Alcohol	216 (48.5%)
Tabaco	180 (40.4%)
Drogas	83 (18.6%)
Enfermedades crónicas	
DM2	8 (1.8%)
HAS	6 (1.3%)
Etapas clínicas de la neoplasia^f	
I	82 (38.5%)
II	22 (10.3%)
III	28 (13.2%)
IV	81 (38%)
Dx oncológico	
Sarcoma de Kaposi	214 (48%)
SK localizado	66 (31%)
SK diseminado	148 (69%)
Hematooncológico	133 (30%)
Tumores sólidos	75 (17%)
2 o más diagnósticos	23 (5%)
Conteo basal CD4	141.50 (58.55, 281.55)*
<100 cél/μL	147 (33%)
101-200 cél/μL	111 (25%)
>200 cél/μL	187 (42%)
Carga RNA viral log₁₀ basal	4.85 [3.18, 5.44]*
Carga viral basal	72,486 (1605, 279,438)*
CV ≤ 40 copias	63 (14.1%)
CV > 40 copias/mL	360 (86%)
Nadir CD4	122 [48, 232]*
<100 cél/μL	183 (41.1%)
100-200 cél/μL	113 (25.4%)
>200 cél/μL	149 (33.5%)
CD8 basal	61.26 [51, 72]*
CD4/CD8 basal	0.16 [0.09, 29]*
Tiempo Dx VIH meses	24 [5, 96]*

*valor se expresa en mediana (RIQ)

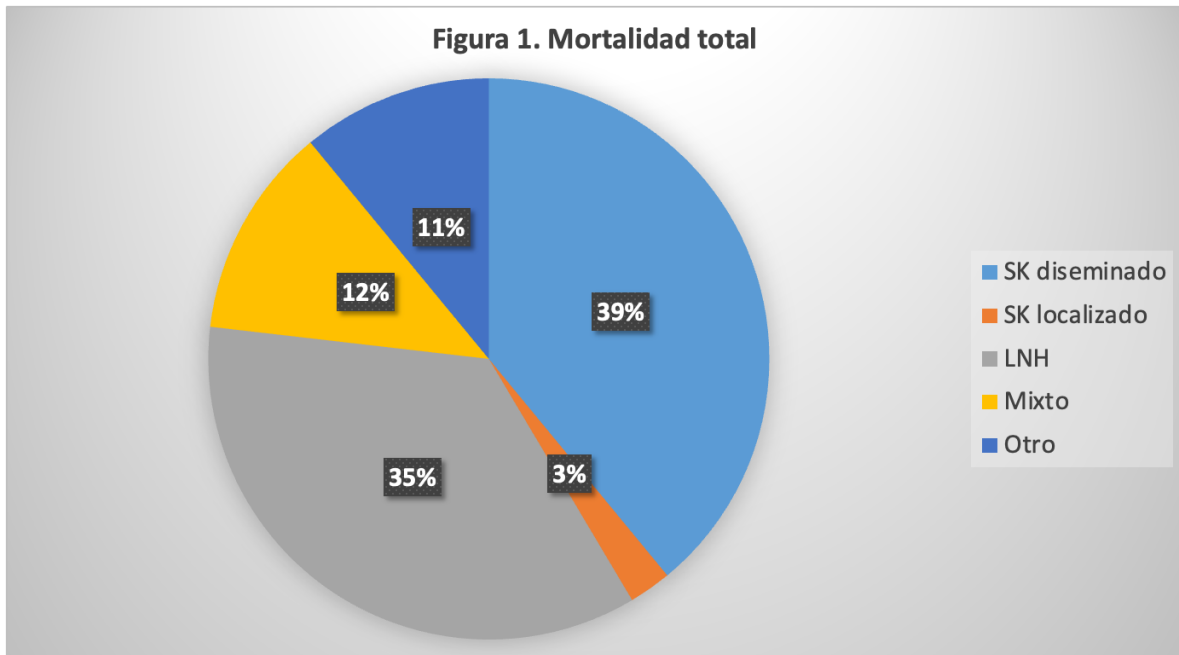
^fno incluye pacientes con sarcoma de Kaposi

