



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA INMUNOLÓGICA
EN PACIENTES CON VIH EN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL CON SUPRESIÓN VIROLÓGICA
SOSTENIDA CON CÁNCER EN UN CENTRO
ONCOLÓGICO DE REFERENCIA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL HERNÁNDEZ ALVAREZ

DRA. CYNTHIA PAMELA ALATORRE FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO.

10 OCTUBRE DE 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez

Jefe de Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología.

Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández

Profesor Titular de Curso de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología.

Dra. Cynthia Pamela Alatorre Fernández

Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Miguel Angel Hernández Alvarez

Autor de Tesis
Residente de Infectología.
Instituto Nacional de Cancerología.

ÍNDICE.

I.	MARCO TEÓRICO	3
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
III.	JUSTIFICACIÓN	7
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
V.	OBJETIVO PRIMARIO	8
VI.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
VII.	TIPO DE ESTUDIO	8
VIII.	LOCALIZACIÓN DE ESTUDIO	8
IX.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	8
X.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	9
XI.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
XII.	VARIABLES	10
XIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	11
XIV.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
XV.	RESULTADOS	11
XVI.	DISCUSIÓN	24
XVII.	CONCLUSIONES	27
XVIII.	REFERENCIAS	27

I. MARCO TEÓRICO.

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema de salud mundial a pesar de los esfuerzos internacionales e iniciativas locales emprendidos para hacer frente a la epidemia. ⁽¹⁾ La incidencia de infección por VIH disminuyó en 2019 comparada con la reportada en 2015. Se estiman alrededor de 34,800 nuevas infecciones con una tasa de 21.0 para hombres y 4.5 para mujeres. En 2019 la tasa de infección fue más alta en personas con rango de edad de 25-34 años (30.1), seguida del rango de 35 a 44 años (16.5). ⁽²⁾ El número de muertes relacionadas con SIDA en 2017 fue la más baja en el siglo XXI. Se ha logrado un progreso importante en la identificación de personas con VIH para inicio temprano de tratamiento antirretroviral (TARV). De los 36.9 millones de personas estimadas que viven con VIH, 21.7 millones están bajo tratamiento antirretroviral. No obstante, dentro de estas cifras se incluyen pacientes que durante su abordaje perdieron seguimiento por lo cual son doblemente contados al momento de acudir nuevamente por atención médica. ⁽³⁾

El principal marcador patológico de la infección por VIH es la destrucción persistente de linfocitos T CD4+ (CD4+), resultando en la progresión de un estado de inmunodeficiencia que incrementa el riesgo de enfermedades oportunistas y muerte. ⁽⁴⁾ El conteo de CD4+ es el marcador de laboratorio más importante de función inmunológica en pacientes con VIH. Es un fuerte predictor de progresión de la enfermedad y supervivencia de los pacientes. Así mismo, es un factor clave en el abordaje inicial de los pacientes con diagnóstico reciente, ya que ayudan a estimar el riesgo de enfermedades oportunistas, así como apoyar la decisión clínica de inicio y término de profilaxis contra oportunistas. ⁽⁵⁾

En una cohorte iniciada en 2000 por investigadores de VIH en Norteamérica y Europa, iniciada en 2002 y finalizada en 2007, demostraron que la carga viral de VIH a los 6 meses y el cambio en el conteo CD4+ de 6 a 36 meses posterior al inicio de TARV son pronósticos para SIDA. La mayoría de los pacientes que iniciaban TARV con CD4+ <200 células/ μ L en esta cohorte presentaron supervivencia a 5 años. Después de 5 años de TARV, >15% de pacientes con CD4+ basales <50 células/ μ L fallecieron. ⁽⁷⁾

En la infección aguda por VIH-1 se produce una pérdida profunda y rápida de células CD4+ sanguíneas periféricas seguidas de una recuperación espontánea y transitoria con una posterior caída progresiva del conteo de CD4+ (modelo trifásico de CD4+). En este período de recuperación inmune espontánea se establece un tiempo de “ventana de recuperación” como un lapso importante para considerar inicio de tratamiento antirretroviral. Un estudio observacional prospectivo demostró que existe un lapso de 12 meses desde la fecha estimada de seroconversión para obtener una normalización inmunológica (CD4+ > células/ μ L). No obstante, aún no se ha validado un recuento específico de CD4+ como objetivo para salud inmunológica óptima, ni un intervalo de tiempo desde el inicio de TARV. En la práctica clínica, un incremento de 500 células/ μ L o mayor mientras recibe TARV se asocia a recuperación inmunológica óptima. ⁽⁸⁾

La inmunosupresión empeora el resultado de infecciones virales oncogénicas, por lo cual en las personas que viven con VIH se incrementa el riesgo de desarrollar una amplia gama de cánceres relacionado a infecciones. Los agentes infecciosos clasificados como carcinogénicos causan alrededor de 2.1 millones (16.5%) del total de 12.7 millones de nuevos casos de cáncer global (2008). Específicamente, la infección por VIH incrementa el riesgo de cáncer por inmunosupresión y activación inmune crónica. ⁽¹¹⁾

Relacionados a la infección por VIH se encuentran el sarcoma de Kaposi (SK), linfoma no Hodgkin (LNH) y el linfoma de Hodgkin (LH), así como cáncer de cérvix y ano. También hay asociación de cánceres de vulva, vagina, pene, hígado y piel. ⁽¹²⁾

En un estudio de casos y controles se evidenció que en población femenina el cáncer de cérvix y de mama fueron los tipos más comunes en ambos grupos de pacientes VIH positivos y negativos, dominando el cáncer de mama en pacientes femeninas VIH negativas y el cáncer de cérvix en femeninas VIH positivas. Respecto a población masculina, tipos más frecuentes fueron: 1) LNH, 2) cabeza y cuello, y 3) colorrectal, en VIH negativos, mientras que, en masculinos VIH positivos, el cáncer más frecuente fue el SK, seguido de LNH y cáncer de pene. ⁽¹²⁾

El uso concomitante de TARV con quimioterapia se asocia a tasas más altas de respuesta completa en pacientes con linfoma no Hodgkin asociado a VIH (OR 1.89, IC 95%, 1.21-2.93; $p=0.005$). Las muertes secundarias a causas relacionadas con VIH no fueron significativamente diferentes entre pacientes tratados con regímenes con o sin rituximab. No hubo asociación entre conteo de CD4 + y muerte asociada a toxicidad de tratamiento. Se demostró que el conteo basal de CD4+ al momento del diagnóstico de linfoma se asocia significativamente a causas muerte relacionada a VIH, sobre todo con un conteo menor de <50 células/ μL , en quienes la probabilidad de muerte por complicaciones no malignas por VIH se redujo en 26% por cada 10 células/ μL de aumento en el conteo de TCD4+ (OR 0.74, IC 95% 0.57-0.97, $p=0.03$) y 4% por cada 10 células/ μL de incremento en pacientes con conteo CD4+ >200 (OR 0.96, IC 95% 0.92-0.99, $p=0.02$). ⁽¹³⁾

Siendo el linfoma no Hodgkin uno de los tipos de cáncer más frecuentes en población que vive con VIH, el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador CD20 de las células B, puede tener implicaciones importantes respecto a la recuperación de la inmunidad y otras complicaciones infecciosas. En un ensayo clínico aleatorizado fase 2 se compararon la administración concurrente vs. secuencial de rituximab asociado a esquema EPOCH en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B en pacientes con VIH y se evidenció mayor tasa de complicaciones infecciosas y muerte en pacientes que recibieron con rituximab con un conteo de CD4+ <50 células/ μL . ⁽¹⁶⁾ El análisis univariado de un estudio retrospectivo realizado en China se demostró que niveles séricos de albúmina >3.5 g/mL y el

uso de rituximab se asocian de manera positiva a tasa de respuesta completa, mientras que la infección por VIH, involucro en sistema nervioso central (SNC) y gastrointestinal (GI) se asocian de forma negativa a tasa de respuesta en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, mientras que el análisis multivariado de regresión logística demostró que el uso de rituximab, ausencia de infiltración neoplásica en SNC y GI son factores de mal pronóstico independientes para tasa de respuesta completa. ⁽¹⁸⁾

A pesar de tratamiento óptimo y supresión viral persistente, algunos pacientes presentan falla en la restauración de conteo de CD4+. Alrededor del 15% de las personas VIH positivas tratadas presentan conteo CD4 + menor de 200 células/ μ L después de supresión viral a largo plazo. En un estudio de cohorte francés se demostró una incidencia acumulada de 69.7% de recuperación inmunológica después de 6 años de seguimiento que en el seguimiento a 6 años de 6,050 pacientes con VIH-1 bajo TARV con supresión virológica, y el 12.1% no logró reconstitución inmune. El factor más importante relacionado a recuperación inmune de CD4+ fue conteo CD4+ entre 350-500 células/ μ L al inicio del TARV comparado con aquellos que iniciaban tratamiento con <100 células/ μ L. Otros factores importantes con altas probabilidades de recuperación de CD4+ fue la relación CD4+/CD8+ alta (>1.0), carga viral alta (500,000 copias/mL), sin presentar asociación con el tiempo de supresión virológica. ⁽¹⁴⁾

A estos pacientes se les refiere como respondedores inmunodiscordantes o no respondedores inmunológicos. En la actualidad, no existe un consenso mundial o definición estandarizada para definir falla inmunológica o pacientes no respondedores inmunológicos. Se han estudiado múltiples grupos según el conteo absoluto de células T CD4+ (en aquellos que no pueden aumentar cifras >200, >250, >350, >400 o >500 células/ μ L), el porcentaje de CD4+ (sin incremento en <5%, <20% o <30% respecto al porcentaje basal).⁽⁹⁾ A pesar de la heterogeneidad y discrepancia de las definiciones, se conoce que estas alteraciones en la respuesta inmune se asocian a un incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad, morbilidad y mortalidad relacionadas al SIDA y eventos adversos no relacionados al SIDA (por ejemplo, síndrome metabólico, enfermedad hepática, nefropatía, enfermedad cardiovascular, neoplasias malignas no relacionadas con el SIDA, trastorno neurocognitivo relacionado con el VIH). ⁽⁹⁾ Los pacientes con pobre respuesta inmunológica o morbilidades múltiples por SIDA y no relacionadas a SIDA continúan teniendo un incremento de la tasa de mortalidad después de 3 años de tratamiento. ⁽⁷⁾

En una cohorte internacional de 2014, se evaluaron los factores de riesgo involucrados en la no recuperación de CD4+ en individuos con supresión virológica por más de 3 años, comparando la tasa de mortalidad después de 3 años de supresión viral según los CD4+ alcanzados al final del período de supresión viral. Los factores de riesgo descritos a falla inmunológica fueron 1) incremento de la edad con conteo mínimo de CD4+ al inicio del período de supresión viral (<30 años con OR ajustado de 1 vs. >50 años con OR ajustado de 4.01 [2.84-5.68]; CD4+ <25 células/μL con OR ajustado de 5.21 [3.75-7.23] vs. CD4+ 151-200 células/μL con OR ajustado de 1; 2) pacientes con infección adquirida por vía heterosexual y usuarios de drogas intravenosas (UDIV) (hombres que tienen sexo con hombres [HSH] con OR ajustado de 1 vs. hombres con prácticas heterosexuales con OR ajustado de 1.50 [1.21-1.85] vs. UDIV con OR ajustado de 2.03 [1.57-2.61]); 3) pacientes con carga viral <100,000 copias/mL previa al inicio del TARV, aquellos que iniciaron TARV después de 1998, y aquellos que tenían 12 meses o más desde el inicio de TARV al inicio de supresión virológica. De los individuos estudiados fallecieron 175 (3.2%). 66 (7.9%) no logró alcanzar un conteo de CD4+ >200 células/μL y 109 (2.3%) de los fallecidos lograron un conteo CD4+ >200 células/μL. Se evidenció un aumento en la mortalidad en aquellos que no lograron CD4+ >200 células/μL comparado con aquellos que lograron incrementar conteo de CD4+ a más de 200 células/μL (HR ajustado 2.60 [1.86-3.61]).

