



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes
con VIH y neoplasias definitivas y no definitivas de SIDA
en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. EVER ARTURO CORRAL HERRERA**

**TUTORES DE TESIS
DR. SANTIAGO PEREZ PATRIGEON
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

Ciudad de México
2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

TÍTULO DE TESIS

"Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con VIH y neoplasias definitorias y no definitorias de SIDA en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán"

PRESENTA



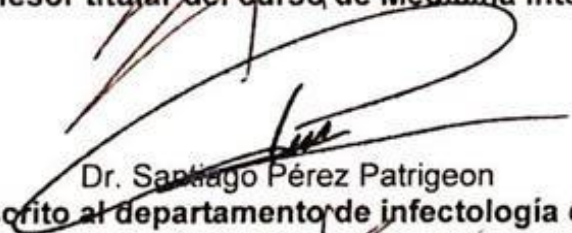
Ever Arturo Corral Herrera
Residente de cuarto año de Medicina Interna



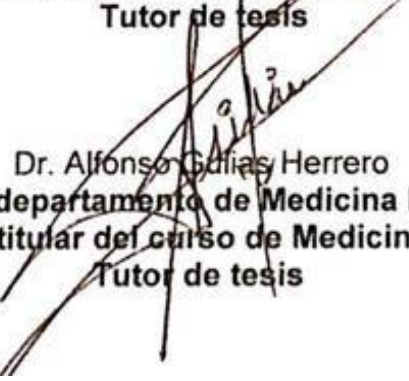
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Adscrito al departamento de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. Santiago Pérez Patrigeon
Profesor adscrito al departamento de infectología del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Adscrito al departamento de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna
Tutor de tesis

DEDICATORIA

A mi padre quién lo ha dado todo por sus hijos, por apoyarme siempre y alentarme en cada momento.

A mi madre por que fuiste y serás tú la razón de escoger este camino y la fuerza para continuar en él.

A mi segunda madre, tú eres el vivo ejemplo de que el amor es incondicional, a ti por darme el coraje, amor y el apoyo como si fuera tu propio hijo.

Índice

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	6
3. Justificación.....	12
4. Objetivos.....	13
5. Pacientes y métodos.....	14
6. Resultados.....	18
7. Discusión.....	36
8. Referencias.....	43

Resumen

Título: Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con VIH y neoplasias definitivas y no definitivas de SIDA en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Introducción:

Actualmente existen en el mundo más de 35 millones de personas viviendo con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/ síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA). Se estiman 940 mil muertes anuales relacionadas a SIDA. Sin embargo, con la instauración de la terapia antirretroviral (TARV), la morbi-mortalidad relacionada a SIDA ha disminuido, sobre todo eventos relacionados a infecciones oportunistas y neoplasias definitivas de SIDA [1-4, 15].

Desde el inicio de la epidemia de SIDA, se observó un aumento en la incidencia de neoplasias estrechamente ligadas con la inmunodeficiencia celular. Los dos máximos exponentes durante la era Pre-TARV el sarcoma de Kaposi (SK) [SIR 192] y el linfoma no Hodgkin (LNH) [SIR 76.4] fueron considerados diagnóstico de SIDA [4, 13, 20]. Posteriormente se observó en mujeres con infección por VIH/SIDA un aumento en el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) asociada a virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cérvix (CC) [SIR 8.0] por lo que, aunque menos frecuente que las dos anteriores, desde 1993 forma parte de las enfermedades definitivas de SIDA establecidas por los Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) en Estados Unidos de América (EUA) [13,19,20]. A este conjunto de neoplasias se les denominaron como neoplasias definitivas de SIDA (NDS) destacando su relación con otras infecciones virales [4-7].

Por el contrario, la incidencia y proporción de muertes debidas neoplasias no definitivas de SIDA (NNDS) y a eventos no relacionados a SIDA, como los eventos cardiovasculares, se encuentran en aumento. Esto debido a la reducción las principales causas de muerte en la era Pre-TARV y al incremento de la sobrevivencia en pacientes con infección por VIH [15]. Comparados con la población general existe un aumento significativo en cáncer anal (SIR 42.9), LH (SIR 20.5), orofaríngeo (SIR 2.6), colorrectal (SIR 2.59), Leucemia (SIR 2.5), pulmón (SIR 1.78) y próstata (SIR 0.6) [9-12,16]. La mayoría de las series mencionan el linfoma hodgkin, cáncer de pulmón, anal e hígado como las NNDS más frecuentes mientras que otros estudios incluyen al cáncer de mama, colon, esófago y piel (basocelular y espinocelular) como más prevalentes [33]. En Asia el cáncer gástrico presenta mayor prevalencia [27].

De acuerdo a la epidemiología en México las notificaciones anuales de casos diagnosticados de VIH/SIDA ascienden a 16,988 casos (sólo 6,287 definitivos de SIDA). Existen 205,351 personas que viven con infección por VIH en nuestro país notificados desde 1983 hasta el primer trimestre del 2019, con una tasa de mortalidad de 3.82/100,000 personas por año [46]. Cómo se ha observado en

otros reportes estadísticos y epidemiológicos, las muertes relacionadas a SIDA también han disminuido en México y es que con la llegada del TARV se ha contribuido a la disminución de enfermedades definatorias de SIDA incluyendo a las neoplasias. Pocos son los estudios que describen el perfil epidemiológico de SIDA y neoplasias malignas en México. En 1995 Mohar y cols describieron a los pacientes con neoplasias malignas y SIDA en 4 Institutos Nacionales de Salud y un Hospital General en la Ciudad de México. Con un total de 202 pacientes de los cuales 166 presentaron sarcoma de Kaposi, 33 linfoma no Hodgkin y 3 cáncer rectal. De presentación similar a lo referido en la literatura internacional [47]. Sin embargo, los cambios en las condiciones de salud (acceso a antirretrovirales y terapia antirretroviral de gran actividad) han generado, como ya se ha comentado, un aumento en la expectativa de vida y un cambio en la presentación de neoplasias malignas. Fue hasta 2018 que el trabajo publicado por Cornejo-Juárez, Cavildo-Jerónimo y Volkow-Fernández describió de forma actualizada el panorama epidemiológico en México de las neoplasias no definatorias de SIDA en un hospital de referencia de Oncología de tercer nivel de atención [26]. No obstante, se carece, en México de estudios epidemiológicos recientes que comparen e incluyan a pacientes que viven con infección por VIH o SIDA con neoplasias tanto definatorias y no definatorias de SIDA.

Objetivos: Describir y comparar las características clínicas, epidemiológicas e inmuno-viológicas de los pacientes con infección por VIH que desarrollan neoplasias definatorias (NDS) y no definatorias de SIDA (NNDS) con seguimiento activo en la clínica de inmuno-infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán hasta el 31.12.2016

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con neoplasias definatorias (NDS) y no definatorias de SIDA (NNDS) en la clínica de inmuno-infectología en el instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México. Se incluyeron 175 pacientes, 125 con neoplasias definatorias de SIDA y 50 con neoplasias no definatorias de SIDA. En cada uno se estudiaron diversas variables incluyendo demográficas, características de la infección por VIH y características de la neoplasia. Se estudiaron sólo a pacientes con seguimiento activo hasta el 31.12.2016

Resultados:

Se identificaron 174 pacientes, 71.8% neoplasias definatorias de SIDA (NDS) y 28.2% neoplasias no definatorias de SIDA (NNDS). En nuestra población de estudio el número total de personas-año en riesgo fue de 130.8, con un promedio de 9.4 pacientes/año. Las NNDS se presentaron a mayor edad en comparación a las NDS ($p= 0.0002$). La media en años para el diagnóstico de cáncer desde el diagnóstico de VIH ($p= <0.0001$), el inicio de TARV ($p=0.0004$) y el seguimiento ($p=0.033$) fue mayor entre las NNDS, El conteo de células T CD4+ fue menor entre los pacientes con NDS ($p= 0.0004$). Las NNDS se presentaron más frecuente en pacientes con conteo de células T CD4+ >200

(Cel/mm³) [p=0.0217]. las NDS se presentaron con más frecuencia en hombres que tienen sexo con hombres (p=0.045), las segundas neoplasias se presentaron con más frecuencia entre pacientes con NNDS (p=0.0120). Al comparar las características de las NDS y NNDS entre hombres y mujeres se observó mayor uso de TARV previo a cáncer (p=0.04). Así como el uso de 2 o más esquemas (p=0.0182) y mayor cantidad de pacientes heterosexuales (p=0.0001) en el grupo de mujeres. El resto de las características no mostraron diferencias significativas

Conclusiones:

Las neoplasias son una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes con VIH. El sarcoma de Kaposi continúa siendo la principal neoplasia definitoria de SIDA encontrada mientras que el LNH continúa siendo la principal neoplasia no definitoria de SIDA. Se observa un aumento de neoplasias no definitorias que antes no se consideraban como las más frecuentes (cáncer primario de piel y próstata). Así como aparición a edades más tempranas. El cáncer cérvico uterino parece no verse afectado por el conteo de células T CD4+ al contrario del cáncer anal dónde si parece ser un factor de riesgo a considerar. El hecho de que estas neoplasias se encontraran en estadios tempranos habla acerca del trabajo llevado a cabo en materia de prevención al contar con adecuada cobertura en tamizajes. Se debe continuar con el énfasis hacia el tamizaje oncológico en pacientes con VIH así como la prevención de factores modificables como el tabaquismo, consumo de alcohol, coinfecciones y vacunación. Finalmente la detección y manejo de estos pacientes requiere una intervención multidisciplinaria.

Marco teórico

Neoplasias Definitivas de SIDA (NDS)

Las neoplasias definitivas de SIDA (NDS) fueron identificadas al comparar el riesgo (índice de incidencia estándar, SIR) en personas que viven con infección por VIH con el riesgo (SIR) de la población general [7]. De acuerdo con los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) en Estados Unidos de América (USA), las NDS son: el sarcoma de Kaposi (SK), cáncer cervical (CC) y el linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma plasmablasto (LP), linfoma primario de cavidades (LEP) [12].

Existen numerosos estudios epidemiológicos a gran escala que han demostrado que el índice de incidencia estándar (SIR) para presentar estas neoplasias es significativamente mayor en pacientes con infección por VIH tanto en la era pre y post-TARV [2, 4, 14-19]. Durante la era pre-TARV el riesgo de sarcoma de Kaposi y el riesgo de cáncer cervical fue de 50,000 y 8 veces más alto comparado con la población general respectivamente. En cuanto al riesgo de linfoma no Hodgkin este es 5 veces más alto comparado con la población general y finalmente el riesgo de linfoma difuso de células B grandes y el linfoma primario de sistema nervioso central es 5000 y 98 veces mayor [19, 20].