La mortalidad por cualquier causa a los 5 años fue de 18.87%, en su mayoría relacionada al cáncer de base. 15.74% de los pacientes presentaron infecciones definitorias de SIDA, la mayoría presentó solo una, 3 pacientes presentaron 3

infecciones. 26.75% de los pacientes presentaron infecciones no definitorias, la mayoría presentaron solo una, 4 pacientes presentaron 3 infecciones no definitorias durante su seguimiento. (Tabla 2) Las infecciones definitorias de SIDA fueron: infección por *Mycobacterium avium* complex (MAC), histoplasmosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis, infección por CMV, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva. Las infecciones no definitorias fueron: tuberculosis, infección por micobacteria no tuberculosa y no MAC, sífilis, hepatitis por virus de hepatitis B y C, infección por herpes Zoster. En la Figura 1 se muestra una gráfica con la mortalidad total y la relación con el diagnóstico oncológico. En el suplemento se puede observar una tabla de mortalidad total por tipo de neoplasia. (Tabla S4)

Tabla 2. Frecuencia de desenlace primario y desenlaces secundarios	
Desenlace	n = 445 (%)
Mortalidad a 12 meses	
Total	72 (16.17%)
Relacionada a cáncer	54 (75.00%)
Mortalidad a 5 años	
Total	84 (18.87%)
Relacionada a cáncer	65 (77.38%)
Infecciones definitorias de SIDA	
0	375 (84.26%)
1	56 (12.58%)
2	11 (2.47%)
3	3 (0.67%)
Infecciones no definitorias	
0	326 (73.25%)
1	93 (20.89%)
2	22 (4.94%)
3	4 (0.89%)
Choque séptico	24 (5.37%)
Ingreso UTI	23 (5.15%)
Fiebre y neutropenia	49 (10.96%)

Figura 1. Mortalidad total y porporción de diagnósticos



Cuando se dividió a los pacientes por nivel de CD4+, los pacientes que tenían menos de 100 CD4+ tuvieron más infecciones definitivas de SIDA en comparación de los pacientes que tenían más de 100 y 200 células. El SK diseminado se asoció a un mayor porcentaje de infecciones definitivas. Los pacientes que recibieron quimioterapia y/o radioterapia tuvieron mayor incidencia de choque séptico, fiebre y neutropenia y de ingreso a unidad de terapia intensiva. (Tabla 3)

Tabla 3. Desenlaces secundarios de acuerdo a nivel basal de CD4+, sarcoma de Kaposi y de acuerdo a grupo de tratamiento oncológico				
Nivel de linfocitos T CD4+	≤ 100 cél/μL	100-200 cél/μL	>200 cell/ml	Valor de p
Infecciones definitivas	42 (30.61%)	12 (10.81%)	13 (6.88%)	<0.001
Infecciones no definitivas	37 (25.17%)	31 (27.93%)	51 (26.98%)	0.882
Choque séptico	10 (6.80%)	5 (4.50%)	9 (7.46%)	0.626
Ingreso UTI	11 (7.48%)	6 (5.41%)	6 (3.17%)	0.106
Fiebre y neutropenia	18 (12.24%)	10 (9.01%)	21 (11.11%)	0.931
Por SK	No tiene	Diseminado	Localizado	
Infecciones definitivas	27 (12.05%)	34 (21.94%)	9 (13.24%)	0.028

Infecciones no definitorias	49 (21.88%)	47 (30.32%)	23 (33.82%)	0.065
Choque séptico	13 (5.80%)	11 (7.10%)	0%	0.088
Ingreso UTI	11 (4.91%)	11 (7.10%)	1 (1.47%)	0.211
Fiebre y neutropenia	44 (19.64%)	4 (2.58%)	1 (1.47%)	<0.001
Por tratamiento oncológico	QT/RT	Otros*		
Infecciones definitorias	37 (16.30%)	33 (15%)		0.705
Infecciones no definitorias	56 (24.67%)	63 (28.64%)		0.343
Choque séptico	19 (8.37%)	5 (2.27%)		0.004
Ingreso UTI	18 (7.93%)	5 (2.27%)		0.007
Fiebre y neutropenia	42 (18.50%)	7 (3.18%)		<0.001

*cirugía oncológica, inmunoterapia, antirretroviral

El tratamiento oncológico más utilizado fue la quimioterapia (48.99%) seguido de la cirugía (9.84%) y posteriormente la combinación de quimioterapia más radioterapia (8.72%). 119 pacientes no recibieron tratamiento oncológico, representando 26.62% de los pacientes, siendo todos estos pacientes con SK en los que se dio tratamiento únicamente con TARc. (Tabla 4) Los pacientes con tratamiento con quimioterapia/radioterapia tuvieron mayor frecuencia de choque séptico (8.37% vs 2.27%), ingreso a unidad de terapia intensiva (7.93% vs 2.27%) y de fiebre y neutropenia (18.50% vs 3.18%), en comparación con los pacientes que recibieron otra terapia oncológica. (Tabla 5)