La mortalidad acumulada en 5 años fue de 11.8% en pacientes con conteo CD4+ <200 células/mL al final del período de supresión comparado con el 4.1%, 2.2%, 2.2% en pacientes con conteo CD4+ 201-350, 351-500 y >500 células/μL, respectivamente. ⁽⁹⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El conteo absoluto de CD4+ puede fluctuar por condiciones que afecten el total de leucocitos, tal como medicamentos supresores de médula ósea, uso crónico de esteroides, infecciones agudas y enfermedades neoplásicas. Los pacientes con diagnóstico de cáncer (según el tipo de enfermedad y estadio clínico de la misma) se someten a intervenciones médicas que se complican con estados prolongados de inmunosupresión.

No se cuentan con datos reportados de causas de falla inmunitaria en esta población (VIH y diagnóstico oncológico), por lo cual este estudio tiene el propósito de identificar los factores de

riesgo asociados a la falla en recuperación inmunológica en pacientes con VIH con adecuado apego al tratamiento ARV que han logrado supresión virológica durante su abordaje terapéutico por enfermedad oncológica.

III. JUSTIFICACIÓN.

En nuestra población, las enfermedades neoplásicas se manifiestan como parte de enfermedad avanzada por VIH, lo cual puede limitar opciones terapéuticas antineoplásicas y por consecuencia afectar la respuesta al tratamiento. Así mismo, la identificación de los factores de riesgo para falla inmunológica en pacientes con cáncer ayudará a crear estrategias de abordaje y tratamiento para mejorar calidad de vida y mejorar el tiempo de supervivencia de estos pacientes.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollo de falla inmunológica en pacientes adultos con diagnóstico de VIH en tratamiento en tratamiento antirretroviral continuo con supresión virológica sostenida con diagnóstico y tratamiento de cáncer en comparación con aquellos con reconstitución inmunitaria en el período de 2011-2020 en el Instituto Nacional de Cancerología?

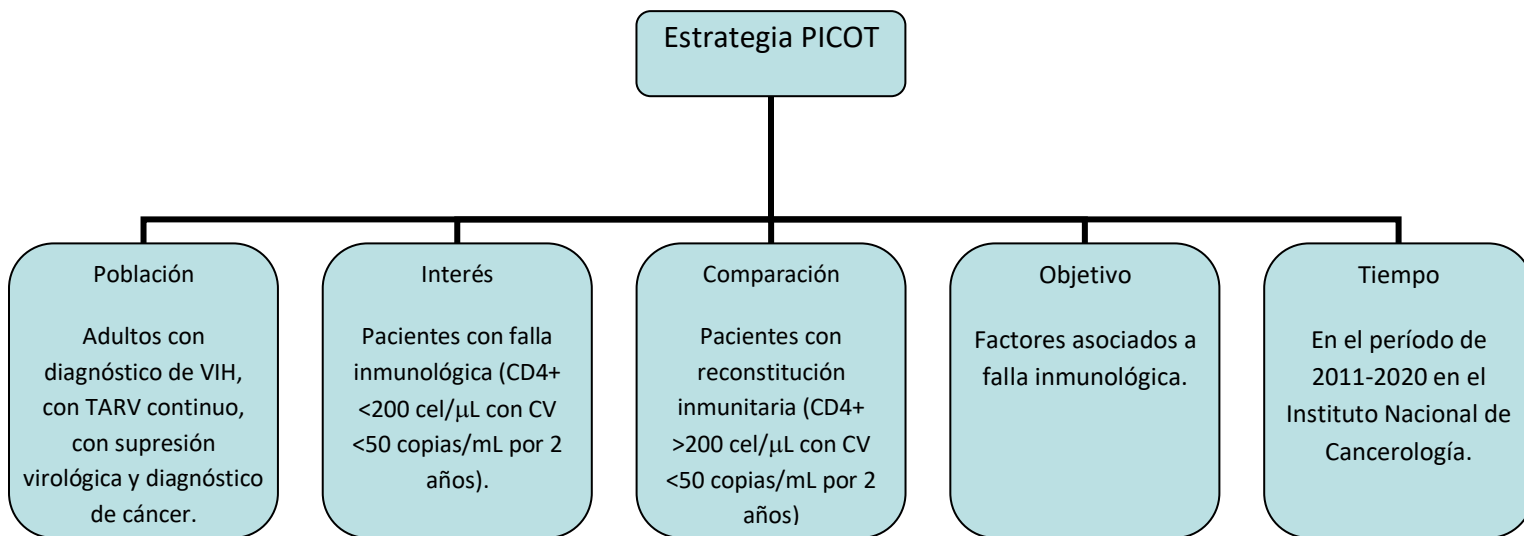


Figura 1. Estrategia PICOT.

V. **OBJETIVO PRIMARIO.**

Describir los factores asociados a falla inmunológica en pacientes adultos con diagnóstico de VIH, en tratamiento antirretroviral con supresión virológica (al menos por 2 años continuo) con conteo (<200 células/ μL) con diagnóstico y tratamiento de cáncer.

VI. **OBJETIVO SECUNDARIOS.**

Evaluación de la respuesta clínica sobre cáncer en pacientes reclutados.

Describir la tasa de aumento de CD4+ durante el período de estudio.

Describir el impacto del uso de rituximab en el conteo de CD4+ al final del estudio.

Determinar si el índice CD4/CD8 bajo (<0.3) inicial se asocia a mayor tiempo de falla inmunológica.

VII. **TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, comparativo.

VIII. **LOCALIZACIÓN DE ESTUDIO.**

Pacientes con expediente clínico en el Instituto Nacional de Cancerología en el período de 2011 a 2020.

IX. **POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Pacientes adultos con diagnóstico de infección por VIH (establecido por prueba serológica y/o carga viral de VIH), con diagnóstico de cáncer (con reporte histopatológico), cuyo seguimiento se realiza en el Instituto Nacional de Cancerología en el período establecido.

Grupo de casos: Pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral en supresión virológica (definida como <50 copias/mL de ARN VIH-1) con conteo de TCD4+ <200 células/ μ L posterior a 2 años desde el inicio de TARV con diagnóstico (histopatológico) de cáncer.

Grupo de controles: Pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral en supresión virológica (definida como <50 copias/mL de ARN VIH-1) con conteo de TCD4+ >200 células/ μ L posterior a 2 años desde el inicio de TARV con diagnóstico (histopatológico) de cáncer.

X. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Edad >18 años.
2. Infección por VIH (comprobada por prueba de anticuerpos, carga viral).
3. Tratamiento antirretroviral de alta eficacia con apego estricto.
4. Conteo de CD4 + al momento del diagnóstico, a los 6 meses, al año y a los 2 años (mínimo).
5. Carga viral al momento del diagnóstico, a los 6 meses, al año y a los 2 años (mínimo).
6. Carga viral indetectable (<50 copias/mL ARN VIH-1).
7. Diagnóstico de cáncer (con reporte oficial institucional histopatológico) dentro del período de 2011 a 2020.
8. Expediente INCAN (seguimiento oncológico) activo por al menos 2 años.

XI. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Carga viral detectable mayor a 1,000 copias/mL sobre tratamiento antirretroviral, posterior a un período de 3-6 meses de supresión virológica.
2. Falta de registro de conteo de CD4 + a los 6 meses, al año y a los 2 años (mínimo).
3. Falta de registro de carga viral a los 6 meses, al año y a los 2 años (mínimo).
4. Seguimiento médico menor a 2 años por cualquier causa (abandono de tratamiento, alta del Instituto, muerte).

XII. VARIABLES.

Tabla 1. Relación de variables seleccionadas.	
Variables cuantitativas.	Variables cualitativas.
Edad	Sexo
CD4+ (al momento del diagnóstico, a los 6 meses, a los 12 meses, a los 18 meses, a los 24 meses).	Tipo de cáncer.
CD8+ (al momento del diagnóstico, a los 6 meses, a los 12 meses, a los 18 meses, a los 24 meses).	Estadio clínico de cáncer.
Carga viral de VIH (al momento del diagnóstico, a los 6 meses, a los 12 meses, a los 18 meses, a los 24 meses).	Tratamiento quimioterapéutico.
Carga viral de VHB.	Tratamiento por radioterapia.
Carga viral de VHC.	Tratamiento quirúrgico.
Carga viral de VHH8.	Respuesta a tratamiento.
Tiempo entre diagnóstico de VIH e inicio de TARV.	Estatus.
Tiempo de TARV.	Causa de muerte.
Número de esquemas previos.	Sexo.
Peso.	Infecciones oportunistas (TB, MNT, MAC, CMV, criptococosis, histoplasmosis, PCP, toxoplasmosis).
Talla.	Coinfección por VHB.
Índice de masa corporal.	Coinfección por VHC.
Nivel de hemoglobina.	Coinfección por VPH.
Nivel de leucocitos.	Serotipo de VPH.
Nivel de neutrófilos absolutos.	Coinfección por VHH8
Nivel de linfocitos absolutos.	Toxicomanías (Tabaquismo, alcoholismo, drogas, drogas intravenosas).
Nivel de plaquetas.	Comorbilidades: (Hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólico, trastornos

	óseos, enfermedad renal crónica).
Nivel de creatinina.	Eventos no asociados a SIDA.
Niveles de TGO, TGP, DHL, FA, GGT.	Coinfección por sífilis.
Niveles de albúmina.	Uso de Trimetoprim-sulfametoxazol.
Niveles de proteína C reactiva.	Uso de valganciclovir.
Número de ciclos de quimioterapia.	TARV actual.
<small>TB: tuberculosis, MNT: micobacterias no tuberculosas, MAC: complejo <i>Mycobacterium avium</i>, CMV: citomegalovirus, PCP: pneumocistosis, VHB: virus de hepatitis B, VHC: virus de hepatitis C, VPH: virus de papiloma humano, VHH8: virus herpes humano tipo 8, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida, TARV: tratamiento antirretroviral.</small>	

XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

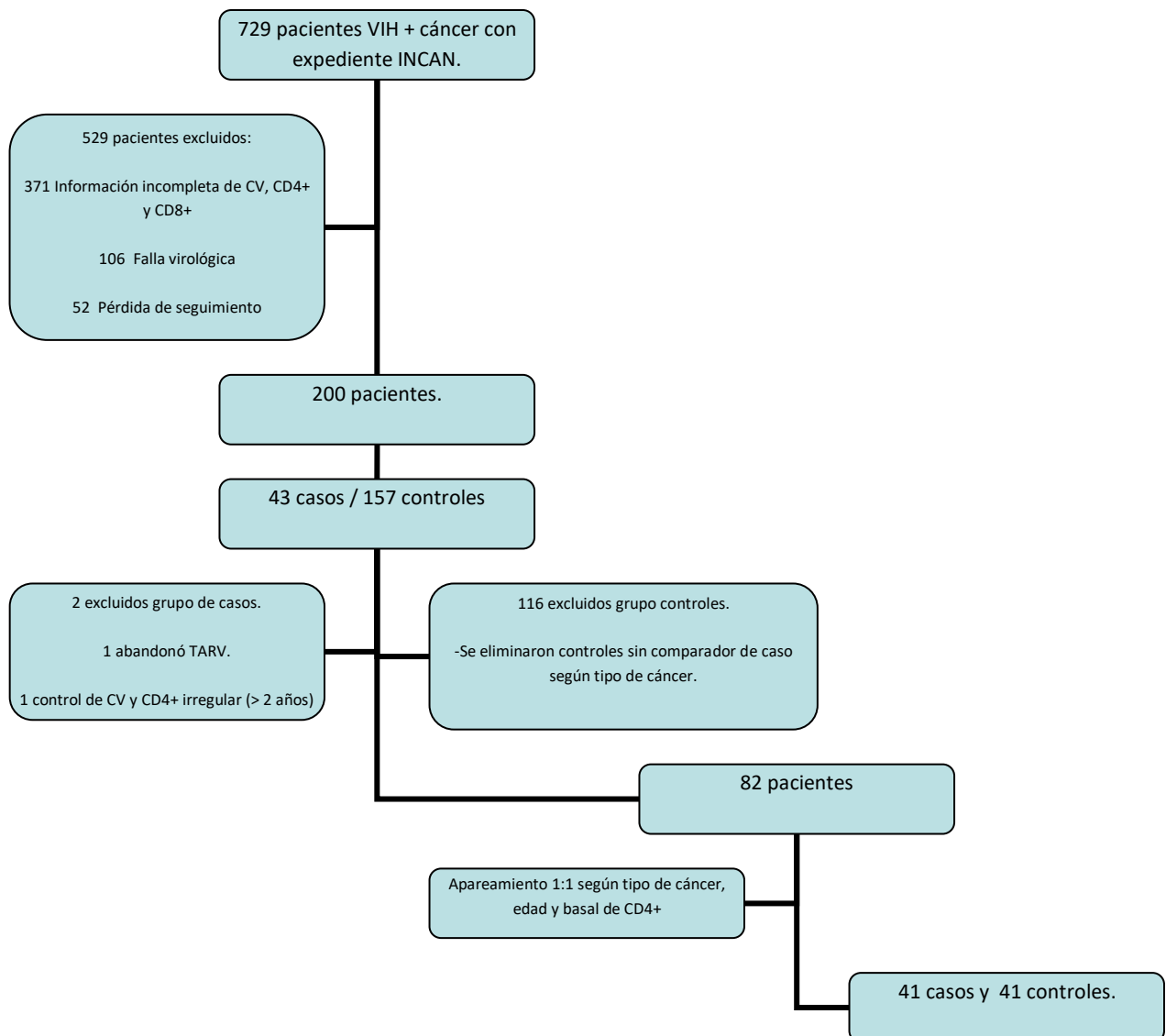
Protocolo aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, registrado con el número 2023/061. Debido al tipo de investigación no se requiere consentimiento informado.

XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó sistema software STATA 16 para el análisis de variables. Las variables categóricas se describen en número absoluto (n) y porcentaje (%). Se asumió una distribución no normal en las variables continuas, por lo cual estas se describen con media y rangos intercuartiles. La comparación entre las variables elegidas y los grupos de casos y controles se realizó mediante regresiones logísticas univariadas. Posteriormente se realizó una regresión logística multivariada para identificar variables independientemente asociadas al desenlace, utilizando una metodología de selección de eliminación hacia atrás de pasos sucesivos (*backwise stepwise regression*) incluyendo todas las variables con un valor de $p < 0.1$ identificadas en el análisis univariado. Posteriormente se llevó a cabo un análisis pareado para realizar un análisis de sensibilidad, utilizando únicamente a los pacientes que podían ser pareados con ± 5 CD4 entre ambos grupos. El análisis pareado se realizó con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se consideró como significancia estadística entre grupos un valor de $p = < 0.05$.

XV. RESULTADOS.

Se reclutaron 729 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología a lo largo del período de 2011 y 2020, de los cuales se excluyeron 529 pacientes por no contar con información completa en expediente clínico electrónico, quedando 200 pacientes para el estudio. 43 pacientes cumplieron con criterios para ingresar al grupo de casos y 157 pacientes que cumplieron criterios para grupo control. Se excluyeron 2 pacientes al momento de la obtención de información por presencia de abandono de tratamiento antirretroviral y por pérdida de seguimiento oncológico. Se incluyeron en total 82 pacientes, con misma distribución de pacientes en ambos grupos (41 pacientes en cada grupo). Toda la información fue obtenida de la red de expediente clínico electrónico "INCANET" del Instituto Nacional de Cancerología.



FFigura 2. Flujograma de selección de pacientes.

El diagnóstico oncológico más frecuente en la población fue sarcoma de Kaposi (48.49%), seguido del linfoma no Hodgkin de alto grado (englobando entidades como linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, linfoma plasmablastico y linfoma de Burkitt) (31.71%) y en tercer lugar se engloban pacientes con doble primario sincrónico con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B y sarcoma de Kaposi. El estadio clínico IV o de enfermedad diseminada fue el más frecuentemente diagnosticado en la población estudiada con una frecuencia de 70.73% y 60.98%. Respecto a la respuesta clínica esta fue completa en la mayor parte de los casos (n=38, 92.68%), presentando 1 paciente con recaída de la enfermedad (2.44%) y 2 pacientes sin respuesta (4.88%), todos en el grupo de casos. En el grupo control, todos los pacientes (n=41) presentaron respuesta completa. Se reportaron 3 pacientes fallecidos en el grupo de casos, sin ninguna defunción en el grupo de controles. Las causas de fallecimiento de los 3 pacientes no pudieron determinarse debido a que ocurrieron fuera de la Institución, sin obtener datos de certificado de defunción. Todos los pacientes que fallecieron tuvieron acompañamiento por servicio de Cuidados Paliativos.

Tabla 2. Características oncológicas de la población.				
Variables.	Casos n=41 (%)	Controles n=41 (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Tipo de cáncer.			-	-
Sarcoma de Kaposi	20 (48.79)	20 (48.79)		
Linfoma no Hodgkin de alto grado	13 (31.71)	14 (34.15)		
Linfoma de Hodgkin	2 (4.88)	2 (4.88)		
Linfoma T	1 (2.44)	1 (2.44)		
Linfoma no Hodgkin + Sarcoma de Kaposi	3 (7.32)	2 (4.88)		
LNH + Tumor sólido	1 (2.44)	1 (2.44)		
Cáncer anal	1 (2.44)	1 (2.44)		
Estadio clínico				
I	8 (19.51)	5 (12.20)	0.79 (0.53-1.17)	0.248
II	4 (9.76)	2 (4.88)	1.25 (0.16-9.53)	0.830
III	4 (9.76)	5 (12.20)	0.50 (0.08-2.80)	0.431
IV	25 (60.98)	29 (70.73)	0.53 (0.15-1.85)	0.328
Respuesta al tratamiento.			-	-
Sarcoma de Kaposi				
Completa	20 (48.79)	20 (48.79)	-	-
Sin respuesta	-	-		
Linfoma no Hodgkin de alto grado.				
Completa	10 (24.39)	14 (34.15)	-	-
Recaída	1 (2.44)	-		
Sin respuesta	2 (7.32)	-		
Linfoma de Hodgkin				
Completa	2 (4.88)	2 (4.88)	-	-
Linfoma T				
Completa	1 (2.44)	1 (2.44)	-	-
Linfoma no Hodgkin + Sarcoma de Kaposi				
Completa	3 (7.32)	2 (4.88)	-	-
LNH + Tumor sólido				
Completa	1 (2.44)	1 (2.44)	-	-
Cáncer anal				
Completa	1 (2.44)	1 (2.44)	-	-
Estatus actual.				
Vive	38 (92.68)	41 (100)	-	-
Fallecido.	3 (7.32)	-		
Causa de muerte.			-	-

Infección	-	-		
Actividad tumoral	-	-		
Fuera del INCAN	3 (100)	-		

De la población estudiada, 26.83% y 19.51% de los casos y controles, respectivamente, no recibieron quimioterapia por enfermedad localizada (todos por sarcoma de Kaposi localizado y 1 paciente con cáncer anal). Se describen los esquemas de quimioterapia más frecuentes en la tabla 3. El uso de rituximab fue más frecuente en el grupo de casos con frecuencia de 29.27% respecto a 21.95% en el grupo control. Esquemas de 2° línea, 3° línea y radioterapia fueron más frecuentes en el grupo de casos (21.95%, 12.2% y 34.15% respectivamente) en comparación con el grupo de control, donde no se encontraron pacientes con 3° línea de tratamiento, con 12.2% en frecuencia de esquemas de 2° línea y 17.07% que requirieron radioterapia. Las 2 intervenciones quirúrgicas del grupo de casos fueron en 2 pacientes con linfoma de alto grado, los cuales fueron: 1) VATS + biopsia en cuña de lóbulo superior derecho y lóbulo medio en un paciente con linfoma no Hodgkin de alto grado pulmonar en el primer paciente y 2) resección colónica y colostomía por actividad tumoral en recto. En el grupo control la única intervención quirúrgica reportada fue tiroidectomía por cáncer papilar de tiroides concomitante con linfoma no Hodgkin de alto grado.