Posterior al inicio de TARV en 1996 las neoplasias definitivas de SIDA han disminuido su incidencia, hasta en un 50-80% según algunas series en países occidentales [7, 19]. El beneficio de la Terapia antirretroviral (TARV) se observó principalmente en la disminución de la incidencia de sarcoma de Kaposi (RR 0.30) [11,51,54,55]. Respecto al segundo gran exponente de las NDS, el Linfoma no Hodgkin (LNH), sólo en el estudio realizado por Lidergerber en 1999 no se demostró beneficio en la disminución de su incidencia con el uso de TARV [55]. El resto de evidencia sugiere su disminución atribuida al uso de TARV (RR 0.52) [11,51,54,55]. Sin embargo, la incidencia de algunas de estas no se ha modificado como es en el caso del cáncer cervical [21,22]. Aún con la introducción del TARV, el riesgo de NDS continúa siendo más elevado al compararlo con la población general [2, 4,16, 18, 21].

Entre los distintos estudios de cohorte centrados en factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias en pacientes con VIH detallan marcadores biológicos, tratamiento y factores de riesgo asociados al comportamiento. Sin embargo, carecen de la capacidad para detectar neoplasias poco frecuentes y sólo incluyen un grupo selecto de personas infectadas por VIH [45]. Uno de los que destaca es el realizado en 2005 por Clifford y cols. Basado en la cohorte suiza de VIH (SHCS) por sus siglas en inglés en donde se utilizaron los registros de cáncer en la cohorte y en la población general para estimar el riesgo de neoplasias en pacientes con VIH, con un total de 7304 pacientes

[4]. El factor de riesgo más importante encontrado para el desarrollo de neoplasias definitorias de SIDA (NDS) es el recuento de células T CD4+ [4, 13]. En comparación a aquellos pacientes con recuento de células T CD4+ menor a 100 células/mm³ el índice de incidencia estándar (SIR) para LNH y SK disminuyó de 145 a 35.8 y 571 a 76 por 100,000 personas-año respectivamente cuando el recuento de células T CD4+ fue mayor a 500 células/mm³ [4]. Sin encontrar esta asociación entre el SIR y recuento de células T CD4+ en cáncer cervical (CC) [4].

El inicio de TARV y la supresión viral reducen la aparición de NDS además de la mortalidad al disminuir enfermedades oportunistas [4,19,38]. Este efecto no fue observado en LNH ya que el SIR fue más alto en usuarios de TARV que en aquellos sin tratamiento [4]. Por el contrario, con el incremento de células T CD4+ de menos de 50 a más de 250 células/mm³. la incidencia de linfoma de Burkitt aumentó de 9.6 a 30.7 por 100,000 personas/año. Por lo que podría asociarse a reconstrucción inmune, como consecuencia posterior a la era post TARGA el linfoma de Burkitt reemplazó al linfoma primario de sistema nervioso central como el segundo trastorno linfoproliferativo más común en VIH [23,24].

Al evaluar otros factores de riesgo como la vía de transmisión se encontró un aumento del SIR para SK en pacientes hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y hombres que tienen sexo con hombres y mujeres (HSHM) en comparación con heterosexuales y usuarios de drogas intravenosas con SIR de 346, 130 y 33.6 respectivamente. Dicho aumento de riesgo podría explicarse por vías de transmisión de Virus herpes humano tipo 8 y otros virus asociados a SK [4].

Muchos estudios han tratado de encontrar relación entre los factores de riesgo tradicionales para desarrollo de neoplasias en pacientes con VIH/SIDA, el estudio D: A: D [53]. Encontró que los factores de riesgo asociados a peor pronóstico en NDS fueron la edad de diagnóstico y uso de drogas intravenosas. La asociación entre NDS y tabaquismo no es clara. Uno de los límites del D:A:D es que sólo incluyó casos de neoplasias fatales por lo que no es claro cuáles de estos factores de riesgo refleja riesgo de mortalidad, incremento de cáncer o ambos

Neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS).

Si bien las neoplasias definitorias de SIDA se encuentran estrechamente relacionadas con la inmunodeficiencia celular y coinfección con virus oncogénicos. Existe un grupo de neoplasias que no siempre tienen origen viral y no se relacionan de forma incipiente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) a este grupo se les denominó como neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS) [2,4,6,25-27].

En el contexto antes mencionado, con la llegada de la era post-TARV y el aumento de los eventos no definitorios de SIDA, las neoplasias ahora forman parte de las principales causas de muerte en

pacientes con VIH [48]. Así fue demostrado por Bonnet y cols. en el 2004 al examinar todas las causas de muerte en pacientes con infección por VIH en el año 2000, el 28% (n=964) se debieron a neoplasias. De estas muertes, el 15% correspondió a neoplasias definitivas y un 13% a no definitivas de SIDA. Previo a la era TARV la muerte por cáncer en pacientes con VIH no superaba el 10%) [49-50].

Los pacientes con infección por VIH tienen mayor riesgo de presentar algunas de ellas como se mencionó anteriormente [2,4,6,9, 25,26] y a menor edad [27]. Aunque Althoff y cols. No encontraron diferencia significativa en la edad de presentación de infarto, enfermedad renal crónica y neoplasias no definitivas de SIDA (NNDS) en la cohorte de veteranos (VACS) al comparar pacientes VIH positivos con veteranos no infectados [28].

Aún con todos estos ensayos y estudios publicados, ha sido difícil determinar los factores de riesgo de neoplasias no definitivas de SIDA en personas que viven con infección por VIH ya sea por infra diagnóstico, variaciones en prácticas de screening, factores de riesgo que compiten en la mortalidad de la población en estudio y la distinta prevalencia entre factores de riesgo dependientes del comportamiento del individuo en estudio (tabaquismo, alcoholismo, coinfecciones). [57]. Lo que explica la heterogeneidad entre los principales tumores NNDS representantes en cada cohorte de pacientes [2,4-6,9,25-29,33,36,45,56]

No obstante, además de los defectos en la inmunidad celular inducidos por la propia infección por VIH. Se han identificado a la edad avanzada (>40 años) y el tiempo de infección como los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de NNDS [4,13,28,29]. Finalmente, entre los factores de riesgo tradicionales descritos para el desarrollo de neoplasias, se ha encontrado al tabaquismo (con una prevalencia tres veces mayor) en personas que viven con infección por VIH [4,37,51,52,58]. Como un factor de riesgo importante para NNDS, distintas series han encontrado que hasta el 100% de aquellos pacientes con cáncer asociado a VPH (cabeza, cuello, anal y cérvix) en especial labio, faringe y cavidad oral son o fueron fumadores activos [4, 35]. Se ha evidenciado la asociación entre el tabaquismo (suspendido o activo) con mayor mortalidad en NNDS [53].

Respecto a la exposición a TARV, esta podría contribuir al desarrollo de enfermedades no relacionadas a SIDA, entre ellas a las NNDS al estimular de forma crónica la activación del sistema inmune [4,30]. Sin embargo, el aumento de la supervivencia debida a la reducción de mortalidad por la disminución de enfermedades relacionadas a SIDA podría ser la causa del incremento en la incidencia de NNDS en pacientes expuestos a TARV [26,30]. Algunos estudios describen que el inicio de TARV disminuye el riesgo de desarrollar neoplasias, de acuerdo al estudio SMART (ensayo clínico aleatorizado) el cual dividió a los pacientes infectados con VIH en 2 grupos 1) estrategia conservadora: inicio de TARV cuando tuvieran conteo T CD4+ menor a 250 cel/mm³ y suspensión

de TARV al incrementar conteo T CD4+ >350cel/mm³ y 2) supresión viral: basado en las guías vigentes en el 2003 para manejo antirretroviral del departamento de salud y servicios humanos de los estados unidos con el objetivo de mantener carga viral indetectable, se observó un incremento de neoplasias definatorias de SIDA (SK y LNH). No se observó incremento en NNDS entre ambos grupos. En análisis por subgrupos parece haber un ligero incremento en aquellos pacientes en estrategia conservadora para el desarrollo de NNDS en sujetos de bajo riesgo (jóvenes, no fumadores) sin embargo, el corto periodo del estudio podría explicar estos resultados [32].

Destaca también el trabajo realizado por Herida y cols. en Francia en el cual determinaron la incidencia de neoplasias no definatorias de SIDA (NNDS) en pacientes infectados por VIH previo (G1=1992-1995) y durante (G2=1996-1999) la era TARV comparados con la incidencia observada en la población general por edad y sexo durante el mismo periodo de tiempo. Sólo el Linfoma de Hodgkin (LH) fue más común en pacientes con infección por VIH. En hombres y mujeres. Con SIR 20.5 en G1 y 28.5 en G2. En este grupo fue más frecuente, asociado a TARV y recuento mayor de células T CD4+ en pacientes con LH. También se observó un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres con VIH durante TARV (G2) [SIR 6.28]. estos hallazgos podrían explicarse en relación a TARGA y efectos no relacionados a la infección por VIH, como virus oncogénicos y el tabaco [14]. En 2007 Grulich y su equipo demostraron en su metaanálisis el incremento de ciertas neoplasias en pacientes con VIH y trasplantados de órgano sólido (mayormente renales) el incremento de riesgo fue similar entre ambos para neoplasias (en especial aquellas relacionadas con agentes infecciosos, VEB, HHV-8, VHB, VHC y H pylori), con especial incremento similar en ambos grupos de neoplasias asociadas a VPH, excepto en linfoma de Hodgkin y sarcoma de Kaposi en el cual el SIR fue mayor en pacientes con VIH/SIDA [5].

Respecto a la correlación entre el conteo de células T CD4+ y desarrollo de NNDS es controversial, depende del tipo de malignidad. Para el cáncer anal un conteo <200 cel/mm³ por más de 2 años incrementa el SIR 67.5 vs 24.5 con células T CD4+ >200 cel/mm³. En este grupo de pacientes se encontró mayor riesgo en hombres que tienen sexo con hombres [HSH] (SIR 109.8), similar a lo observado en pacientes con sarcoma de kaposi [35].

En el trabajo publicado por Kesselring en el 2011, un conteo de células T CD4+ menor a 200 cel/mm³ durante TARV se asocia a exposición acumulada para el desarrollo de cualquier tipo de NNDS [10]. Mientras que el SIR en el linfoma de hodgkin (LH) incrementa al mejorar el conteo de células T CD4+ [8,34]. Existen series en donde >50% de los pacientes con NNDS presentaron >200 cel/mm³ [48]. Es necesario mencionar los resultados de los ensayos D: A:D [53] y FIRST [56] en el FISRT (ambos relacionaron el riesgo de tumores fatales con el recuento de células T CD4+) los autores informaron RR de 0.82 (IC del 95% 0.68 a 0.98) por cada aumento de 100 células T CD4+ del basal para neoplasias no definatorias de SIDA (NNDS). En el D: A:D se informó un RR de 0.61 (IC del 95% 0.48

a 0.58) por aumento en el un recuento de células T CD4+ dos veces mayor al basal para NNDS. Sin embargo, en NNDS no pudo distinguirse si las mejoras en la inmunodeficiencia celular redujeron el riesgo de cáncer o mejoró el pronóstico de los cánceres existentes. Respecto a la viremia, el presentar cargas virales detectables o indetectables no se ha asociado con incremento de riesgo en el desarrollo de neoplasias [10, 36].