Tabla 4. Tipo de tratamiento oncológico, frecuencia		
Tipo de tratamiento	Número	Porcentaje
Quimioterapia	219	48.99%
Radioterapia	8	1.79%
Cirugía	44	9.84%
Inmunoterapia	1	0.22%
Quimioterapia + radioterapia	39	8.72%
Quimioterapia + cirugía	3	0.67%
Otra combinación	14	3.12%
Sin tratamiento	119	26.62%
Rituximab	29	6.49%

Tabla 5. Desenlaces secundarios de acuerdo a tratamiento oncológico			
Por tx onco	QT/RT	Otros	Valor de p
Infecciones definitorias	37 (16.30%)	33 (15%)	0.705

Infecciones no definitorias	56 (24.67%)	63 (28.64%)	0.343
Choque séptico	19 (8.37%)	5 (2.27%)	0.004
Ingreso UTI	18 (7.93%)	5 (2.27%)	0.007
Fiebre y neutropenia	42 (18.50%)	7 (3.18%)	<0.001

En el análisis descriptivo con diferencia de medias para el desenlace primario, hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a un nadir de linfocitos T CD4+ en los pacientes que fallecieron contra los que no fallecieron, 83 vs 131 linfocitos/microlitro ($p = 0.0011$). Al evaluar este desenlace únicamente al año de haber cumplido el tratamiento oncológico, también se mantuvo esta relación, siendo en este caso 86 contra 128.5 linfocitos/microlitro ($p = 0.0135$). Un nadir más bajo de estas células también se asoció a mayor número de infecciones oportunistas, choque séptico e ingreso a unidad de terapia intensiva. (Tabla 6) Al analizar estos mismos desenlaces asociados al valor más alto de carga viral de VIH no se encontró ninguna diferencia significativa entre los grupos. En el grupo de pacientes que recibieron rituximab se observaron más episodios de fiebre y neutropenia (Tablas 7 y 8)

Tabla 6. Análisis descriptivo de desenlace primario de acuerdo a nadir de linfocitos T CD4+

Desenlace	CD4 mediana [IQR]		Valor de p
	Sí	No	
Mortalidad Total	83 [41, 157]	131 [53, 253.5]	0.0011
Mortalidad 12 meses	86 [41, 160]	128.5 [51.5, 252]	0.0135
Infecciones definitorias	43 [23, 117]	134 [61, 253]	<0.001
Infecciones no definitorias	132 [54, 253]	120.5 [47, 226]	0.5455
Choque séptico	66 [34, 146]	124 [49, 241]	0.0473
Ingreso UTI	79 [34, 143]	124 [49, 242]	0.025
Fiebre y neutropenia	108 [46.5, 210]	122 [49, 239]	0.3086

Tabla 7. Análisis descriptivo de desenlace primario de acuerdo a valor más alto de CV de VIH

Desenlace	Log CV media (mediana)		Valor de p
	Sí	No	
Mortalidad Total	4.29 (5.00)	4.05 (4.79)	0.2592
Mortalidad 12 meses	4.36 (5.00)	4.05 (4.80)	0.1628

Infecciones definitorias	4.44 (4.98)	4.04 (4.81)	0.0814
Infecciones no definitorias	4.17 (4.87)	4.07 (4.84)	0.6184
Choque séptico	4.36 (5.09)	4.09 (4.83)	0.466
Ingreso UTI	4.31 (5.02)	4.09 (4.83)	0.5491
Fiebre y neutropenia	4.47 (5.08)	4.05 (4.78)	0.118

Tabla 8. Análisis descriptivo de desenlace primario de acuerdo a uso de Rituximab

Desenlace	Rituximab		Valor de p
	Sí	No	
Mortalidad Total	8 (27.59%)	76 (18.18%)	0.210
Mortalidad 12 meses	7 (24.14%)	65 (15.55%)	0.224
Infecciones definitorias	4 (13.79%)	66 (15.79%)	0.775
Infecciones no definitorias	6 (20.69%)	113 (27.03%)	0.455
Choque séptico	1 (3.45%)	23 (5.50%)	0.635
Ingreso UTI	3 (10.34%)	20 (4.78%)	0.190
Fiebre y neutropenia	11 (37.93%)	38 (9.09%)	<0.001

En el modelo de regresión logística se encontró una asociación estadísticamente significativa entre estadio clínico IV y mayor mortalidad a 1 año de seguimiento (OR 2.39; CI 1.26 – 4.52). Un nadir de linfocitos T CD4+ mayor a 200 células se asoció a menor mortalidad (OR 0.29; CI 0.08 – 0.92) (Tabla 9) Cuando se realizó el mismo análisis a 5 años, se encontró asociación de estadio clínico IV y mortalidad (OR 2.21; CI 1.21 – 4.02). SK diseminado resultó un factor protector para mortalidad a 5 años (OR 0.26; CI 0.08 – 0.97). Tener una infección definitiva de SIDA se asoció a mayor mortalidad (OR 2.17; CI 1.12 – 4.17) (Tabla 10). No encontramos asociación significativa entre mortalidad a 1 año o 5 años y nivel basal de linfocitos T CD4+.