Tabla 3. Tratamientos antineoplásicos aplicados a la población estudiada.				
Variable	Casos n=41 (%)	Controles n=41 (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Esquema de quimioterapia (indicación)				
Sin QT (SK y cáncer anal).	11 (26.83)	8 (19.51)		
BV (SK)	9 (21.95)	13 (31.71)	0.50 (0.14-1.74)	0.280
CHOP (LNHDCGB)	1 (2.44)	-	-	-
RCHOP (LNHDCGB)	3 (7.32)	6 (14.63)	0.36 (0.05-1.90)	0.232
EPOCH (LNHP)	2 (4.88)	4 (9.76)	0.36 (0.05-2.49)	0.303
DAEPOCH (LNHDCGB, LNHP)	2 (4.88)	5 (12.20)	0.29 (0.04-1.89)	0.197
R-DAEPOCH (LNHDCGB, LB)	7 (17.07)	1 (2.44)	5.09 (0.51-50.00)	0.163
ABVD (LH)	1 (2.44)	2 (4.88)	0.36 (0.02-4.73)	0.440
CE (LH)	1 (2.44)	-	-	-
Doxorrubicina liposomal (SK)	1 (2.44)	-	-	-
GEMOX (LT)	1 (2.44)	-	-	-
RCHOEP (LNHDCGB)	1 (2.44)	1 (2.44)	0.72 (0.03-13.45)	0.83
CHOEP (LNHP)	1 (2.44)	-	-	-
MTX-HA. (LNHDCGB)	-	1 (2.44)	-	-
Línea de tratamiento.				
1°	30 (73.17)	36 (87.80)	1.04 (0.94-1.15)	0.372
2°	9 (21.95)	5 (12.2)	1.12 (0.06-18.73)	0.935
3°	5 (12.2)	-	-	-
Uso de rituximab.			1.47 (0.54-3.99)	0.449
Si	12 (29.27)	9 (21.95)		
No.	29 (70.73)	32 (78.05)		
Uso de radioterapia.			2.51 (0.89-7.11)	0.081
Si.	14 (34.15)	7 (17.07)		
No.	27 (65.85)	34 (82.93)		
Tratamiento quirúrgico del cáncer.			2.00 (0.17-22.97)	0.578
Si	2 (4.88)	1 (2.50)		
No	39 (95.12)	39 (97.50)		
Abreviaturas:				
SK: Sarcoma de Kaposi; LNHDCGB: Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B; LNHP: Linfoma no Hodgkin plasmablastico, LB: Linfoma de Burkitt; LH: Linfoma de Hodgkin, LT: Linfoma T;				

La frecuencia de infecciones oportunistas fue del 60.98% en el grupo de casos, con una frecuencia de 43.90% en el grupo de controles. Las infecciones oportunistas más frecuentes fueron enfermedad por CMV ($p= 0.648$), tuberculosis ($p= 0.189$) e histoplasmosis ($p= 1.000$) (en el grupo de control se invirtió el orden de frecuencia entre histoplasmosis y tuberculosis). La distribución se representa en las gráficas 1-3. La presentación de enfermedad por CMV fue retinitis (n=4), seguida de 1 caso de colitis y 1 caso de enfermedad diseminada a retina, esofágico, gástrico, colon en el grupo de casos y en el grupo de controles predominó la enfermedad gastrointestinal (n=4), seguida de retinitis en 2 pacientes y 1 caso de enfermedad diseminada. La 2° infección oportunistas predominante en el grupo de casos fue tuberculosis (12.20%), con 4 casos clasificados como tuberculosis meníngea y 1 caso de tuberculosis pulmonar, mientras que el grupo de control los dos casos fueron clasificados como tuberculosis ganglionar. Respecto a histoplasmosis (3° en frecuencia en grupo de casos y 2° en grupo de controles), la presentación más frecuente fue enfermedad diseminada y cutánea con 4 y 1 pacientes en grupo de casos y 4 con enfermedad diseminada y 3 con afección pulmonar en el grupo de controles. Solo se reportó 1 caso de enfermedad por micobacteria no tuberculosa en 1 paciente con bacteremia por *Mycobacterium genavense*. La enfermedad por complejo *Mycobacterium avium* se reportó en 2 pacientes de casos y 1 paciente de control, siendo la presentación clínica enfermedad diseminada ($p= 0.467$). Las infecciones por *Cryptococcus spp* sólo se reportaron en el grupo de casos, siendo 1 caso con presentación meníngea y 1 caso con presentación pulmonar, descartándose afección en SNC. Los pacientes con pneumocistosis fueron sometidos a protocolo de neumonía donde no se evidenció aislamiento microbiológico por cultivo bacteriano y PCR múltiple viral y bacteriana, con adecuada respuesta terapéutica a tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol. No se reportó ningún caso de enfermedad por *Toxoplasma spp*.

Tabla 4. Frecuencia de infecciones oportunistas, coinfecciones virales oncogénicas y sífilis en la población estudiada.				
Variable.	Casos n=41 (%)	Controles n=41 (%)	OR (IC 95%)	Valor p
Infecciones oportunistas.				
Tuberculosis.	5(12.20%)	2 (4.88%)	1.62 (0.78-3.37)	0.189
Enfermedad por micobacterias no tuberculosas.	1(2.44%)	-	-	-
Enfermedad por MAC.	2(4.88%)	1 (2.44%)	1.22 (0.71-2.10)	0.467
Enfermedad por CMV.	6(14.64%)	7 (17.07%)	0.91 (0.631-1.33)	0.648
Criptococosis.	2(4.88%)	-	-	-
Histoplasmosis.	5 (12.20%)	7 (17.07%)	1.0 (0.52-1.88)	1.00
Pneumocistosis.	4 (9.76%)	1 (2.44%)	4.32 (0.46-40.47)	0.199
Toxoplasmosis.	-	-	-	-
Virus oncogénicos.				
VEB	7 (17.07%)	4 (9.76%)	1.90 (0.51-7.08)	0.337
VHB	13 (9.76%)	21 (51.22%)		
Infección no replicativa.	11	18	0.43 (0.16-1.12)	0.085
Infección replicativa.	2	3	0.47 (0.07-3.11)	0.439

VHC	Tratado dentro de INCAN.	5 (12.80%) 4	2(4.88%) 2	2.16 (0.37-12.55)	0.388
	Antecedente fuera de INCAN	1	-	-	-
VPH	Lesión intraepitelial de alto grado	25 (60.98%)	26 (63.42%)	0.82 (0.23-2.82)	0.753
	Lesión intraepitelial de bajo grado			0.65 (0.19-2.16)	0.490
	Condilomas			1.40 (0.20-9.61)	0.728
	Anoscopia normal.			-	-
	Cambios asociados a inflamación.			0.93 (0.19-4.43)	0.935
VHH8	Carcinoma.			3.75 (0.37-37.46)	0.260
		12 (29.27%)	5 (12.80%)	0.93 (0.19-4.49)	0.929
Sífilis (n=17)				0.95 (0.76-1.18)	0.657
	Primaria	-	-	-	-
	Secundaria	1(2.44%)	1 (2.44%)	0.87 (0.05-14.87)	0.926
	Latente	7(17.07%)	9 (21.95%)	0.68 (0.21-2.14)	0.511
	Neurosífilis	2 (4.88%)	5 (12.20%)	0.35 (0.06-1.99)	0.237
	Antecedente tratado FINC	7 (17.07%)	5 (12.20%)	1.22 (0.33-4.44)	0.758

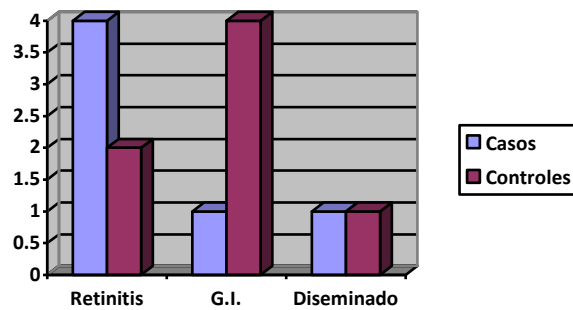


Gráfico 1. Frecuencia de enfermedad por CMV.

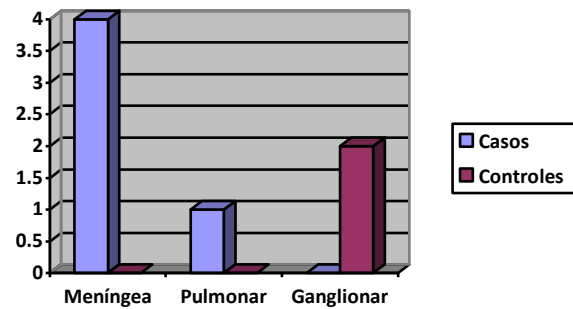


Gráfico 2. Frecuencia de enfermedad por tuberculosis.

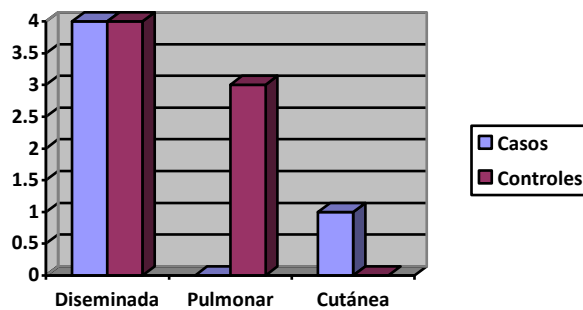


Gráfico 3. Frecuencia de enfermedad por histoplasmosis.

Respecto a los virus oncogénicos, se identificaron a 11 pacientes con enfermedad por virus de Epstein-Barr (7 [17.07%] casos y 4 [9.76%] controles) por medio de inmunohistoquímica en la revisión de biopsias de cáncer primario. En nuestro instituto no se cuenta con medios para determinación de anticuerpos vs. virus de Epstein-Barr. La coinfección por VHB se reportó en 34 pacientes (13 casos y 21 controles). Se encontraron 2/13 pacientes del grupo de casos en fase replicativa, 1 paciente con carga viral menor de 20,000 copias/mL y 1 con más de 20,000 copias/mL, y 3/21 en el grupo control. Todos los pacientes recibieron tratamiento y seguimiento, permaneciendo con carga viral indetectable. La coinfección por VHC se reportó en 7 pacientes (5 casos y 2 controles). 1 de los pacientes del grupo control recibió tratamiento grupo de casos recibió tratamiento antiviral durante su seguimiento en nuestra institución, con respuesta completa a tratamiento. Respecto al estudio de enfermedad por VPH se realizó anoscopia en 51 pacientes (25 pacientes casos y 26 pacientes controles). Las alteraciones reportadas en el grupo de casos fueron lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), condilomas y citología con cambios inflamatorios, carcinoma *in situ* con una frecuencia de 7 (17.07%), 7 (17.07%), 3 (7.32%), 4 (9.76%) y 4 pacientes (9.76%) respectivamente. Los 16 pacientes restantes no se les realizó anoscopia debido a que no asistieron a consulta programada. La distribución en el grupo de controles fue 8 (19.51%) con LIEAG, 10 (24.39%) con LIEBG, 2 (4.88%) con condilomas, 4 (9.76%) con cambios inflamatorios, y 1 (2.44%) con carcinoma *in situ*. Los serotipos de VPH en el grupo de casos fueron 9 pacientes con serotipos de VPH de alto riesgo (-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68, -82) y 3 con serotipo de bajo riesgo (-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -70, -72, -81) y en el grupo de controles, 11 pacientes presentaron serotipo de alto riesgo y 3 pacientes serotipo de bajo riesgo. La cuantificación de carga viral de VHH8 se realizó en 12 pacientes (24.39%), siendo indetectable en 2 pacientes, <250 en 3 pacientes y >250 en 7 pacientes. Se utilizó el punto de corte establecido por el laboratorio de la institución.