Entre otros factores de riesgo reconocidos tanto para NDS y NNDS sobresale la presencia de infecciones virales. Hasta un 40% de las neoplasias definitivas o no definitivas de SIDA (NDS/NNDS) se relacionan con la presencia de virus oncogénicos (tabla 1) [38,39, 45]. Siendo los más frecuentes VHH-8, VEB y VPH [26, 27, 34, 45]. La Prevalencia de coinfección por VHC (26% vs 0.9%) VHB (5% vs 0.3%) y VPH en HSH (68%) y Mujeres (16% vs 4%) en personas que viven con infección por VIH es mayor comparada con la población general en EUA [37]. En México se estima una prevalencia de infección por VPH en HSH del 37% y en hombres que tienen sexo con mujeres (HSM) del 12% [59].

Las vías que llevan a la carcinogénesis por estos virus son múltiples, desde la regulación de la apoptosis y el ciclo celular hasta alteración propia de los genes de la célula huésped. El virus de hepatitis C genera infección persistente, sus proteínas NS3, NS4B, NS5A inactivan supresores tumorales como el p53, y proteína de retinoblastoma (pRB). Virus de hepatitis B al ser virus de ADN doble cadena se ha encontrado integrado en el cromosoma de las células del hospedero en pacientes con hepatocarcinoma, resultando en inestabilidad del genoma y activación de protooncogenes [7, 40]. Las oncoproteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (VPH) son primordiales en el proceso de carcinogénesis [61]. Se ha descrito la importancia de microRNAs (miRNAs) expresado por estos virus oncogénicos [7, 41]. Primero descritas en virus Epstein-Barr el cual expresa miR-BHRF1 y miR-BART1 las cuales podrían inducir la oncogénesis al inhibir el gen supresor de tumores p53 y suprimiendo la apoptosis inactivando la proteína antiapoptosica BCL-2. [23,42]. El propio VIH podría participar en la carcinogénesis al expresar el gen Tat, proteína transactivadora que se relaciona a transformación maligna al interferir con mecanismos de apoptosis, reparación de ADN y reparación celular. Además, se ha descrito su implicación en la estimulación de virus carcinogénicos como VPH y VHH-8 lo que podría aumentar su capacidad de malignidad [7, 43]. Las proteínas de matriz (P17) podrían formar papel en la patogenia de las neoplasias ya que persiste en centros germinales y podría contribuir al desarrollo de linfoma de células B [7, 44].

Virus	Neoplasia
VHH-8	SK, LNH (LEP, LP).
VEB	LNH (LPSNC, LB, DLBCL, LEP), LH, carcinomas de cabeza y cuello
VPH	Cáncer cervical, cáncer anal, carcinoma cabeza y cuello

VHB/VHC	Hepatocarcinoma
---------	-----------------

Virus herpes humano (VHH), virus Epstein-Barr (VEB), virus papiloma humano (VPH), virus de hepatitis B (VHB), Virus de hepatitis C (VHC), Sarcoma de Kaposi (SK), cáncer cervical (CC) y el linfoma de Hodgkin (LH), linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma plasmablastico (LP), linfoma primario de cavidades (LEP), Linfoma de Hodgkin (LH).

Tabla 1: Neoplasias asociadas a virus oncogénicos en personas que viven con infección por VIH (adaptado de: Ji Y., Lu H. (2017) Malignancies in HIV-Infected and AIDS Patients)

Justificación

Con la instauración del tratamiento antirretroviral (TARV), la morbi-mortalidad por VIH ha disminuido. Aún así el número de pacientes que mueren por enfermedades relacionadas a SIDA en países con elevada incidencia de infección por VIH y escasa cobertura a TARV sigue siendo elevada, como es de esperarse, llegando a cifras anuales de muerte relacionada a VIH cercanas al millón a nivel mundial. Por el contrario, en países desarrollados o con acceso a TARV la incidencia y proporción de muertes debidas enfermedades no definitorias de SIDA se encuentra en aumento. El cáncer y los eventos cardiovasculares se han convertido en las principales causas de muerte en pacientes con VIH que tienen acceso a TARV. Esto debido a la reducción las principales causas de muerte en la era Pre-TARV y al incremento de la sobrevida en pacientes con infección por VIH.

México no es la excepción, cuenta con cobertura para el tratamiento antirretroviral y atención integral para pacientes que viven con infección por VIH. Cómo se ha observado en reportes epidemiológicos y estadísticos en otros países las muertes relacionadas a SIDA también han disminuido en nuestro país. Si bien el número anual de infecciones no ha disminuido y hasta el 2019 asciende a los 16,988 casos (sólo 6,287 definitorios de SIDA). Existiendo en la actualidad 205,351 personas que viven con infección por VIH, con una tasa de mortalidad de 3.82/100,000 personas por año. Se desconoce la incidencia de cáncer y mucho menos el impacto morbi-mortalidad en esta población de nuestro México.

Existen múltiples estudios realizados, incluyendo en nuestro país, centrados en los factores de riesgo, incidencia y características de los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con infección por VIH. Sin embargo, pese a la evidencia que resalta aumento de la incidencia, mortalidad y morbilidad que genera el cáncer en esta población y pese a contar con una gran cantidad de publicaciones internacionales centradas en el estudio de neoplasias definitorias o no definitorias de SIDA. En México pocos son los estudios que describen el perfil epidemiológico de los pacientes con infección por VIH/SIDA y neoplasias malignas. Por lo que no se cuenta con una estadística objetiva del comportamiento del cáncer en esta población. Ya se ha mencionado el estudio multicéntrico realizado por Mohar en el 95 y los interesantes resultados obtenidos por Volkov y colaboradores en el estudio de neoplasias no definitorias de SIDA en un centro de tercer nivel como lo es el Instituto

Nacional de Cancerología. No obstante, se carece en México de estudios epidemiológicos recientes que incluyan a pacientes que viven con infección por VIH o SIDA con neoplasias tanto definitivas y no definitivas y que comparen sus características.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán al ser un hospital de tercer nivel de atención cuenta con clínica de inmuno-infectología y los servicios de especialidades y subespecialidades necesarias para resolver los problemas de salud de pacientes que viven con infección por VIH incluyendo neoplasias. Es un centro de referencia para este grupo poblacional sumamente importante a nivel nacional. Por lo que resulta de gran importancia determinar las características (clínicas, epidemiológicas, inmunoviológicas) de los pacientes que viven con infección por VIH o SIDA que desarrollan neoplasias y se encuentran en seguimiento activo en un hospital de tercer nivel y referencia nacional en México como lo es el Instituto.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas, inmunoviológicas y pronóstico de los pacientes con infección por VIH/ SIDA que desarrollan neoplasias en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

Objetivos

Objetivo general:

1. Describir y comparar las características clínicas, epidemiológicas e inmuno-viológicas de los pacientes con infección por VIH que desarrollan neoplasias definitivas (NDS) y no definitivas de SIDA (NNDS) que se encuentran activos en la clínica de inmuno-infectología del INCMNSZ

Objetivos específicos:

-Determinar las neoplasias más frecuentes que se presentan en pacientes con VIH y seguimiento activo en la clínica de inmuno-infectología del INCMNSZ

-Identificar los factores de riesgo epidemiológicos (tabaquismo) y los relacionados con la infección por VIH (CV y CD4) asociados al desarrollo de neoplasias

-Analizar las diferencias entre portadores de neoplasias no definitivas de SIDA y portadores de neoplasias definitivas de SIDA que cuentan con seguimiento activo en la clínica de inmuno-infectología del INCMNSZ

-Analizar las características clínicas de aquellos pacientes con seguimiento activo que presentaron aparición de una segunda neoplasia

Pacientes y métodos

Variables

Variable	Definición conceptual	Categorización	Tipo de variable
Tipo de neoplasia	Tumor de histología maligna	Anal (0) CaCu: (1) SK: (2) LNH: (3) LH: (4) Basocelular: (5) Epidermoide Cutáneo: (6) Carcinoma oral células escamosas: (7) Cólon: (8) Duodenal: (9) Gástrico (GIST): (10) LMC: (11) Leucemia: (12) Mieloma múltiple: (13) Mama: (14) Próstata: (15) Tiroides: (16) Hepatocarcinoma: (17) Seminoma: (18) Pene: (19) Ovario: (20) Melanoma: (21) Endometrio: (22)	Nominal no dicotómica
NDS (neoplasia definitoria SIDA) NNDS (Neoplasia no definitoria de SIDA)	NDS: tipo de neoplasia que ocurre en pacientes con VIH y es indicativa de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) NNDS: tipo de neoplasia que ocurre en pacientes con VIH y no es indicativa de síndrome de inmunodeficiencia adquirida	NNDS (0) NDS (1)	Nominal dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Conjunto de peculiaridades que distinguen a hombres y mujeres	Masculino (0) Femenino (1)	Nominal dicotómica
Consumo de tabaco	De acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV), solo se tomó en cuenta antecedente positivo de tabaquismo. Nos e tomó en	No fumador (0) Fumador (1)	Nominal

	cuenta hábito tabáquico suspendido (definido como el cese de consumo de tabaco por más de 12 meses)		
Coninfección por VHB/VHC	VHC: serología positiva (anticuerpos ELISA o EIA) para VHC VHB: Infección por VHB: HbsAg (+) AntiHbc total (+) antiHBs (-) a crónica: HbsAg (+), HbeAg (+/-), AntiHBe (+/-) CV >2000 UI/mL, ALT elevado	Sin coinfección (0) VHB (1) VHC (2)	Nominal
Diagnóstico de infección por VIH	Fecha de diagnóstico de infección por VIH registrada en la base de datos de la cohorte del INNSZ	Fecha	Cuantitativa continua
Diagnóstico de cáncer	Fecha de diagnóstico de áncer registrada en la base de datos de la cohorte del INNSZ	Fecha	Cuantitativa continua
Primera consulta	Fecha de primera consulta en (primer contacto en el instituto) registrada en la base de datos de la cohorte del INNSZ	Fecha	Cuantitativa continua
Última consulta	Fecha de Última consulta en inmuno-infectología registrada en la base de datos de la cohorte del INNSZ	Fecha	Cuantitativa continua
Años infectado	Razón entre la fecha de última consulta y la fecha de diagnóstico de VIH expresado en años	Años	Cuantitativa continua
Años de seguimiento	Razón entre la fecha de última consulta y la fecha de primera consulta expresado en años	Años	Cuantitativa continua
Razón VIH-Cáncer	Razón entre la fecha de diagnóstico de VIH y la fecha de diagnóstico de cáncer expresada en años	Años	Cuantitativa Continua
Grupo de riesgo (transmisión de VIH)	Vía de adquisición del VIH	HSH: (0) Heterosexual: (2) UDVP: (2) Transfusión: (3) Tatuajes: (4) Bisexual: (5) Otro: (6)	Nominal no dicotómica
Número absoluto de CD4 en el momento diagnóstico (CD4/mm3)	Subgrupo de linfocitos T maduros encargados de efectuar, coordinar y regular la respuesta inmunitaria	Células/mm3	Cuantitativa discreta