Tabla 9. Mortalidad a 1 año en modelo de regresión logística

Variables	OR [CI]	Valor de p
Sexo (ref: hombres)	0.55 [0.182 – 1.64]	0.282
Edad	0.98 [0.94 - 1.00]	0.099
CV detectable (ref: indetectable)	1.15 [0.49 – 2.67]	0.744

Estadio (ref: I)		
II	1.07 [0.35 – 3.23]	0.908
III	0.41 [0.08 – 1.96]	0.262
IV	2.39 [1.267 – 4.52]	0.007
Tx Onco (ref: QT/radio)		
Otro	0.67 [0.36 – 1.22]	0.195
Rituximab (ref: No)	1.32 [0.48 – 3.59]	0.583
SK (ref: No)		
Localizado	0.86 [0.44 – 1.68]	0.66
Diseminado	0.27 [0.07 – 1.02]	0.054
CD4 basal (ref: <=100)		
101-200	0.56 [0.18 – 1.67]	0.301
>200	1.69 [0.54 – 5.17]	0.361
CD4 Nadir (ref: <=100)		
101-200	1.13 [0.42 – 3.05]	0.222
>200	0.29 [0.08 – 0.92]	0.036
Definitorias	1.69 [0.841 – 3.38]	0.141

Tabla 10. Mortalidad a 5 años en modelo de regresión logística

Variables	OR [CI]	Valor de p
Sexo (ref: hombres)	0.54 [0.19 – 1.51]	0.242
Edad	0.99 [0.95 - 1.01]	0.301
CV detectable (ref: indetectable)	0.83 [0.38 – 1.78]	0.635
Estadio (ref: I)		
II	0.95 [0.33 – 2.69]	0.93
III	0.27 [0.056 – 1.28]	0.1
IV	2.21 [1.21- 4.02]	0.009
Tx Onco (ref: QT/radio)		
Otro	0.58 [0.32 – 1.04]	0.069
Rituxumab (ref: No)	1.19 [0.45 – 3.09]	0.723
SK (ref: No)		

Localizado	0.73 [0.38 – 1.39]	0.343
Diseminado	0.29 [0.08 – 0.97]	0.045
CD4 basal (ref: <=100)		
101-200	0.59 [0.21 – 1.65]	0.317
>200	1.16 [0.39 – 3.46]	0.785
CD4 nadir (ref: <=100)		
101-200	1.18 [0.43 – 3.17]	0.75
>200	0.34 [0.10 – 1.05]	0.062
Definitorias SIDA (ref: No)	2.17 [1.12 – 4.17]	0.02

11. DISCUSIÓN

Estudios previos han identificado una asociación entre un nivel bajo de linfocitos T CD4+ y mayor mortalidad en pacientes que viven con VIH. También se ha demostrado una disminución en el nivel de estas células con el empleo de terapias oncológicas, sobre todo con la quimioterapia y radioterapia. Nuestro estudio evaluó la población mexicana con VIH y cáncer sometida a tratamiento oncológico más grande en nuestro país, a nuestro conocimiento, para evaluar la asociación entre el uso de tratamiento oncológico, el nadir de linfocitos T CD4+ y la mortalidad por cualquier causa al año y a los 5 años de haber terminado dicho tratamiento. La mayoría de nuestros pacientes tuvieron diagnóstico de SK y casi 30% de estos no recibieron tratamiento oncológico, únicamente TARc . Encontramos una asociación protectora entre SK diseminado y la mortalidad a los 5 años de haber iniciado tratamiento antirretroviral. En el análisis descriptivo de comparación de medias encontramos un menor nivel de nadir de linfocitos T CD4+ en los pacientes que presentaron mayor mortalidad a 1 y 5 años, así como mayor frecuencia de infecciones oportunistas, choque séptico, ingreso a UTI y episodios de fiebre y neutropenia. Al utilizar el modelo de regresión logística observamos menor mortalidad en los pacientes con un nivel más alto de linfocitos T CD4+, dicha asociación se perdió a los 5 años de término de tratamiento oncológico. Una de las