Respecto a la frecuencia de pacientes con sífilis se detectaron 17 pacientes con serologías positivas para anticuerpos anti-*Treponema pallidum*, de los cuales se clasificaron como sífilis latente 7 (17.07%), 2 pacientes con neurosífilis (4.88%), y 1 con sífilis secundaria (2.44%) en el grupo de casos. La distribución en el grupo de controles fue de igual manera predominante la sífilis latente en 9 pacientes (21.95%) y en frecuencia similar neurosífilis y pacientes con antecedente tratado fuera de la institución con 5 pacientes (12.20%) cada uno. Todos los pacientes que fueron tratados previamente a su ingreso a nuestra institución se sometieron a

serología subsecuente que reportaban anticuerpos anti-*Treponema pallidum* positivos, con prueba no treponémica (VDRL) en títulos negativos durante el resto de su seguimiento.

Respecto a los factores de riesgo clasificados como toxicomanías la más frecuente en ambos grupos fue alcoholismo activo con 14 pacientes (34.15%) en cada grupo, seguido de tabaquismo activo y consumo de drogas recreacionales (marihuana y cocaína principalmente). En ningún grupo se identificó el consumo de drogas por vía intravenosa.

Tabla 5. Frecuencia de comorbilidades, toxicomanías y eventos no asociados a SIDA.				
VARIABLES.	Caso n=41 (%)	Controles n=41 (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Toxicomanías.				
Tabaquismo	11 (26.83%)	11 (26.83%)	0.93 (0.34-2.49)	0.890
Alcoholismo	14 (34.15%)	14 (34.15%)	0.88 (0.35-2.23)	0.802
Drogas	5 (12.20%)	1 (2.44%)	5.14 (0.57-46.37)	0.144
Comorbilidades.				
Hipertensión arterial sistémica.	6 (14.63%)	15 (36.49%)	1.23 (0.34-4.41)	0.746
Diabetes tipo 2.	5 (12.20%)	2 (4.88%)	2.70 (0.49-14.84)	0.251
Dislipidemia.	13 (31.71%)	14 (34.15%)	0.41 (0.09-1.76)	0.233
Síndrome metabólico	4 (9.76%)	7 (17.07%)	1.0 (0.38-2.58)	1.00
Trastornos óseos	10	12		
Osteopenia	6 (14.63%)	7 (17.07%)	0.80 (0.24-2.66)	0.719
Osteoporosis	4 (9.76%)	5 (12.20%)	0.74 (0.18-3.06)	0.687
Enfermedad renal crónica.	1 (2.44%)	3 (7.32%)	-	-
Eventos no asociados a SIDA.				
EVC	1 (2.44%)	-	0.89 (0.61-1.74)	-
Esteatosis hepática	2 (4.88%)	2 (4.88%)	0.96 (0.12-7.33)	0.973
TVP	3 (7.32%)	1 (2.44%)	2.89 (0.28-29.53)	0.369
Trastorno psiquiátrico	4 (9.76%)	3 (7.32%)	1.28 (0.26-6.27)	0.755
Litiasis renal	2 (4.88%)	2 (4.88%)	0.96 (0.12-7.33)	0.973
Hipotiroidismo	-	3 (7.32%)	-	-
Asma	-	1 (2.44%)	-	-
Disfunción eréctil.	-	1 (2.44%)	-	-

La comorbilidad más frecuente en el grupo de casos fue síndrome metabólico (12/41), con hipertensión arterial sistémica (6/41) y osteopenia (6/41), mientras que en el grupo control la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (15/41), seguida de síndrome metabólico (12/41) y osteopenia (7/41). Los eventos no asociados a SIDA se clasifican en la tabla no. 5. El único evento de enfermedad vascular cerebral fue de tipo hemorrágico ocurrido en el grupo de casos. El trastorno psiquiátrico hallado fue trastorno depresivo con ansiedad generalizado reportado en 4/41 pacientes del grupo de casos y 3/41 pacientes del grupo de control. Se encontró misma frecuencia de esteatosis hepática en ambos grupos con 2/41 pacientes. En el grupo de controles se reportaron otras comorbilidades como hipotiroidismo, asma y disfunción eréctil.

Respecto al uso de fármacos mielosupresores la mayoría de los pacientes del grupo de casos 32/41 requirió profilaxis prolongada con trimetoprim-sulfametoxazol y en el grupo de controles

14/41 pacientes. En ambos grupos 11/41 pacientes requirieron tratamiento con valganciclovir, siguiendo una distribución similar la indicación enfermedad por CMV y sarcoma de Kaposi (como terapia supresora viral). 2 pacientes de cada grupo recibieron tratamiento con valganciclovir fuera del instituto.

Frecuencia de uso de fármacos mielotóxicos no quimioterapéuticos y su indicación.				
Variable.	Caso n=41 (%)	Controles n=41 (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Trimetoprim-sulfametoxazol				
Terapéutico.	-	1 (2.44%)	-	-
Profiláctico.	32 (78.05%)	14 (34.15%)	16.25 (5.39-48.95)	0.000
Valganciclovir.			1.51 (0.43-0.53)	0.434
Si.	11 (26.83%)	11 (26.83%)		
No.	30 (73.17%)	30 (73.17%)		
Indicación de valganciclovir			1.25 (0.05-26.86)	0.887
Enfermedad por CMV	5 (12.20%)	6 (54.54%)		
Sarcoma de Kaposi	5 (12.20%)	4 (36.6%)	-	-
Otros.	1 (2.44%)	1 (9.09%)	-	-

La mediana de edad en los participantes fue de 46 años (RIQ 40-53) en el grupo de casos y 42 años (RIQ 38-52) en el grupo de controles. El tiempo entre diagnóstico e inicio de antirretroviral fue menor a 1 año en 65/82 pacientes (31 [75.61%] de casos y 34 [82.93%] de controles). El esquema antirretroviral más frecuente en ambos grupos fue BIC+TAF+FTC con 28 pacientes (68.29%) en el grupo de casos y 27 pacientes (65.85%) en el grupo control, seguido de esquemas con TDF+FTC+EFV con 10 pacientes (24.39%) en ambos grupos. En el grupo de casos, 26/41 pacientes (63.42%) permanecieron con 1 solo esquema antirretroviral en toda su evolución; 10/41 pacientes (24.39%) de los casos y 18/41 pacientes (43.90%) de los controles tuvieron cambio de antirretroviral, siendo la mayoría por *switch* a terapia simplificada con BIC+TAF+FTC. El tiempo de supresión viral en los pacientes de ambos grupos fue menor a 6 meses.

La mediana de CD4+ basales en el grupo de casos fue de 61 cel/ μ L (RIQ 29-114) y 110 cel/ μ L (RIQ 57-184) en el grupo de controles ($p= 0.045$ [IC 95% 0.86-0.99]). La mediana de CD8+ basales en el grupo de casos fue de 544 cel/ μ L (RIQ 302-1012) mientras que en el grupo de controles de 747 cel/ μ L (RIQ 445-1184) ($p= 0.063$ [IC 95% 0.99 – 1.00]). La mediana de índice CD4+/CD8+ fue 0.09 (RIQ 0.04-0.17) en el grupo de casos y 0.16 (RIQ 0.07-0.23) en el grupo de controles ($p= 0.08$ [0.002-1.47]). En las gráficas 4-6 se expone el aumento de niveles de CD4+, CD8+ e índice CD4+/CD8+ conforme temporalidad según su determinación (0, 6, 12, 24, 36, 48 meses).

Conteo de CD4+

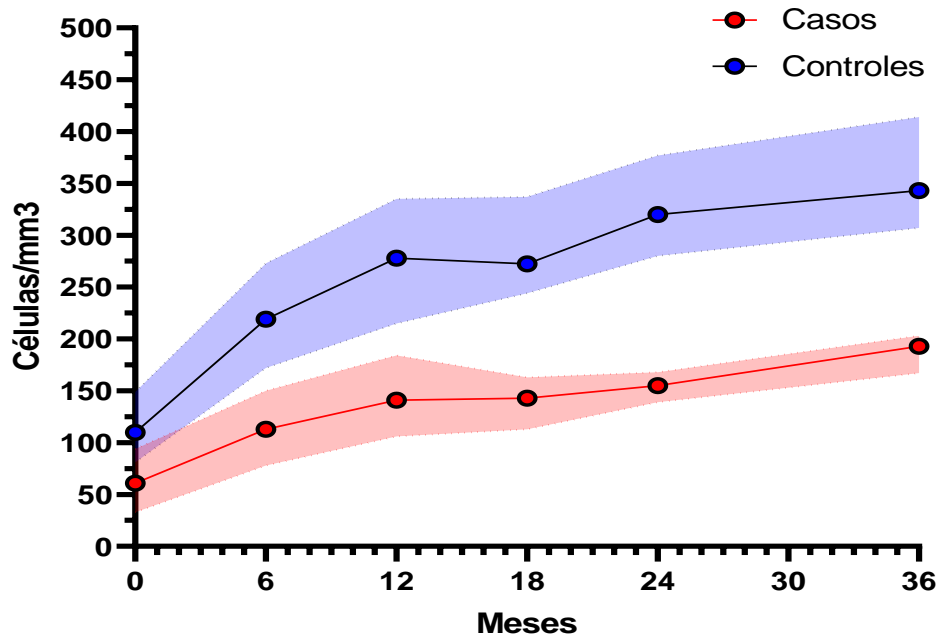


Gráfico 4. Comparación de niveles de CD4+ por temporalidad.

Conteo de CD8+

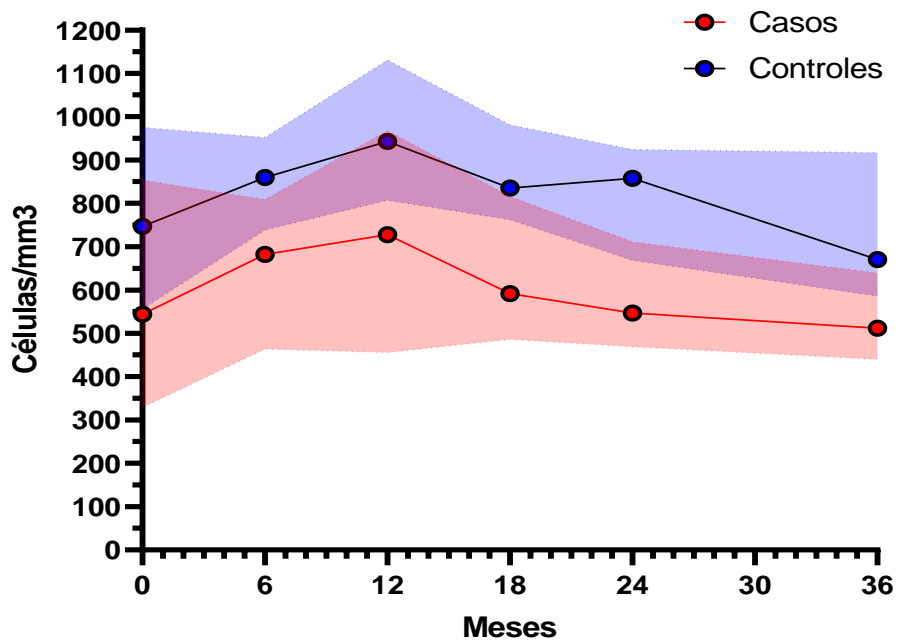


Gráfico 5. Comparación de niveles de CD8+ por temporalidad.