Empleo de TARV Previo al diagnóstico de cáncer	Terapia antirretroviral (TARV) tratamiento combinado con al menos 3 componentes que suprime la replicación del VIH	No: (0) Si: (1)	Nominal dicotómica
Tiempo de TARV previo al Diagnóstico de Cáncer (Razón entre TARV y Cáncer)	Razón entre la fecha de inicio de TARV y la fecha de diagnóstico de cáncer	Años	Nominal cuantitativa
Número de esquemas TARV	Número de combinaciones de TARV que se han preescrito debido a múltiples circunstancias (falla virológica, efectos adversos, etc)	Número de esquemas Sin esquema: (0) Un esquema: (1) Dos o más: (2)	Cuantitativa discreta
Carga viral (indetectable al Diagnóstico de Cáncer)	Medición de la cantidad de partículas virales (copias) por mL de sangre Indetectable: <50 copias/mL	Desconoce: 0 No: (1) Si: (2)	Nominal
Certeza diagnóstica (patología)	Neoplasia de histología maligna confirmada por estudio histopatológico	No: (0) Si: (1)	Nominal dicotómica
Segunda neoplasia	Presencia de segundo tumor simultánea o no, con histología maligna, sin ser metástasis o progresión de neoplasia previa	No: (0) Si: (1)	Nominal dicotómica
Muerte (relacionada a VIH, relacionada a cáncer, no relacionada a VIH/Cáncer)	Muerte relacionada a VIH: relacionada a enfermedad oportunista generalmente en pacientes que no logran supresión viral o con bajo recuento de CD4 Muerte relacionada a NNDS: relacionada con progresión o recaída por enfermedad neoplásica Muerte no relacionada: aquella no relacionada a VIH o NNDS	Vive: (0) No relacionada a VIH/neoplasia: (1) Relacionada a VIH: (2) Relacionada a neoplasia: (3)	Nominal

Diseño: Retrospectivo, descriptivo, observacional

Universo de estudio

Cohorte de pacientes de la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con seguimiento activo en el instituto

Criterios de inclusión

- Todo paciente con infección por VIH con seguimiento activo y con al menos 6 meses de seguimiento dentro de la clínica de inmuno-infectología del INCMNSZ
- Aquellos con neoplasia definitiva de SIDA (NDS) o neoplasia no definitiva de SIDA (NNDS) documentada por estudio histopatológico

Criterios de exclusión

- Pacientes con neoplasias (NDS y NNDS) no documentadas por estudio histopatológico a excepción de pacientes con sarcoma de Kaposi los cuales no siempre requieren confirmación histopatológica.
- Aquellos pacientes que asistieron a menos de dos consultas durante el seguimiento
- Pacientes con diagnóstico de NDS o NNDS mayor a 6 meses previo al diagnóstico de VIH
- Pacientes con seguimiento activo menor a 6 meses
- Se excluyeron segundas neoplasias que tuvieran posibilidad de que fuesen metástasis de neoplasia ya conocida

Tamaño de la muestra:

Muestreo no probabilístico a conveniencia

Consideraciones éticas

Este estudio solamente requirió la revisión de expedientes para extracción de datos. Al ser un estudio de naturaleza retrospectiva, no se requirió el uso de consentimiento informado. Los autores involucrados en el análisis de datos no pudieron identificar pacientes ya que la base de datos utilizó números específicos del estudio

Metodología

Se buscó en la base de datos de la clínica de inmuno-infectología a todos los pacientes con seguimiento activo dentro de la clínica, misma que incluyó a pacientes con diagnóstico aparente de neoplasia, se corroboró el diagnóstico de neoplasia al revisar los reportes histopatológicos de las biopsias enviadas al servicio de patología del instituto. Posteriormente se corroboró la ausencia de neoplasia en el resto de los pacientes activos sin registro de neoplasia. Mediante la revisión del expediente clínico.

Se incluyeron y analizaron variables demográficas como sexo, edad, consumo de tabaco, muerte. Características de la infección por VIH: carga viral indetectable o detectable previo al

diagnóstico de cáncer, recuento de células T CD4+ al diagnóstico de VIH (NAIVE), coinfección por VHB/VHC, años de infección, años de seguimiento, grupo de riesgo, empleo de TARV previo al diagnóstico de cáncer. Características de la neoplasia: nombre de la neoplasia, tipo de neoplasia (definitoria o no definitoria de SIDA), certeza diagnóstica (patología) y presencia de segunda neoplasia.

Para el cálculo del seguimiento se obtuvo la razón existente entre la fecha de la última consulta dentro de la clínica de inmuno-infectología y la fecha de la primera consulta, la cual se definió como el primer contacto del paciente dentro del instituto. Para el cálculo del tiempo de infección por VIH, se obtuvo la razón existente entre la fecha de diagnóstico de infección y la fecha de la última consulta en la clínica de inmuno-infectología. Para la razón entre la fecha de infección por VIH y cáncer (diagnóstico de neoplasia) se obtuvo la relación entre la fecha del diagnóstico de neoplasia y la fecha de diagnóstico de infección por VIH, así mismo se obtuvo la razón entre fecha de inicio de terapia antirretroviral (TARV) y la fecha de diagnóstico de cáncer. Para obtener la razón expresada en años se dividieron cada uno de los diferentes resultados (obtenidos en días) entre 365.25.

En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas ya sea media y desviación estándar o mediana y rango Inter cuartil para variables cuantitativas según corresponda. Para las variables cualitativas se usaron porcentajes. Para el análisis de grupos se utilizó Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas o T-student para variables cuantitativas según fuera el caso. Se realizó curva de Kaplan-Meyer y logRank para el tiempo entre desarrollo de neoplasias (cáncer): desde el inicio del seguimiento, inicio de TARV y diagnóstico de infección por VIH. No se realizó Kaplan-Meyer para estimar supervivencia debido a las características del universo de estudio. El valor significativo de P se estableció en <0.05 . los datos se analizaron con el programa estadístico: Graph Pad Prism 8.1.2 y SPSS 24

Resultados

Se encontraron 1833 pacientes activos dentro de la clínica de inmuno-infectología que acudieron a consulta hasta el 31 de diciembre del 2016. Se revisaron los 268 expedientes (14.62%) con diagnóstico aparente de neoplasia reunidos en la base de datos de pacientes activos. De estos, se excluyeron 94 pacientes (35%) al no cumplir criterios de inclusión: veinte por no tener diagnóstico de neoplasia, dos por presentar diagnóstico de cáncer después de 6 meses previos al diagnóstico de infección por VIH, tres por tener menos de 2 consultas durante el seguimiento en el periodo de estudio, dos por tratarse de metástasis de neoplasia ya conocida, uno sin patología confirmatoria (sin ser sarcoma de kaposi) así como cuarenta y ocho lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado anales y dieciocho lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado cervicales. (Figura 1). Se identificaron

174 pacientes (9.5%) que contaron con diagnóstico confirmado de neoplasia y cumplieron con los criterios de inclusión, 125 (71.8%) presentaron neoplasias definitorias de SIDA (NDS) y 49 (28.2%) neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS) [Figura 2]. Solamente 22 pacientes (12.64%) desarrollaron una segunda neoplasia. En nuestra población de estudio el número total de personas-año en riesgo fue de 130.8, con un promedio de 9.4 pacientes/año.

Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes desde evaluación de elegibilidad hasta el análisis primario

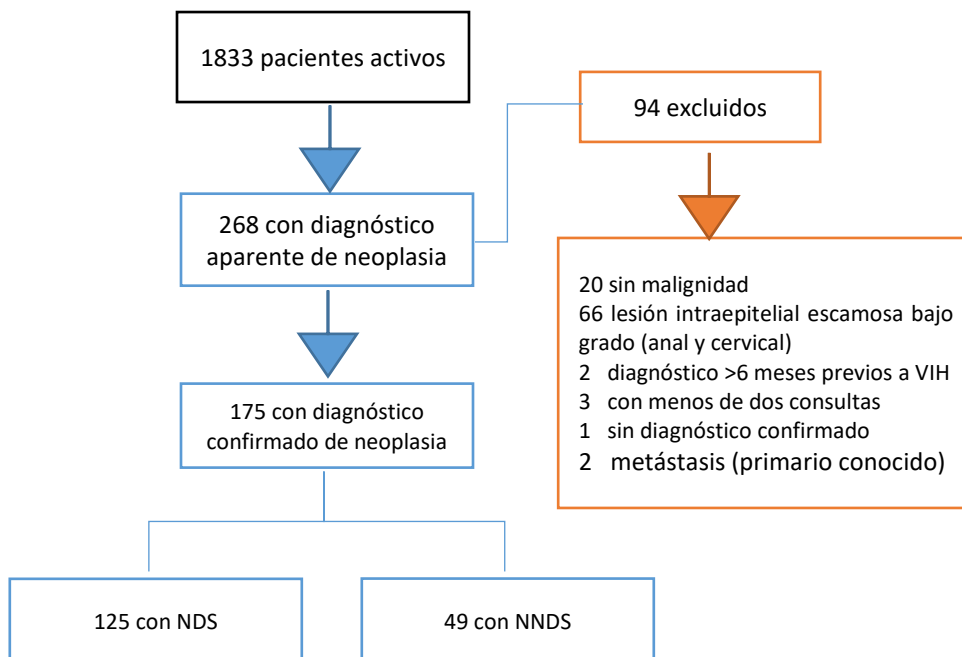
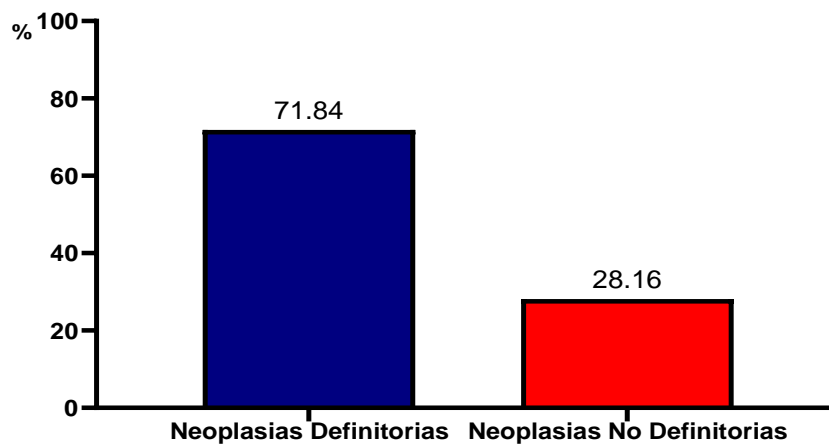