razones por la que podríamos no haber observado esta asociación a los 5 años es por la gran cantidad de pacientes con cáncer en estadio clínico temprano y/o no avanzado de nuestra población, así como una buena cantidad de pacientes que no recibieron quimioterapia y/o radioterapia, siendo estos tratamientos los que mayormente se asocian a una disminución en linfocitos T CD4+. También porque el mayor porcentaje de los pacientes que murieron lo hicieron al año de término de tratamiento. En los análisis de regresión logística a 1 año y a 5 años encontramos mayor mortalidad en los pacientes con estadio clínico IV de manera estadísticamente significativa. El no haber encontrado una asociación significativa entre el nadir de linfocitos T CD4+ y mortalidad a los 5 años de conclusión de tratamiento, pero sí con el estadio clínico, habla de una posible mortalidad asociada específicamente al diagnóstico oncológico en estos pacientes y no tanto a la gravedad de la infección por virus de VIH. También encontramos mayor mortalidad en los pacientes que presentaron infecciones definitorias de SIDA en el modelo a 5 años. En nuestro análisis tampoco encontramos asociación entre mortalidad y el conteo basal de linfocitos T CD4+, tampoco con la carga viral basal o el nivel más alto de la misma, linfocitos T CD8+ basales, ni con la tasa basal de CD4/CD8.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es no haber utilizado una muestra de pacientes, sino el universo total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, esto presupone que el poder estadístico del estudio es alto. Consideramos a los pacientes que tuvieron más de un diagnóstico oncológico y a los que tuvieron más de un tipo de tratamiento, inclusive a los que tuvieron más de 1 tipo de quimioterapia. Realizamos un análisis para los desenlaces con el uso de rituximab, solo encontramos mayor número de episodios de fiebre y neutropenia con este tratamiento, pero no una relación con el desenlace primario en el análisis de regresión logística. Se realizaron varias mediciones de linfocitos T CD4+ en momentos específicos del seguimiento de los pacientes (antes del tratamiento oncológico, durante y posterior a 1 y 5 años del término del tratamiento).

Las limitaciones más importantes fueron el diseño retrospectivo, la causa de mortalidad se asoció a la causa reportada como la principal en el expediente electrónico, lo cual no siempre coincide con la causa directa de muerte, sino con el diagnóstico principal del paciente. Tuvimos una alta proporción de pacientes sin tratamiento oncológico. No revisamos estudios de laboratorio y/o gabinete para verificar los diagnósticos de las infecciones definitorias y no definitorias de SIDA.

El estadio clínico y tener infecciones definitorias de SIDA resultaron las variables con mayor importancia para mortalidad a 5 años del término de tratamiento oncológico. No encontramos asociación con el tipo de tratamiento oncológico utilizado y mortalidad como había demostrado Calkins en su estudio de 2020, donde se encontró una asociación a mayor mortalidad cuando se utilizó quimioterapia y/o radioterapia como tratamiento. (10) Al igual que en ese estudio, el nuestro no encontró una relación significativa entre mortalidad y nivel basal de carga viral de VIH. Nosotros no encontramos asociación entre mayor mortalidad y nivel máximo de carga viral de VIH. Junto con el estudio de Calkins, el nuestro es el único que evalúa simultáneamente el nadir de linfocitos T CD4+ asociado a tratamiento oncológico en pacientes que viven con VIH y esto a su vez con mortalidad. Al estar en un centro especializado en patología oncológica y contar con un equipo multidisciplinario podría explicarse la no asociación entre este nadir y mayor mortalidad.

La clínica de cáncer y SIDA del Instituto Nacional de Cancerología se ha especializado desde hace más de 30 años en el seguimiento y tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi, sobre todo de pacientes con enfermedad diseminada y avanzada. En el análisis de este estudio encontramos una asociación como factor protector el tener este tipo de padecimiento oncológico, cuestión que es muy relevante, siendo que los pacientes con enfermedad diseminada, sobre todo visceral y pulmonar, tienen una mortalidad elevada a pesar de tratamiento oncológico y antirretroviral. Los pacientes en nuestro centro son abordados de manera oportuna, descartando otras enfermedades oportunistas e iniciando

prontamente el tratamiento antirretroviral y en los pacientes que así lo requieren, el tratamiento quimioterapéutico. Este abordaje y acción inmediata podrían estar asociados a una menor mortalidad en estos pacientes.