Razón CD4/CD8

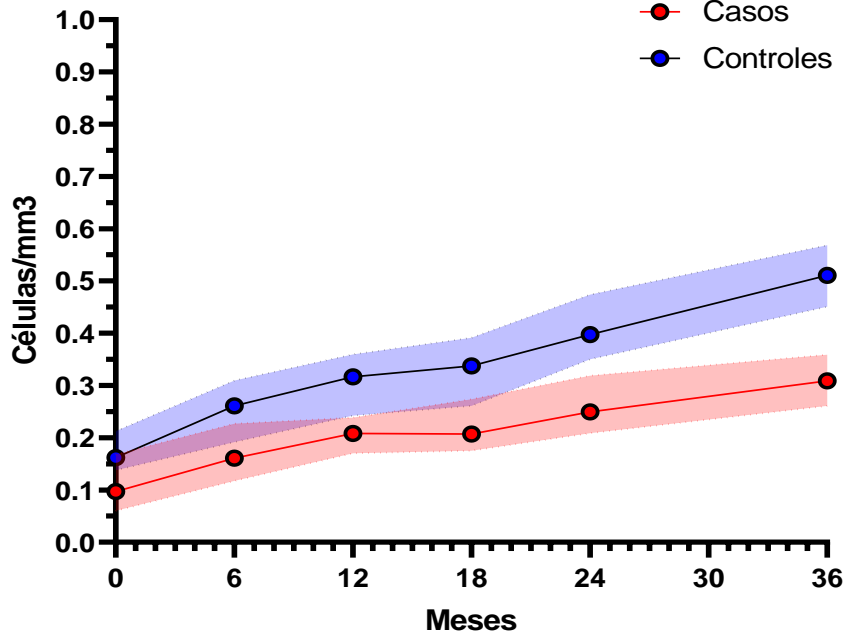


Gráfico 6. Comparación de índice CD4+/CD8+ por temporalidad.

Tabla 7. Historial de VIH, conteo de CD4+, CD8+, índice de CD4+/CD8+ por temporalidad.					
Variable.	Caso n=41 (%)		Controles n=41 (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad, (med= 46, RIQ 40-53).		Edad, (med= 42, RIQ 38-52).		1.01 (0.97-1.06)	0.478
20-29	1 (2.44%)	20-29	1 (2.44%)		
30-39	8 (19.52%)	30-39	14 (34.15%)		
40-49	15 (36.49%)	40-49	12 (29.27%)		
50-59	15 (36.49%)	50-59	12 (29.27%)		
60-69	1 (2.44%)	60-69	1 (2.44%)		
>70	1 (2.44%)	>70	1 (2.44%)		
Tiempo de VIH, (med=4, RIQ 3-7).		Tiempo de VIH, (med=7, RIQ 5-10).		0.97 (0.90-1.05)	0.560
<5 años.	18 (43.91%)	<5 años.	6 (14.64%)		
5-10 años.	16 (38.93%)	5-10 años.	26 (63.42%)		
11-15 años.	2 (4.88%)	11-15 años.	6 (14.64%)		
>15 años.	5 (12.20%)	>15 años.	3 (7.32%)		
Tiempo de diagnóstico e inicio de tratamiento antirretroviral.		Tiempo de diagnóstico e inicio de tratamiento antirretroviral.		1.10 (0.91-1.33)	0.302
<1 año.	31 (75.61%)	<1 año.	34 (82.93%)		
1-5 años.	6 (14.64%)	1-5 años.	5 (12.20%)		
6-10 años.	3 (7.32%)	6-10 años.	1 (2.44%)		
>10 años.	1 (2.44%)	>10 años.	1 (2.44%)		
Tratamiento antirretroviral actual.		Tratamiento antirretroviral actual.		0.94 (0.79-1.12)	0.519
BIC+ TAF + FTC	28 (68.29%)	BIC+ TAF + FTC	27 (65.85%)		
TDF + FTC + EFV	10 (24.39%)	TDF + FTC + EFV	10 (24.39%)		
MVC + RAL + T20	1 (2.44%)	DTG + DRVr	1 (2.44%)		
TDF + FTC + ATVc	1 (2.44%)	DTG + 3TC	1 (2.44%)		
DTG + DRV.	1 (2.44%)	TDF + DRVc	1 (2.44%)		
		TDF + AZT + RTV + LPV + 3TC	1 (2.44%)		
Esquemas de antirretroviral.		Esquemas de antirretroviral.		0.94 (0.87-1.01)	0.130
1	26 (63.42%)	1	12 (29.27%)	0.95 (0.89-1.02)	0.199
2	10 (24.39%)	2	18 (43.90%)	0.97 (0.91-1.04)	0.517
3	2 (4.88%)	3	7 (17.07%)	-	-
4	3 (7.32%)	4	4 (9.76%)		
CD4+ basales, (med= 61, RIQ 29-114).		CD4+ basales, (med= 110, RIQ 57-184).		0.99 (0.98-0.99)	0.014
<50 cel/mm ³	17 (41.37%)	<50 cel/mm ³	9 (21.96%)		

<p>51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p> <p>CD8+ basales, (med= 544, RIQ 302-1012)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información</p> <p>Índice CD4+/CD8+ basales, (med= 0.09, RIQ 0.04-0.17)</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.</p>	<p>11 (26.83%) 12 (29.27%) 1 (2.44%)</p> <p>16 (38.93%) 10 (24.39%) 11 (26.83%) 4 (9.76%)</p> <p>35 (85.37%) 2 (4.88%) - 4 (9.76%)</p>	<p>51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p> <p>CD8+ basales, (med= 747, RIQ 445-1184)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información</p> <p>Índice CD4+/CD8+ basales, (med= 0.16, RIQ 0.07-0.23)</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.</p>	<p>11 (26.83%) 13 (31.71%) 8 (19.51%)</p> <p>12 (29.27%) 15 (36.49%) 13 (31.71%) 1 (2.44%)</p> <p>38 (92.69%) 2 (4.88%) - 1 (2.44%)</p>	<p>0.98 (0.96-1.00)</p> <p>0.06 (0.00-1.47)</p>	<p>0.266</p> <p>0.085</p>
<p>CD4+ a los 6 meses, (med= 113, RIQ 66-159)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p> <p>CD8+ a los 6 meses, (med= 682, RIQ 384-988)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3</p> <p>Índice CD4+/CD8+ a los 6 meses, (med= 0.16, RIQ 0.10-0.24)</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1</p>	<p>5 (12.20%) 13 (31.71%) 20 (48.78%) 3 (7.32%)</p> <p>15 (36.49%) 16 (38.93%) 10 (24.39%)</p> <p>39 (95.12%) 2 (4.88%) -</p>	<p>CD4+ a los 6 meses, (med= 219, RIQ 132-325)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p> <p>CD8+ a los 6 meses, (med= 860, RIQ 570-984)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3</p> <p>Índice CD4+/CD8+ a los 6 meses, (med= 0.26, RIQ 0.18-0.38)</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1</p>	<p>4 (9.76%) 5 (12.20%) 10 (24.39%) 22 (53.66%)</p> <p>10 (24.39%) 23 (56.1%) 8 (19.51%)</p> <p>36 (87.81%) 4 (9.76%) 1 (2.44%)</p>	<p>0.98 (0.98-0.99)</p> <p>0.99 (0.99-1.00)</p> <p>0.01 (0.00-0.39)</p>	<p>0.000</p> <p>0.527</p> <p>0.013</p>
<p>CD4+ a los 12 meses, (med= 141, RIQ 90.6-187)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p> <p>CD8+ a los 12 meses, (med= 728, RIQ 364-994)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información</p> <p>Índice CD4+/CD8+ a los 12 meses, (med= 0.20, RIQ 0.15-0.26).</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1</p>	<p>3 (7.32%) 10 (24.39%) 20 (48.78%) 8 (19.52%)</p> <p>12 (29.27%) 17 (41.37%) 10 (24.39%) 2 (4.88%)</p> <p>36 (82.93%) 3 (7.32%) 2 (4.88%)</p>	<p>CD4+ a los 12 meses, (med= 278, RIQ 194-393)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p> <p>CD8+ a los 12 meses, (med= 943, RIQ 763-1245)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información</p> <p>Índice CD4+/CD8+ a los 12 meses, (med= 0.31, RIQ 0.22-0.39).</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1</p>	<p>- 2 (4.88%) 9 (21.95%) 30 (73.17%)</p> <p>4 (9.76%) 18 (43.9%) 19 (46.34%) -</p> <p>38 (92.68%) 3 (7.32%) -</p>	<p>0.98 (0.97-0.99)</p> <p>0.99 (0.99-0.99)</p> <p>0.01 (0.00-0.48)</p>	<p>0.000</p> <p>0.013</p> <p>0.017</p>
<p>CD4+ a los 24 meses, (med= 155, RIQ 129-189)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3 Sin información.</p> <p>CD8+ a los 24 meses, (med= 547, RIQ 409-807)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información.</p> <p>Índice CD4+/CD8+ a los 24 meses (med= 0.24, 0.18-0.38).</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.</p>	<p>- 5 (12.20%) 29 (70.73%) 6 (14.64%) 1 (2.44%)</p> <p>13 (31.71%) 22 (53.66%) 5 (12.20%) 1 (2.44%)</p> <p>35 (80.49%) 5 (12.20%) - 1 (2.44%)</p>	<p>CD4+ a los 24 meses, (med= 320, RIQ 262-430)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3 Sin información.</p> <p>CD8+ a los 24 meses, (med= 858, RIQ 638-1139)</p> <p><500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información.</p> <p>Índice CD4+/CD8+ a los 24 meses (med= 0.39, 0.33 – 0.52).</p> <p><0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.</p>	<p>- - 3 (7.32%) 37 (90.24%) 1 (2.44%)</p> <p>3 (7.32%) 24 (58.54%) 13 (31.71%) 1 (2.44%)</p> <p>33 (80.49%) 6 (14.64%) 1 (2.44%) 1 (2.44%)</p>	<p>0.96 (0.94-0.98)</p> <p>0.99 (0.99-0.99)</p> <p>1.06 (0.88-1.26)</p>	<p>0.000</p> <p>0.002</p> <p>0.509</p>
<p>CD4+ a los 36 meses (med= 193, RIQ 148-211)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p>	<p>- 2 (4.88%) 25 (60.98%) 14 (34.15%)</p>	<p>CD4+ a los 36 meses (med= 343, RIQ 265-514)</p> <p><50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3</p>	<p>- - 1 (2.44%) 40 (97.56%)</p>	<p>0.96 (0.94-0.98)</p>	<p>0.000</p>