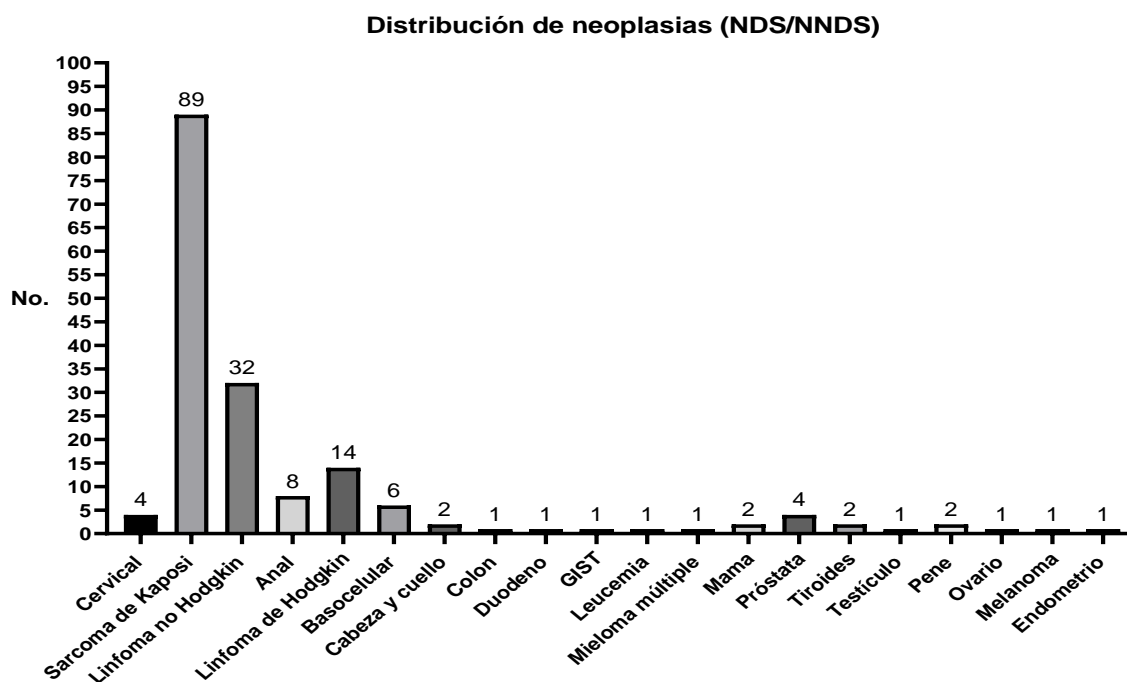
Figura 2: Distribución de neoplasias definitorias y no definitorias de SIDA en la población estudiada



En la figura 2 se muestra una gráfica de barras con la distribución de neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) identificadas en la población y periodo de estudio (pacientes activos hasta el 31.12.16) expresado en porcentajes, NDS (n=125) y para NNDS (n=49).

Los tipos de neoplasias encontradas se resumen en la Figura 3. Respecto a las características clínicas y epidemiológicas (Tabla 2) entre los pacientes con neoplasias definitorias y no definitorias de SIDA mostraron diferencias significativas en edad de aparición 44.80 ± 8.86 Vs 50.37 ± 13.53 ($p=0.0002$) [Figura 4]. La media en años entre el diagnóstico de VIH y diagnóstico de cáncer 2.297 ± 4.518 vs 8.454 ± 6.232 ($p < 0.0001$) [Figura 14], la media en años entre el inicio de TARV y diagnóstico de cáncer 1.620 ± 4.209 vs 6.403 ± 6.328 ($p=0.0004$) [Figura 14], Respecto a la media entre el seguimiento y diagnóstico de cáncer ésta fue de 8.65 ± 6.97 vs 9.84 ± 5.93 [Figura 14], en el conteo Nadir de CD4 135 (235) vs 232 (372) con ($p=0.0004$) [Figura 5]. En el Nadir >200 (Cel/mm³) 346 (221) vs 403 (332) con ($p=0.0217$) [Figura 6].

Figura 3: Distribución por tipo de neoplasia de las neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) encontradas en la población estudiada



En la figura 3 se presenta una gráfica de barras en dónde se muestran las distintas neoplasias (n=174) identificadas (pacientes activos en la clínica de inmunoinfectología hasta el 31.12.16) encontradas por cada tipo de neoplasia durante el periodo de estudio.

También se observó significancia estadística entre grupos de riesgo (transmisión) para pacientes hombres que tienen sexo con hombres (HSH) 104 (83.2) vs 37 (73.5) con ($p=0.045$) y para pacientes con segunda neoplasia durante el seguimiento 11 (8.8) vs 11 (24) con ($p=0.0120$).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de 174 pacientes con infección por VIH y neoplasias definitivas (NDS) y no definitivas (NNDS) de SIDA

	Neoplasia definitiva	Neoplasia no definitiva	P
Características-N (%)	(125, 71.8)	(49,28.2)	
Edad, (años) ^a	44.8± 8.86	50.37±13.53	0.0002
Hombres	118 (94.4)	43 (87.8)	0.1959
Mujeres	7 (5.6)	6 (12.2)	0.2079
Fumador	54 (43.2)	17 (34.7)	0.1694
Coinfección: VHB/VHC	20 (16)	10 (20.4)	0.5077
Seguimiento (años)	8.65±6.97	9.84±5.93	0.0033
Relación VIH-cáncer (años)	2.297±4.518	8.774±6.148	0.0001
Relación TARV-Cáncer (años)	1.620±4.209	6.403±6.328	0.0004
Nadir de T CD4+ (Cel/mm ³) ^{b, c}	135 (235)	232 (372)	0.0004
<200 (Cel/mm ³) ^{b, c}	59 (103)	114 (125)	0.1124
>200 (Cel/mm ³) ^{b, c}	346 (221)	403 (332)	0.0217
Carga viral indetectable previa a cáncer ^d	89 (71.2)	36 (73.5)	0.8524
Empleo de TARV previo a cáncer	93(74.4)	38(76)	0.8525
2 o más esquemas de TARV	59 (47.20)	30 (61.2)	0.3333
Grupo de riesgo (Transmisión)			
HSH	104 (83.2)	37 (73.5)	0.045
Heterosexual	16 (12.8)	13 (26.5)	0.0832
Bisexual	3 (2.4)	0	1
Otro ^e	2 (1.6)	0	1
Fallecidos	9 (7.20)	4 (8.16)	0.8886
Segunda neoplasia	11(8.8)	11(24)	0.0120

VHB, virus de hepatitis B; VHC, Virus de hepatitis C; TARV, tratamiento antirretroviral; HSH, Hombres que tienen sexo con hombres.

^a Media ± desviación estándar (SD)

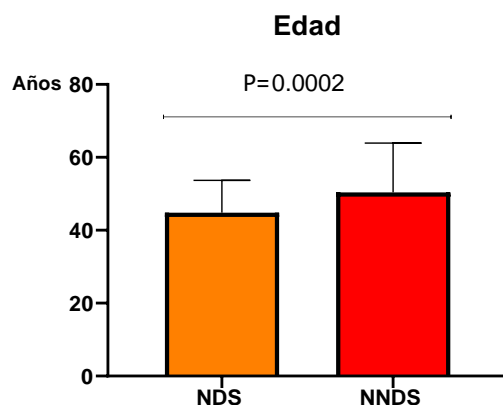
^b Mediana (Rango Inter cuartil)

^c Un paciente sin conteo de células T CD4

^d Un paciente sin carga viral previo al diagnóstico de cáncer

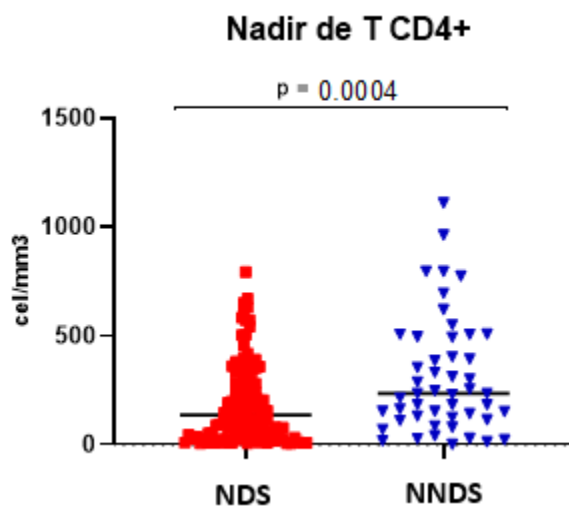
ºUsuarios de drogas vía parenteral

Figura 4: Distribución de pacientes con neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) por edad



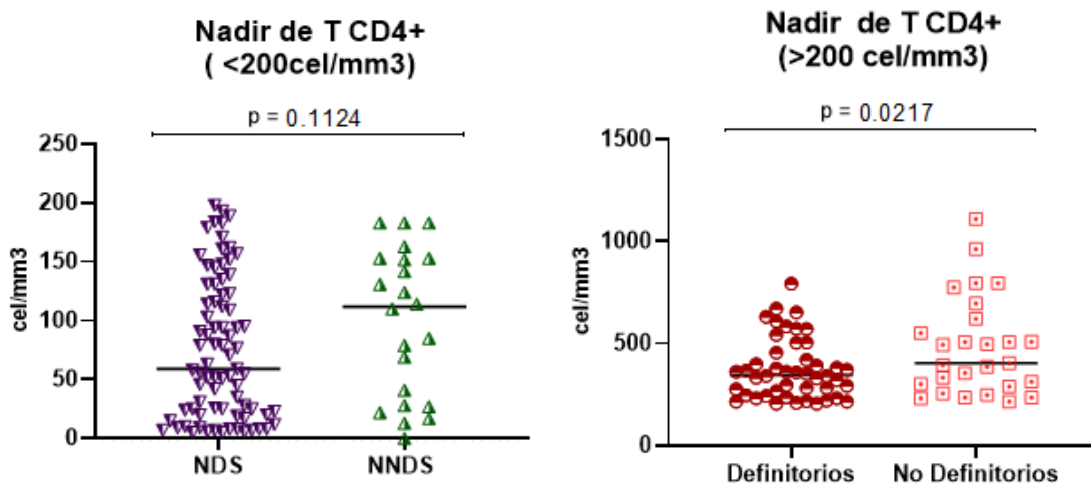
En la Figura 4 se muestra una gráfica de barras con barra de error, con la distribución de las neoplasias definitorias (NDS) [n=125] y no definitorias de SIDA (NNDS) [n=49] por edad expresada en años (44.86 ± 8.86) para NDS y (50.37 ± 13.53) para NNDS, en la población y periodo de estudio (pacientes activos hasta el 31.12.16) al comparar ambos grupos, se encontró significancia estadística ($P=0.0002$).