12. CONCLUSIÓN

Los pacientes que viven con VIH tienen una mayor prevalencia de enfermedades oncológicas que la población sin esta infección. El VIH avanzado en sí mismo es un factor asociado a mortalidad. Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad avanzada por VIH y un padecimiento oncológico tienen incluso una mayor mortalidad. Uno de los factores más importantes asociados a mayor mortalidad en estos pacientes es un nivel bajo de linfocitos T CD4+. Observamos menor mortalidad en los pacientes con un nadir >200 células T CD4+ al año de término de tratamiento oncológico, no se mantuvo la misma relación a los 5 años de conclusión de tratamiento. Demostramos que una enfermedad oncológica avanzada es el factor más fuertemente asociado a mayor mortalidad por cualquier causa al año y a los cinco años de haber terminado el tratamiento oncológico. A los 5 años de término de tratamiento oncológico las infecciones definitorias de SIDA se asociaron a mayor mortalidad. En cuanto a los tipos de cáncer observamos una menor mortalidad en los pacientes con sarcoma de Kaposi diseminado. Este estudio nos ayuda a ver que los pacientes con VIH y cáncer tienen un peor pronóstico a pesar de un tratamiento oportuno de la infección y de la neoplasia. Aunque el uso de quimioterapia/radioterapia se ha asociado con una reducción de linfocitos T CD4+, aquí no encontramos asociación con ese nadir y aumento de mortalidad, lo cual puede hablar de que un tratamiento oportuno de la infección puede disminuir la mortalidad a pesar del nadir de estas células. Se requieren más estudios, sobre todo prospectivos, para evaluar esta hipótesis. El tratamiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario, oportuno y dirigido para prevenir complicaciones y disminuir la morbi-mortalidad.

13. REFERENCIAS

1. SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE VIH INFORME HISTÓRICO DE VIH 1ER TRIMESTRE 2022. Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el sida. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/734981/VIH_DVEET_1erTrim_2022.pdf. Published 2022. Accesado 4 de julio de 2022.
2. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL VIH/SIDA (1 DE DICIEMBRE). COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 698/21. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHAVSSIDA_21.pdf. Published 2021. Accessed 4 de julio de 2022.
3. May M, Vehreschild J, Trickey A. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(12):1571-1577. doi:10.1093/cid/ciw183
4. Egger M, May M, Chêne G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9327):119-129. doi:10.1016/s0140-6736(02)09411-4
5. Shmakova A, Germini D, Vassetzky Y. HIV-1, HAART and cancer: A complex relationship. *Int J Cancer*. 2020;146(10):2666-2679. doi:10.1002/ijc.32730
6. Puronen C, Ford E, Uldrick T. Immunotherapy in People With HIV and Cancer. *Front Immunol*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02060
7. Cardenas-Ortega A, Ramírez-Ibarguen A, Rivera-Buendía F, Pérez-Jiménez C, Volkow-Fernández P, Martín-Onraet A. Clinical characteristics and outcomes of HIV positive patients with lymphoma in an oncological reference center in Mexico City. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22408. doi:10.1097/md.00000000000022408

8. Ji Y, Lu H. Malignancies in HIV-Infected and AIDS Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2017:167-179. doi:10.1007/978-981-10-5765-6_10
9. Suneja G, Shiels M, Angulo R et al. Cancer Treatment Disparities in HIV-Infected Individuals in the United States. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(22):2344-2350. doi:10.1200/jco.2013.54.8644
10. Calkins K, Chander G, Joshi C, Visvanathan K. Immune Status and Associated Mortality After Cancer Treatment Among Individuals With HIV in the Antiretroviral Therapy Era. *JAMA Oncol.* 2020;6(2):227. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4648

14. BIBLIOGRAFÍA

11. Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS.* 2014;28(4):453-465. doi:10.1097/QAD.000000000000071
12. Goehringer F, Bonnet F, Salmon D, et al. Causes of death in HIV-infected individuals with immunovirologic success in a national prospective survey. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33(2):187-193. doi:10.1089/aid.2016.0222

15. SUPLEMENTO

Tabla S1. Frecuencia de tipos y subtipos de diagnóstico oncológico + sarcoma de Kaposi