CD8+ a los 36 meses (med= 512, RIQ 412-763) <500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información. Índice CD4+/CD8+ a los 36 meses (med= 0.30, RIQ 0.24 – 0.41) <0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.	18 (43.81%) 16 (38.93%) 5 (12.20%) 2 (4.88%)	CD8+ a los 36 meses (med= 670, RIQ 543-1016) <500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información. Índice CD4+/CD8+ a los 36 meses (med= 0.51, RIQ 0.44 – 0.65) <0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.	6 (14.64%) 23 (56.1%) 12 (29.27%) - 29 (70.73%) 10 (24.39%) 2 (4.88%) -	0.99 (0.99-0.99) 0.00 (-)	0.002 0.000
CD4+ últimos (med= 184, RIQ 143-258). <50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3 Sin información. CD8+ últimos (med= 492, RIQ 343-719) <500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información. Índice CD4+/CD8+ últimos (med= 0.31, RIQ 0.25-0.49) <0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.	- 1 (2.44%) 21 (51.22%) 16 (38.93%) 3 (7.32%) 18 (43.81%) 15 (36.59%) 5 (12.20%) 2 (7.32%) 31 (73.17%) 7 (43.91%) - 3 (7.32%)	CD4+ últimos (med= 400, RIQ 309-549). <50 cel/mm3 51-100 cel/mm3 101-200 cel/mm3 >200 cel/mm3 Sin información. CD8+ últimos (med= 691, RIQ 541-931) <500 cel/mm3 501-1000 cel/mm3 >1001 cel/mm3 Sin información. Índice CD4+/CD8+ últimos (med= 0.59, RIQ 0.48-0.74) <0.5 0.6-0.9 >1 Sin información.	- - 1 (2.44%) 40 (97.56%) - 8 (19.51%) 24 (58.54%) 9 (21.95%) - 21 (51.22%) 15 (36.59%) 5 (12.20%) -	0.97 (0.96-0.98) 0.99 (0.99-0.99) 0.00 (0.00-0.67)	0.000 0.014 0.000

Los resultados de laboratorio recabados se encuentran expuestos en la tabla No. 8. Se incluyeron niveles de IMC según las consultas registradas, teniendo como única variable significativa el IMC en la última consulta (48 meses, $p= 0.02$ [0.79-0.98]). No se encontraron cambios significativos en las mediciones basales, a los 12 y 24 meses. El número absoluto de linfocitos fue menor en el grupo de casos respecto al grupo control (valor $p= 0.002$ [IC 95% 0.11-0.61]). No se encontró diferencia significativa en el resto de los valores de biometría hemática. Respecto a parámetros del panel de química sanguínea el único valor con diferencia significativa entre grupos fue los niveles de albúmina ($p= 0.01$ [IC 95% 0.6-0.72]).

Tabla 8. Valores de IMC, valores de biometría hemática y química sanguínea.				
Variables	Casos: Med (RIQ)	Controles n=41 (%)	OR (IC 95%)	Valor p
IMC				
Basal	22.83 (20.75-24.09)	22.09 (20.57-24.46)	0.97 (0.87-1.09)	0.675
12 meses	25.10 (22.40-26.72)	24.84 (22.49-26.81)	0.98 (0.92-1.03)	0.522
24 meses	26.08 (23.12-27.40)	25.95 (23.37-28.06)	0.95 (0.84-1.07)	0.421
48 meses	23.63 (21.63-26.98)	25.91 (24.67-27.54)	0.88 (0.79-0.98)	0.027
Biometría hemática				
Hemoglobina	15.3 (13.4-16)	15.9 (15.1-17.2)	0.72 (0.56-0.91)	0.008
Leucocitos	5.42 (4.1-6.7)	5.95 (4.88-7.37)	0.89 (0.74-1.08)	0.267
Neutrófilos	2.9 (2.3-3.8)	3.40 (2.60-4.80)	0.96 (0.87-1.06)	0.487
Linfocitos	1.40 (1-1.8)	1.90 (1.70-2.50)	0.26 (0.11-0.61)	0.002
Plaquetas	225,000 (167,000-264,000)	224,000 (169,000-267,000)	0.99 (0.99-1.00)	0.891
Química sanguínea				
Creatinina	0.90 (0.77-1.04)	0.99 (0.86-1.15)	1.08 (0.77-1.52)	0.628
BUN	14.7 (12.1-20.3)	14.5 (12.4-18.8)	1.01 (0.97-1.05)	0.486
TGO	31 (28-45)	31 (25-42)	0.79 (0.97-1.02)	
TGP	31 (23-45)	34 (25-52)	0.92 (0.98-1.01)	
DHL	180 (157-212)	184 (170-225)	1.00 (0.99-1.00)	0.948
FA	101 (82-136)	93 (75-120)	1.00 (0.99-1.01)	0.153
GGT	48 (31-147)	40 (23-74)	1.00 (0.99-1.00)	0.250
Albúmina	4.2 (3.9-4.5)	4.5 (4.3-4.6)	0.21 (0.06-0.72)	0.013
Globulina	3.4 (3.0-4.0)	3.3 (3.1-3.7)	1.13 (0.52-2.49)	0.745

De los resultados obtenidos, se identificaron como únicas variables significativas las expuestas en la tabla No. 9. Se realizó análisis de sensibilidad de las variables obtenidas, incluyendo significancia estadística para los niveles de hemoglobina y el uso de TMP-SMX (tabla no. 10).

Análisis multivariado de variables significativas.			
Resultados primarios y secundarios	OR	IC 95%	Valor p
Variables			
Albúmina	0.1419	0.027-0.71	0.018
Niveles de CD4+ basales	0.991	0.98-1.00	0.068
Uso de radioterapia	5.08	1.14-22.47	0.032
Viremia por VHH8	2.30	1.13-4.68	0.021

Variables por análisis de sensibilidad.	Valor p
Albúmina	0.086
IMC	0.015
Niveles de CD4+ basales	0.002
Niveles de hemoglobina	0.002
Uso de radioterapia	0.019
Uso de TMP-SMX	0.0004
Viremia por VHH8	0.292

XVI. DISCUSIÓN.

En este estudio de casos y controles, se buscaron factores de riesgo para falla inmunológica en pacientes que viven con VIH bajo tratamiento antirretroviral con supresión virológica y que cuentan con diagnóstico de cáncer (por neoplasia asociada y no asociada de VIH). Al no contar con una definición estandarizada, nosotros seleccionamos el criterio de TCD4+ menores de

200 células/ μ L en presencia de supresión virológica por TARV para la selección de los casos, debido a que el tratamiento oncológico se asocia a retraso en la recuperación inmunológica. Dentro de los hallazgos de nuestro estudio se encontró que los niveles bajos de albúmina, el uso de radioterapia y la viremia por VHH8 se correlacionan independientemente con la presencia de falla inmunológica en esta población.

Un estudio dirigido por Qui T, *et. al* demostró que niveles basales de CD4+ menores de 100 células/ μ L se asocian a mayor tasa de falla al tratamiento, comparado con aquellos con conteo basal de 350 células/ μ L. ⁽²²⁾ De la misma manera, en un estudio de comparación de 2 cohortes, guiado por Noiman A, *et. al* se evidenció que la edad de inicio de TARV, un nadir de CD4+ <100 células/ μ L y el género masculino son factores asociados a mayor riesgo de falla inmunológica. ⁽⁹⁾ En nuestro estudio, los niveles basales de CD4+ <100 células/ μ L mostraron una tendencia hacia la asociación con falla inmunológica, pero en el análisis multivariado no fueron estadísticamente significativos, en contraste con el análisis pareado, donde sí se asociaron de manera significativa. Los CD8+ cuentan con un papel importante en la respuesta inmunológica frente a agentes virales e intracelulares, y en la población con VIH se relaciona a activación inmune crónica y como parte del índice CD4+/CD8+ es un marcador importante de recuperación inmunológica. Se ha estudiado el papel del índice CD4+/CD8+ previo y durante el TARV como factor de normalización inmunológica, así como el riesgo para eventos asociados y no asociados a SIDA, concordante con nuestro estudio como marcador de falla inmunológica, no obstante, al finalizar el estudio, no se documentó aparición de nuevos eventos asociados a SIDA. ⁽²⁵⁾ De la misma manera, en nuestro estudio, en el análisis pareado, el índice CD4+/CD8+ se asoció a mayor riesgo de falla inmunológica, sin embargo, no alcanzó significancia estadística en el análisis de sensibilidad.

Zhou M, *et. al* describieron que niveles más bajos de albúmina (<3.5 g/dL) se han asociado a mayor tasa de mortalidad en 1 año en pacientes con VIH y LNHDCGB ⁽¹⁸⁾; no obstante, no se encontraron otros estudios que incluyan niveles de albúmina como factor de riesgo para falla inmunológica. En nuestro estudio se relacionó menores niveles de albúmina con menor recuperación inmunológica, esto puede ser secundario al estado de desnutrición secundario a síndrome de desgaste en pacientes con estadio avanzado de VIH concomitante a la caquexia relacionada a alta actividad tumoral. De la misma manera, la hipoalbuminemia se toma como

marcador de inflamación crónica atribuido al incremento de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. ⁽²⁶⁾

El papel de las coinfecciones virales tiene un papel fundamental en los pacientes que viven con VIH, de los cuales destacan el VEB, el cual incrementa el riesgo de enfermedad neoplásica de 60-200 veces más para linfoma no Hodgkin (incluyendo linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes B, linfoma plasmablastico, linfoma primario de SNC y linfoma de derrame primario) y el VHH-8 que se asocia a todos los sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH y en gran parte de los pacientes con enfermedad de Castleman, un tipo de trastorno linfoproliferativo. ⁽²⁷⁾ Tsai M, *et. al* reportó que los factores asociados a seroconversión de VHH-8 fueron hombres que tienen sexo con hombres, infección crónica por VHB, y pacientes *naive* al TARV. Llama la atención que la población estudiada no tuvo cambio significativo en el conteo de TCD4+. ⁽²⁸⁾ En este estudio la viremia persistente por VHH8 se asoció significativamente a disminución en la recuperación inmunológica. No obstante, no todos los pacientes contaron con carga viral basal de VHH8 (a excepción de pacientes con diagnóstico clínico o histopatológico de Sarcoma de Kaposi), debido a que no existe una recomendación estandarizada en población con VIH.

Se ha determinado la toxicidad hematológica de agentes quimioterapéuticos, de control inmunológico y radioterapia, los cuales pueden afectar virtualmente la recuperación inmunológica de CD4+ y CD8+. Se ha descrito en la literatura el papel de la radioterapia como factor estimular de la respuesta inmune, por lo cual la activación crónica puede llevar a destrucción periférica de TCD4+; y la afectación directa de la médula ósea por radioterapia conlleva a la falta de maduración de linfocitos T. Alongi F, *et. al*, demostró que un conteo menor de 350 cel/mL, asociada a carga viral persistente de 700 copias/mL se asocia a decremento de CD4+, mayor toxicidad hematológica y menor tolerancia al tratamiento. ⁽¹⁹⁾ Casimiro LC, *et. al* y su grupo de estudio, evidenció que en pacientes con VIH y LNHDGCB hay una caída de 25.5 cel/mm³ al final de tratamiento, no obstante, no hubo impacto en la supervivencia de los pacientes. ⁽²⁰⁾ En este estudio, de los tratamientos antineoplásicos disponibles, el uso de radioterapia se asoció a menor recuperación inmunológica, en comparación con esquemas de quimioterapia e inmunomoduladores.