Figura 5: Distribución de células T CD4+ (Nadir) en pacientes con neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS)



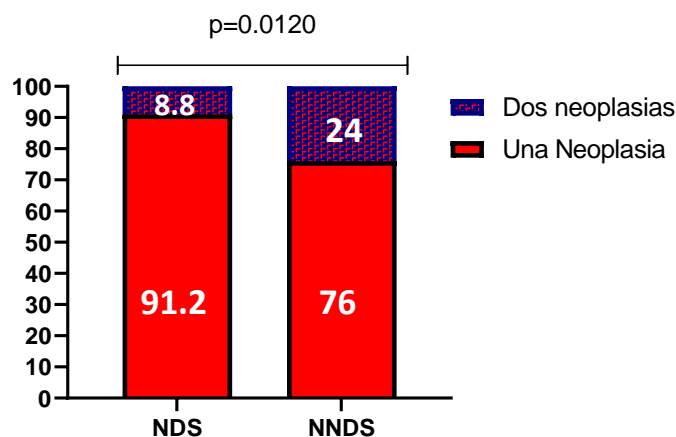
En la Figura 5 se muestra la distribución de las células T CD4+ (nadir) mediante una gráfica de valores individuales, las NDS representadas con ■ (n=125) mediana de 135 T CD4+ y rango Inter cuartil de 235, las NNDS representadas con ▼ (n=49) mediana de 232 y rango Inter cuartil de 372, se observa mayor conglomerado de datos debajo de la mediana en los pacientes con NDS, con una dispersión mayor en los valores de T CD4+ en pacientes con NNDS, los datos son asimétricos y con presencia de valores atípicos, con diferencia estadística significativa ($p=0.0004$).

Figura 6: Distribución de pacientes con células T CD4+ (Nadir) <200 cel/mm³ y >200 cel/mm³ en pacientes con células en pacientes con neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS)



En la figura 6, a la izquierda se muestra la distribución de las células T CD4+ (nadir) <200 cel/mm³ las NDS se representan con ▼ (n=79) las NNDS representadas con ▲ (n=22) y a la derecha la distribución de células T CD4+ >200 cel/mm³, las NDS se representan con ● (n=46) y las NNDS representadas con ◻ (n=27) mediante una gráfica de valores individuales, se observa mayor conglomerado de datos debajo de la mediana en los pacientes con NDS y NNDS tanto en conteo de células T CD4+ < o > a 200 cel/mm³ con una dispersión mayor en los valores de T CD4+ en pacientes con NNDS, los datos son asimétricos y con presencia de valores atípicos en pacientes con T CD4+ > a 200 cel/mm³ en ambos con p no significativa (p=0.1124 y p=0.0217).

Figura 6: Distribución de los pacientes con neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) que presentaron una o dos neoplasias en la población de estudio

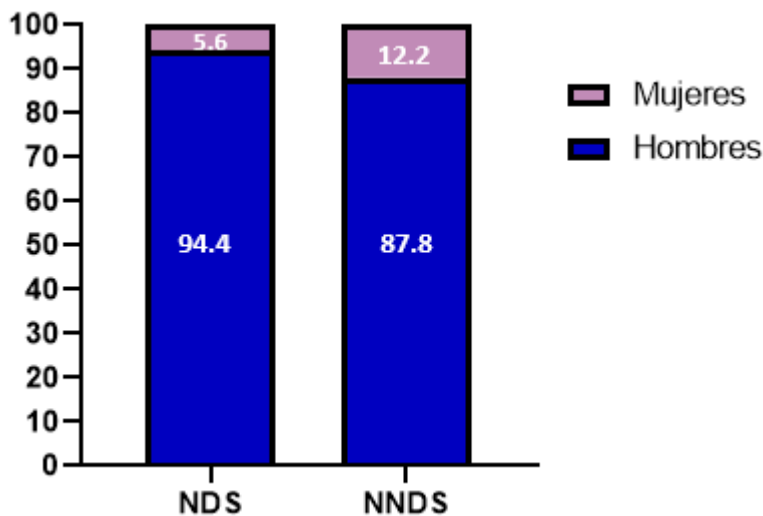


En esta gráfica de barras apilada, se muestra a la izquierda el porcentaje de pacientes con neoplasias definitorias (NDS), en color rojo a aquellos con una neoplasia (n=114) y en morado a aquellos con dos

neoplasias (n=11), a la derecha se muestra el porcentaje de pacientes con neoplasias no definitivas de SIDA (NNDS), en color rojo a aquellos con una neoplasia (n=38) y en morado a aquellos con dos neoplasias (n=11).

El resto de las características demográficas no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Se observó mayor porcentaje de mujeres entre del grupo de NNDS 12.2% vs 5.6% en el grupo de NDS ($p= 0.2079$) [Figura 7]. Mientras que los hombres representaron el 87.8% en el grupo de NNDS y 94.4% en el grupo de NDS ($p=0.1959$). Sólo un paciente fue transexual, en nuestro grupo de estudio, incluyéndose dentro del grupo de mujeres.

Figura 7: Distribución de hombres y mujeres con neoplasias definitivas (NDS) y no definitivas de SIDA (NNDS).



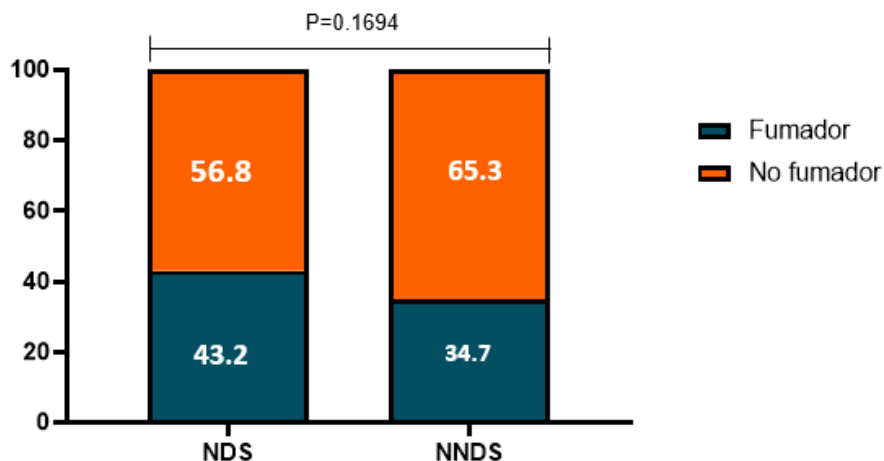
En la figura 7 observamos una gráfica de barras apilada con la distribución entre hombres y mujeres con neoplasias definitivas (NDS) y no definitivas de SIDA (NNDS) identificadas en la población y periodo estudiado (pacientes activos hasta el 31.12.16) expresado en porcentajes, NDS (n=125) con 118 hombres y 7 mujeres. Para NNDS (n=49) con 43 hombres y 6 mujeres). Al comparar ambos grupos no se obtuvo significancia estadística con ($P=0.1959$) para hombres y ($P=0.2079$) para mujeres

En cuanto a factores de riesgo conductuales, sólo se examinó el antecedente del consumo de tabaco, no se tomó en cuenta el hábito tabáquico suspendido, definido por criterios del DSM IVR como la suspensión del tabaco mayor a 12 meses, el 43.2% de los pacientes con NDS tenían antecedente de consumo de tabaco y 34.7% de los pacientes con NNDS ($p=0.1694$) [Figura 8].

Respecto a coinfección, el 16% de los pacientes con NDS y 20% con NNDS tenían coinfección por VHB y/o VHC ($p= 0.5077$) [Figura 9]. Alrededor del 75% de los pacientes entre ambos grupos contaban con empleo de TARV previo al diagnóstico de cáncer ($p= 0.8525$) [Figura 10]. Ambos

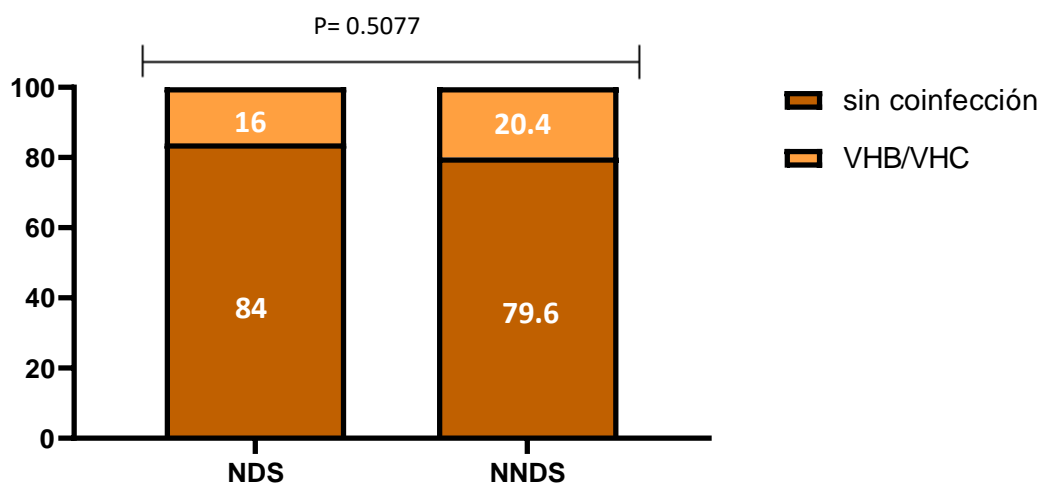
grupos mostraron porcentajes similares de carga viral indetectable 71.2% vs 72% ($p= 0.8524$). [Figura 11].

Figura 8: Distribución de pacientes fumadores y no fumadores en neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS)



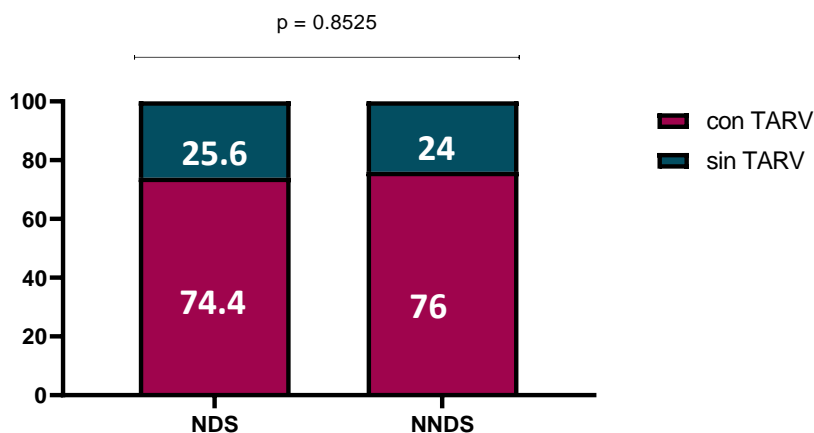
En la figura 8 se observa una gráfica de barras apilada, se muestra a la izquierda el porcentaje de pacientes con neoplasias definitorias (NDS), en color azul a fumadores ($n=54$) y en naranja a aquellos no fumadores ($n=71$), a la derecha se muestra el porcentaje de pacientes con neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS), en color azul a fumadores ($n=18$) y en naranja a aquellos no fumadores ($n=31$).