Diagnóstico oncológico	Frecuencia (n)	Total: 289
SK	214	
Localizado	66	30.49%
Diseminado	148	69.51%
Tumor sólido	75	17%
Cáncer cervicouterino invasivo	38	50.6%
Cabeza y Cuello	6	8%
Carcinoma epidermoide del piso de la boca	2	33.33%
Cáncer epidermoide de nariz	1	16.66%
Carcinoma epidermoide de conjuntiva	1	16.66%
Cáncer papilar de tiroides	1	16.66%
Cáncer de amígdala	1	16.66%
Cáncer anal invasivo	8	10.6%
Cáncer de mama	6	8%
Ductal Infiltrante	5	83.33%
Phylloides	1	16.67%
Tumor germinal testicular no especificado	4	5.3%
Seminoma	3	4%
Epidermoide de recto	1	1.3%
Cancer de piel	1	1.3%
Basocelular	1	1.3%
Cáncer de células escamosas	1	1.3%
GIST gastrico	1	1.3%

Condrosarcoma	1	1.3%
Cáncer de pene	1	1.3%
TCG de hueso	1	1.3%
Cáncer pulmonar	1	1.3%
Melanoma coroides	1	1.3%

Tabla S2. Frecuencia de tipos y subtipos de diagnóstico hematológico

Diagnóstico hematológico	Frecuencia (n)	Total: 133
Linfoma no hodgkin	110	82.71%
Difuso de células grandes B	73	66.36%
Plasmablástico	25	22.73%
Burkitt	7	6.36%
Anaplásico	4	3.64%
Linfoblastico	1	0.91%
Linfoma de Hodgkin	17	13%
Celularidad mixta	17	100%
Castleman	2	1.50%
Leucemia linfoblástica aguda	2	1.50%
Leucemia linfocítica crónica	1	1%
Linfoma T periferico cutáneo	1	0.75%

Tabla S3. Diagnósticos oncológicos múltiples en un mismo paciente

Diagnóstico simultáneo	Frecuencia (n)	Total: 23
SK + Castleman	6	28.57%
SK + Linfoma no hodgkin DCGB	6	28.57%
SK + Linfoma de Hodgkin	1	4.76%
SK + LNH plasmablástico	1	4.76%
SK + LNH Burkitt	1	4.76%
SK + Adenocarcinoma de colon	1	4.76%
SK + liposarcoma mixoide	1	4.76%

SK + Cáncer anal epidermoide	1	4.76%
LNH DCGB + LNH Burkitt + LH CM	1	4.76%
LNH DCGB + Ca. papilar de tiroides	1	4.76%
LNH plasmablástico + LH CM	1	4.76%
LNH plasmablástico + CaCu	1	4.76%
CaCu + Neoplasia intravaginal	1	4.76%

Tabla S4. Mortalidad total por diagnóstico oncológico

Diagnóstico	Número	Porcentaje
Mortalidad total	84	100%
Sarcoma de Kaposi	34	40.47%
SK diseminado	32	38.09%
SK localizado	2	2.38%
Tumor sólido	7	8.33%
Cáncer de mama	1	1.19%
Cáncer epidermoide de nariz	1	1.19%
Cáncer cervicouterino	1	1.19%
Cáncer anal epidermoide	1	1.19%
Seminoma	1	1.19%
Cáncer de células escamosas	1	1.19%
Melanoma	1	1.19%
Hematológico	39	46.43%
LNH	29	34.52%
LLA	2	2.38%
LH	1	1.19%
LLC	1	1.19%
Diagnóstico múltiple	10	11.90%
SK localizado + LNH	3	3.57%
SK diseminado + Castleman	2	2.38%

LNH + LH	2	2.38%
SK diseminado + LNH	1	1.19%
SK localizado + cáncer de recto	1	1.19%
SK localizado + adenocarcinoma de colon	1	1.19%

Tabla S5. Infecciones en pacientes con sarcoma de Kaposi

Con SK que murieron	
8 tenían otro Dx oncológico	
Definitorias	n (%)
0.00	23 (62.16%)
1.00	12 (32.43%)
2.00	1 (2.70%)
3.00	1 (2.70%)
No definitorias	n (%)
0.00	27 (72.97%)
1.00	7 (18.92%)
2.00	2 (5.41%)
3.00	1 (2.70%)
Sífilis	n (%)
Tuvo sífilis	82 (18.4%)
Tuvo SK y presentó sífilis	52 (23.1%)*
SK localizado	17 (32.7%)
SK diseminado	35 (67.3%)