No se encontró asociación significativa entre el uso de rituximab y la persistencia de linfocitos CD4+ <200 cel/ μ L, sin embargo, se pudo evidenciar una disminución importante de CD4+ durante la duración de tratamiento, la cual remitió aproximadamente al año de concluido el tratamiento. Por lo que, a pesar de no encontrar relación como factor de falla inmunológica, consideramos que los pacientes con conteo menor de CD4+ 50 cel/ μ L no son candidatos para tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Llama la atención la significancia estadística reportada en el uso profiláctico de TMP-SMX en pacientes con menor recuperación inmunológica. Se conoce la toxicidad hematológica producida por el TMP-SMX, con mayor afección en línea plaquetaria, sin significancia estadística en la disminución de valores de leucocitos y neutrófilos. No se ha descrito el papel de linfopenia asociado a TMP-SMX, por lo que se requieren más estudios para evaluar tal resultado. ⁽²⁵⁾

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones. La primera es el tamaño de muestra estudiado. Una limitación importante es el tipo de población, ya que, al ser centro de referencia nacional, existe un sesgo en la selección de pacientes, puesto que cumplen con ciertas características, lo cual dificulta la aplicabilidad a otro tipo de población. Otra limitación es que este estudio sólo contó con población masculina en su totalidad; al momento de la selección de los pacientes se documentó mayor tasa de abandono de seguimiento en pacientes mujeres que viven con VIH, esto probablemente se debe a los factores psicosociales como mala red de apoyo familiar y laboral, así como barreras sociales asociadas al estigma aún existente en toda la población que vive con VIH en nuestro país. Otra limitación importante de la selección de pacientes es la heterogeneidad respecto a la evolución de la enfermedad neoplásica de cada paciente, lo cual pudo influir en los resultados finales, siendo más favorecedores a quien contara con diagnóstico temprano en comparación con aquellos que tuvieron diagnóstico tardío o enfermedad avanzada. Por las características de la población no fue posible calcular riesgo de mortalidad asociada a falla inmunológica.

Este estudio representa el primer estudio que define factores de riesgo de falla inmunológica en pacientes con cáncer y que viven con VIH en TARV con supresión virológica por lo que se deberán tener en cuenta para el tamizaje y seguimiento de los pacientes, como la toma de valores (basales y de seguimiento) de carga viral de VHH8 (independientemente del tipo de

cáncer asociado). Los niveles de hemoglobina y albúmina son parte de los estudios de seguimiento de los pacientes de nuestro instituto, no obstante, es importante su solicitud en otros centros de atención. A pesar de no encontrar asociación significativa en ambos análisis, continuamos recomendando el control periódico de CD4+, CD8+ (con la medición del índice CD4+/CD8+) como parte del seguimiento de todos los pacientes con VIH, independientemente su estadio y otras comorbilidades, puesto que se ha establecido una correlación entre la edad y presencia de falla inmunológica.

Teniendo en cuenta las limitaciones, se despliegan motivos para futuras investigaciones futuras para homogeneizar su aplicabilidad, como el papel, así como el seguimiento prospectivo de los pacientes con falla inmunológica para estimar mortalidad y nuevos eventos relacionados o no a SIDA a largo plazo. No se descarta el papel de otros factores no estudiados como biomarcadores (citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias) y otras complicaciones infecciosas recurrentes en los pacientes inmunosuprimidos como herpes zóster y, más recientemente, infección por COVID-19. Otra probable línea de investigación puede ser profundizar en las características de las sesiones de radioterapia (número de ciclos, sitio anatómico sometido a radiación, tiempo de exposición) en pacientes con VIH y su impacto en el conteo de CD4+.

XVII. **CONCLUSIONES.**

En pacientes que viven con VIH con tratamiento antirretroviral con supresión virológica y diagnóstico de cáncer el uso de radioterapia, niveles bajos de albúmina, presencia de viremia por VHH8, se asocian a mayor riesgo de falla inmunológica. No hubo cambios significativos en la respuesta clínica del cáncer y el uso de rituximab en pacientes con CD4+ <200 cel/ μ L respecto a aquellos con adecuada reconstitución inmunológica.

Dentro de los tratamiento antineoplásicos, el uso de radioterapia representa el riesgo más significativo para falla inmunológica, por lo cual deberá darse un seguimiento más estrecho a pacientes que se sometan a este tipo de tratamiento, puesto que el beneficio es mayor para el pronóstico oncológico.

XVIII. REFERENCIAS.

1. Govender RD, Hashim MJ, Khan M AB, Mustafa Halla. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe; *Journal of Epidemiology and Global Health* Vol. 11(3); September (2021), pp. 296–301; DOI: <https://doi.org/10.2991/jegh.k.210621.001>; ISSN 2210-6006; eISSN 2210-6014.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2015–2019. HIV Surveillance Supplemental Report 2021;26(No. 1). <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published May 2021.
3. Prabhu S, Harwell JI, Kumarasamy N; Advanced HIV: diagnosis, treatment, and prevention, *Lancet HIV* 2019; 6: e540–51, Published Online July 5, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30189-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30189-4)
4. Yang X, Su B, Zhang X, Liu Y, Wu Hao, Zhang T; Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders; *J Leukoc Biol.* 2020;1–16. DOI: 10.1002/JLB.4MR1019-189R
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. [Fecha de consulta: 30.01.2023, página C-10 – C-12].
6. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, et. al.; Enhanced CD4+ T-Cell Recovery with Earlier HIV-1 Antiretroviral Therapy; *N Engl J Med* 2013;368:218-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1110187
7. May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, Obel N, et. al.; 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):1571–7
8. Okulicz JF, Le TD, Agan BK, Camargo JF, et. al.; Influence of the Timing of Antiretroviral Therapy on the Potential for Normalization of Immune Status in Human Immunodeficiency Virus

1–Infected Individuals; JAMA Intern Med. 2015;175(1):88-99.
doi:10.1001/jamainternmed.2014.401

9. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, Dabis F, et. al.; Long-term Mortality in HIV-Positive Individuals Virally Suppressed for >3 Years With Incomplete CD4 Recovery; *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(9):1312–21.

10. Corbeau P, Reynes J; Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection; *Blood*, 26 May 2011, Volume 117, Number 21. DOI 10.1182/blood-2010-12-322453.

11. Carbone A, Vaccher E, Ghoghini A, Pantanowitz L, et. al., Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients; *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 11, 223–238 (2014); published online 11 March 2014; doi:10.1038/nrclinonc.2014.31

12. Mpunga T, Znaor A, Uwizeye FR, Uwase A, Munyanshongore C, et.al.; A case–control study of HIV infection and cancer in the era of antiretroviral therapy in Rwanda; *Int. J. Cancer*: 143, 1348–1355 (2018), DOI: 10.1002/ijc.31537.

13. Barta, SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, et. al.; Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients; *Blood*, November 2013, Vol. 122, Number 19. DOI 10.1182/blood-2013-04-498964.

14. Roul H, Mary-Krause M, Ghosn J, Delaugerre C, et.al.; CD4+ cell count recovery after combined antiretroviral therapy in the modern combined antiretroviral therapy era; *AIDS* 2018, 32:2605–2614.

15. Noiman A, Esber A, Wang X, Bahemana E, Adamu Y, Iroezindu M, Kiweewa F, et. al., Clinical factors and outcomes associated with immune non-response among virally suppressed adults with HIV from Africa and the United States; *Nature Scientific Reports*, (2022) 12:1196; DOI: 10.1038/s41598-022-04866-z

16. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, et al., Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010 (2005), *Blood*. 2005;106:1538-1543
17. Melku M, Abebe G, Teketel A, et al., Immunological status and virological suppression among HIV-infected adults on highly active antiretroviral therapy; *Environmental Health and Preventive Medicine* (2020), 25:43, DOI: 10.1186/s12199-020-00881-6
18. Zhou, M.; Cheng, J.; Zhao, H.; Yang, M.; Yu, W.; Qin, J.; Lang, G.; Tao, R.; Cao, Q.; Huang, Y.; et al. Clinical Features, Phenotypic Markers and Outcomes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma between HIV-Infected and HIV-Uninfected Chinese Patients. *Cancers* 2022, 14, 5380. <https://doi.org/10.3390/cancers14215380>
19. Alongi F, Giaj-Levra N, Sciascia S, et al., Radiotherapy in patients with HIV: current issues and review of the literatura; *Lancet Oncol* 2017; 18: e379-93; DOI: doi:10.1016/s1470-2045(17)30440-0.
20. Casimiro LC, Mauro GP, Mello Medici CT, et al, Survival and consolidative radiotherapy in patients living with HIV and treated for diffuse large B-cell lymphoma, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 25 (2020) 956-960, DOI: 10.1016/j.rpor.2020.09.004.
21. Prabhakar B, Banu A, Pavithra HB, Chandrashekhara P, Sasthri S. Immunological failure despite virological suppression in HIV seropositive individuals on antiretroviral therapy. *Indian J Sex Transm Dis* 2011;32:94-8. DOI: 10.4103/0253-7184.85412.
22. Qiu T, Ding P, Fu G, Huan X, et al., Immunologic treatment failure among HIV-infected adult patients in Jiangsu province, China; *Scientific Reports*, 7: 42381, 2017, DOI: 10.1038/srep42381
23. Zoufaly, A, an der Heiden M, Kollan C, Bogner JR, et al., Clinical Outcome of HIV-Infected Patients with Discordant Virological and Immunological Response to Antiretroviral Therapy, 2010, *The Journal of Infectious Diseases* 2010;203:364–371, DOI: 10.1093/infdis/jiq055

24. Vivancos-Gallego MJ, Okhai H, Perez-Elías MJ, Gomez-Ayerbe C, et al., CD4+:CD8+ T cell ratio changes in people with HIV receiving antiretroviral treatment, *Antiviral Therapy* 2020; 25:91-100, DOI: 10.3851/IMP3354.
25. Kosaka M, Ushiki A, Ikuyama Y, Hirai K, Matsuo A, Hachiya T, Hanaoka M. 2017. A fourcenter retrospective study of the efficacy and toxicity of low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis pneumonia* in patients without HIV infection. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e01173-17. DOI: 10.1128/AAC.01173-17.
26. Leal JA, Fausto MA, Carneiro M, Tubinambás U, Prevalence of hipoalbuminemia in outpatients with HIV/AIDS, *Rev Soc Bras Med Trop* 51(2):203-206, March-April, 2018, doi: 10.1590/0037-8682-0093-2017
27. Ramos da Silva S, Oliveira DE, HIV, EBV, KSHV: Viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies; *Cancer Letters* 305, 175-185, 2011, doi:10.1016/j.canlet.2011.02.007.
28. Tsai M-J et al., Seroepidemiology of the human herpesvirus 8 infection among people living with HIV in Taiwan, 2014-2018, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.11.005>