Figura 9: Distribución de pacientes sin coinfección y con coinfección (VHC/VHB) en neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS)



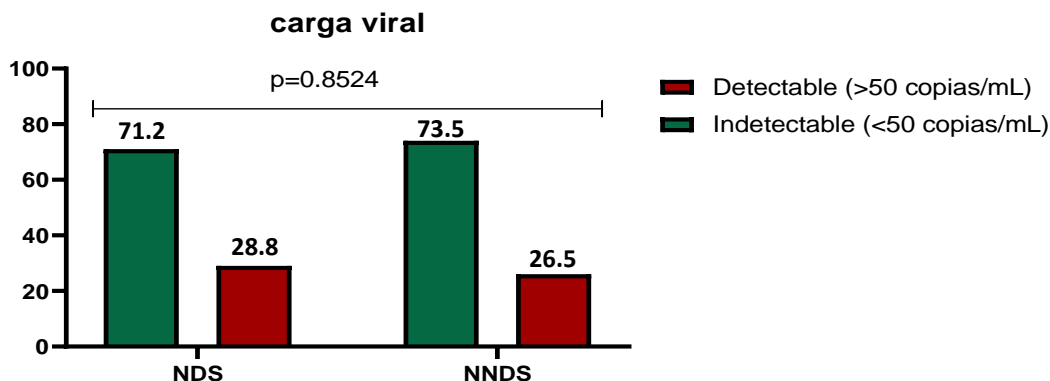
En la figura 9 se muestra una gráfica de barras apiladas con el porcentaje de pacientes coinfectados (VHB/VHC) y pacientes no coinfectados, a la izquierda con neoplasias definitorias (NDS) [$n=125$] y no definitorias de SIDA (NNDS) [$n=49$] a la derecha, identificadas en la población y periodo estudiado (pacientes activos hasta el 31.12.16).

Figura 10: Distribución de pacientes con neoplasias definitivas (NDS) y no definitivas de SIDA (NNDS) que recibieron tratamiento antirretroviral (TARV) previo a cáncer en la población estudiada



En la figura 10 se muestra una gráfica de barras apilada con el porcentaje de pacientes con TARV (color morado) y pacientes sin TARV (color azul) a la izquierda se muestran aquellos con neoplasias definitivas (NDS) [n=125] y a la izquierda a aquellos con neoplasias no definitivas de SIDA (NNDS) [n=49] identificadas en la población y periodo estudiado (pacientes activos hasta el 31.12.16). Sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($p=0.8525$).

Figura 11: Distribución de pacientes con neoplasias definitivas (NDS) y no definitivas de SIDA (NNDS) con carga viral indetectable y detectable en la población estudiada

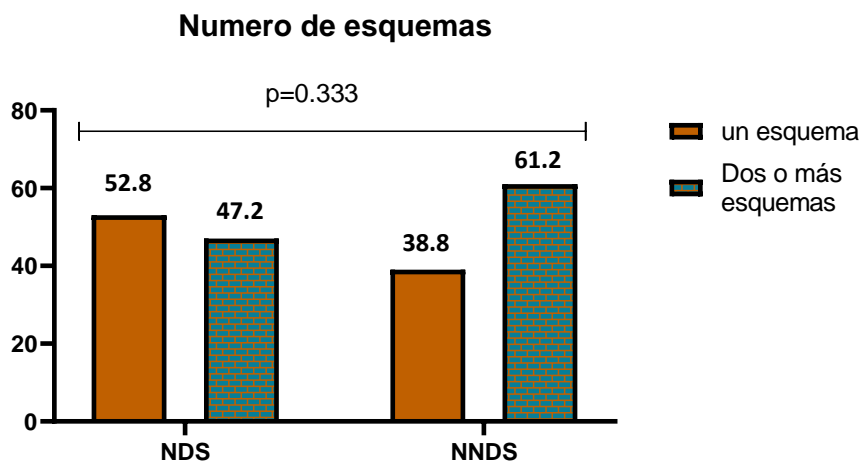


En la figura 11 se muestra una gráfica de barras asociada con porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (color verde) y detectable (color rojo). A la izquierda se encuentran las NDS (n=125), con carga viral indetectable (n=89) y detectable (n=36), a la derecha se encuentran las NNDS (n=49), con carga viral indetectable (n=36), detectable (n=13).

Se observó una tendencia entre uso de 2 o más esquemas de TARV durante el seguimiento entre los pacientes con neoplasias definitivas de SIDA (NDS) 47.20% vs 33.71% ($p= 0.3333$) [Figura 12]. Respecto al grupo de riesgo (transmisión) no hubo diferencia significativa entre pacientes

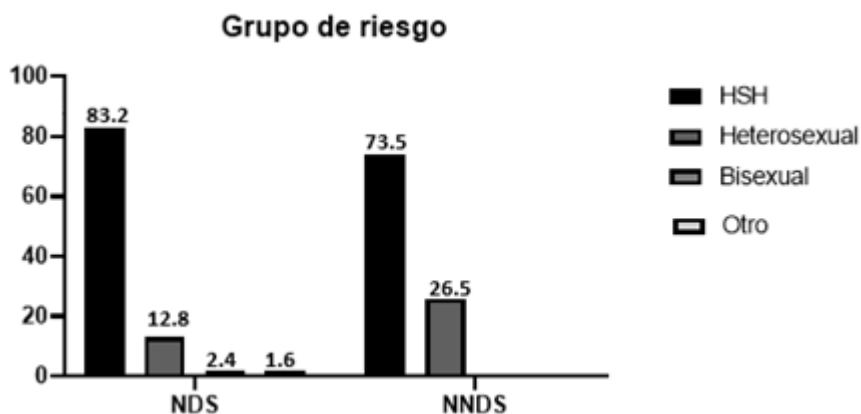
heterosexuales $p=0.0832$, con mayor porcentaje en el grupo de las NNDS (26.5) vs el grupo de NDS (12.8). sólo en el grupo de NDS se encontraron 3 pacientes hombres que tienen sexo con mujeres y hombres (bisexuales) y 2 pacientes usuarios de drogas vía parenteral, no se encontraron casos asociados a transfusión o trasplante. No se encontró diferencia significativa entre la mortalidad de pacientes con NDS Y NNDS 7.20% vs 8.16% ($p=0.8886$) [Figura 13].

Figura 12: Distribución del número de esquemas en pacientes con neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) de la población de estudio



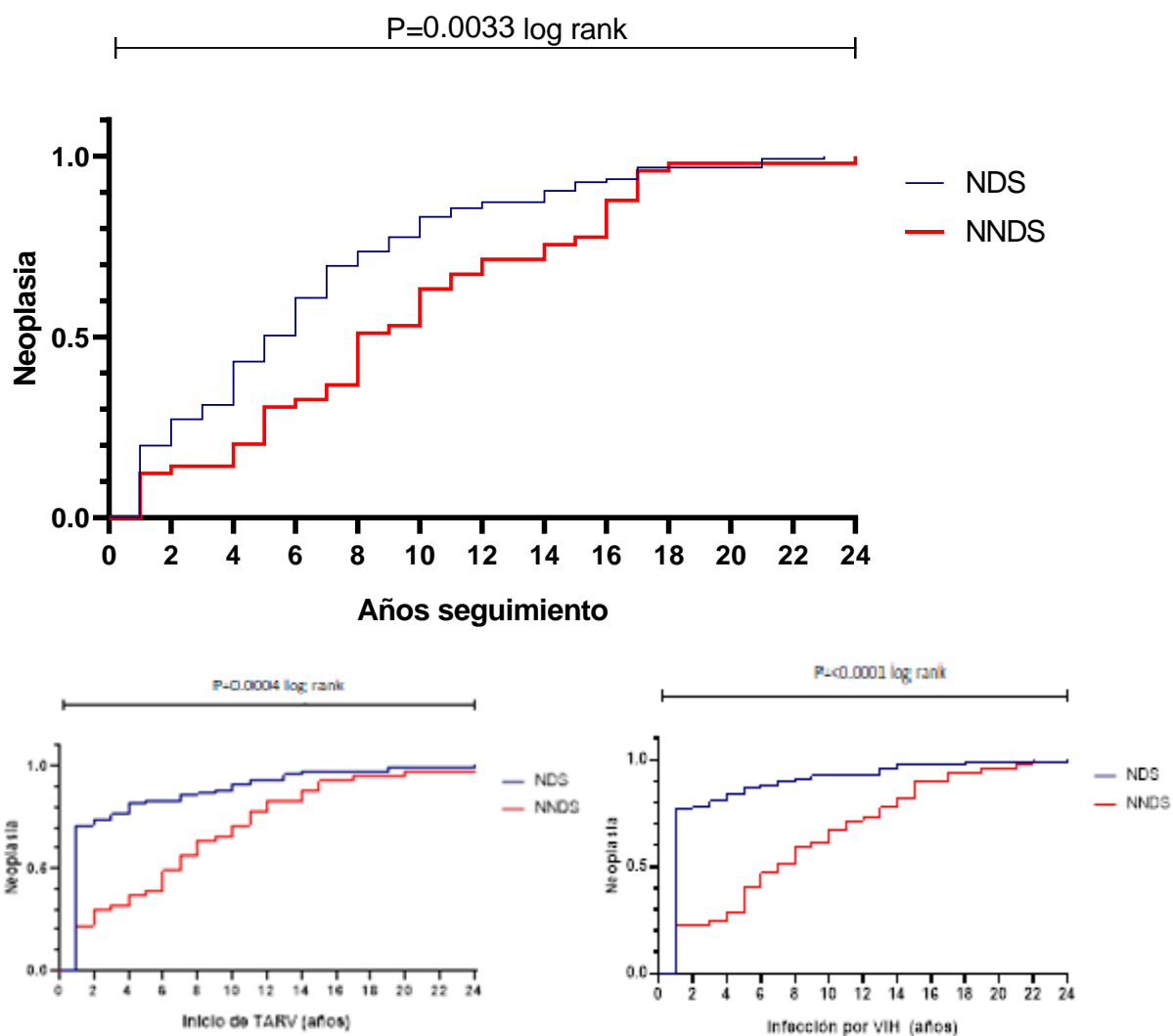
En esta gráfica de barras adosadas, a la izquierda se muestra el porcentaje de pacientes con NDS, la barra café representa a aquellos con un esquema TARV ($n=66$) y la barra azul representa a los pacientes con NDS y dos o más esquemas ($n=59$). A la derecha se muestra el porcentaje de pacientes con NNDS, la barra café representa a pacientes con un esquema TARV ($n=19$) y la barra azul a aquellos con dos o más esquemas ($n=30$) de la población de estudio (pacientes activos hasta 31.12.16).