Figura S1. Mortalidad total: Sarcoma de Kaposi diseminado

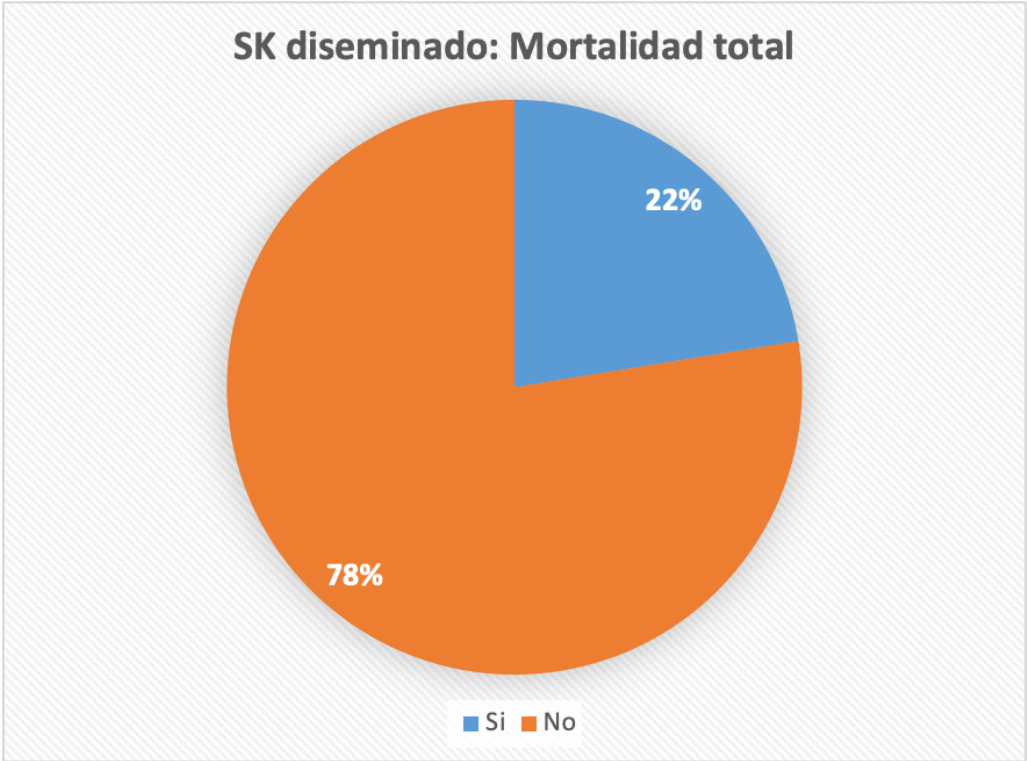


Figura S2. Mortalidad total: Sarcoma de Kaposi localizado

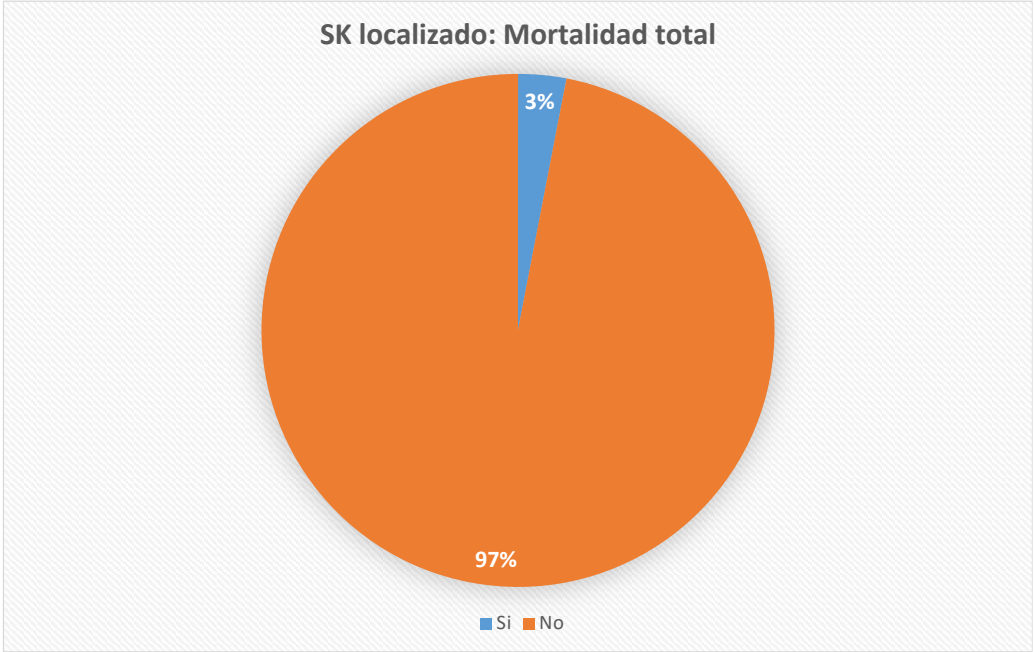


Figura S3. Mortalidad total: Linfoma no Hodgkin