Figura 13: Distribución porcentual de los pacientes por grupo de riesgo (Transmisión) con neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) de la población de estudio



En esta gráfica de barras adosadas se representa el porcentaje pacientes con NDS (a la izquierda) [n=125], en la barra negra a pacientes HSH (n=104), en la barra gris a pacientes heterosexuales (n=16), seguido de pacientes bisexuales (n=3) y otros (Usuarios de drogas por vía parenteral, UDVP) [n=2]. A la derecha el porcentaje de pacientes con NNDS (N=49), en la barra negra a pacientes HSH (n=37) y en la barra gris heterosexuales (n= 13), no hubo otros grupos de riesgo identificados en pacientes con NNDS

Figura 14: curva de Kaplan-Meier en función al desarrollo de neoplasia en la población estudiada



En las presentes gráficas se observan curvas de Kaplan-Meier, que ilustra la probabilidad del desarrollo de neoplasia hasta un tiempo en particular, con tiempo representado en años y agrupado en intervalos (método actuarial) durante el seguimiento de pacientes activos en la clínica de inmuno-infectología hasta el 31.12.16 (población de estudio). En el eje de la Y se encuentra el evento terminal que es el desarrollo de neoplasia, en el eje de las X se representan los intervalos de tiempo en años. La curva azul representa a las neoplasias definatorias de SIDA (NDS) y la roja a las neoplasias no definatorias de SIDA (NNDS). En la porción superior de observa el desarrollo de neoplasia en razón a los años de seguimiento, al comparar ambas curvas se obtuvo

significancia estadística ($P= 0.033$ por log Rank). En la porción inferior-izquierda, se observa el desarrollo de neoplasia en razón al tiempo inicio de Terapia antirretroviral (TARV) con significancia estadística al comparar ambas curvas (NDS y NNDS) [$P=0.0004$ por log Rank]. Por último, en la porción inferior-derecha se observa el desarrollo de neoplasias en razón al tiempo de infección por VIH con significancia estadística al comparar ambas curvas (NDS y NNDS) [$P=<0.0001$ log Rank]

Tabla 3: Características de las neoplasias definitorias de SIDA identificadas

	Cervical	Sarcoma de kaposi	Linfoma no Hodgkin
Características- N (%)	(4,3.2)	(89,71.2)	(32,25.6)
Edad, (años) ^a	43.25±/3.94	44.30±8.68	46.37±9.76
Hombres	0	88 (98.87)	30 (93.75)
Mujeres	4 (100)	1 (1.12)	2 (6.25)
Fumador	4 (100)	38 (42.7)	15 (46.9)
Seguimiento (años)	13.22 ±6.93	6.83±5.46	5.97±4.21
Relación VIH-cáncer (años)	5.48±6.29	1.81±3.83	3.23±5.76
Relación TARV-Cáncer (años)	4.70± 6.29	1.82±4.63	3.05±7.93
Nadir de T CD4+(Cel/mm ³) ^b	322 (410)	116 (212)	170 (270.72)
Carga viral indetectable ^c	3(75)	46 (51.68)	20 (62.5)
Empleo de TARV previo a cáncer	4 (100)	58 (65.16)	31(96.87)
2 o más esquemas TARV	3 (75)	56 (63)	16 (50)
Grupo de riesgo (transmisión)			
HSH	4 (100)	81(91)	23 (71.9)
Heterosexual	0	4 (4.5)	8 (25)
Bisexual	0	2 (2.25)	1 (3.1)
Otro ^d	0	2 (2.25)	0
Fallecidos	0	6 (6.75)	3 (9.37)
Segunda neoplasia	0	5 (5.6)	6 (18.75)

HSH, Hombres que tienen sexo con hombres; TARV, Terapia antirretroviral.

^a Media ± desviación estándar (SD)

^b Mediana (Rango Inter cuartil)

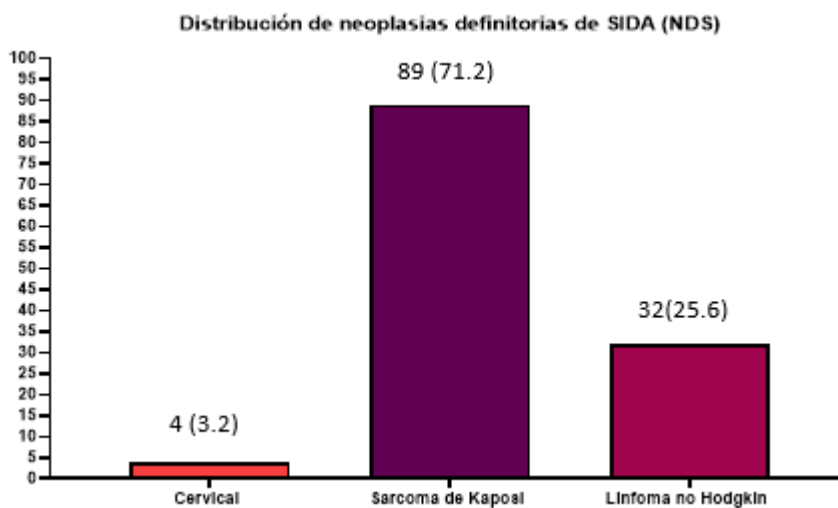
^cPrevio al diagnóstico de cáncer

^dUsuarios de drogas vía parenteral

En la tabla 3 se presentan las características de las neoplasias definitivas de SIDA. sólo 4 (3.2%) correspondieron a cáncer cervical invasivo (ICC) Tres (75%) se presentaron en estadio clínico IA. Uno de estos (25%) en estadio II, con una media de edad de 43.25 ± 3.94 . El 100% de las pacientes con ICC son fumadoras, presentaron una mediana de células T CD4 + de 322 con rango Inter cuartil de 410 Cel/mm³, tres (75%) con carga viral indetectable y más de 2 esquemas TARV, el 100% heterosexuales, ninguna de estas pacientes presentó segundas neoplasias.

En la figura 15 se muestra la distribución de las neoplasias definitivas de SIDA encontradas en este estudio. Respecto a sarcoma de Kaposi, éste fue el más frecuente con 89 (71.2%) también presentó menor tiempo de aparición desde el diagnóstico de VIH, así como menor tiempo de aparición desde inicio de TARV con una media en años del 1.81 ± 3.83 y 1.82 ± 4.63 , respectivamente, sólo 38 (42.7%) presentaron antecedente de consumo de tabaco, presentaron una mediana de células T CD4+ al nadir de 116 con rango inter cuartil de 212 Cel/mm³, sólo el 65.16% contaba con empleo de TARV previo al diagnóstico, 51.68% se encontraba indetectable al momento del diagnóstico de sarcoma de Kaposi. El 91% fueron HSH, 6.75% de los pacientes activos fallecieron durante el periodo de estudio. Y 5.6% desarrolló una segunda neoplasia. 2 pacientes (2%) se presentaron como enfermedad de Castelman, 5 pacientes con sarcoma de kaposi diseminado (5.6%).

Figura 15: Distribución de los tipos de neoplasias encontradas entre las neoplasias definitivas de SIDA (NDS) en la población estudiada



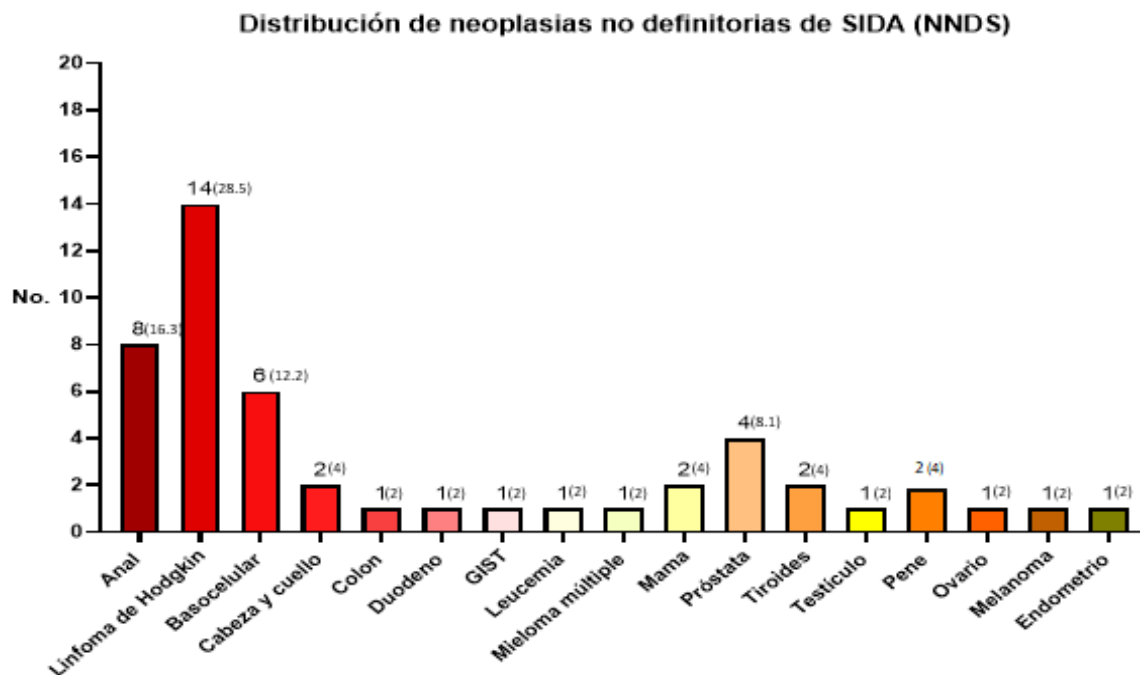
En la figura 15 se muestra una gráfica de barras con la distribución de las neoplasias definitivas de SIDA (n=125) identificadas en la población y periodo de estudio (pacientes activos hasta el 31.12.16), representadas por tipo de neoplasia, n (%).

Respecto a ICC (cáncer cervical invasivo) éste representó el 3.2% este presentó la mayor cantidad de aparición desde el inicio de seguimiento con media en años de 13.22 ± 6.93 , el 100% presentó

antecedente de consumo de tabaco, presentaron una mediana de células T CD4+ al nadir de 322 con rango inter cuartil de 410 Cel/mm³, el 100% contaba con empleo de TARV previo al diagnóstico, 87.5% se encontraba indetectable al momento del diagnóstico de cáncer cervical, 75% con o más esquemas. El 100% fueron heterosexuales, no hubo fallecidos durante periodo de estudio. 75% se presentó en un estadio I de la FIGO. No hubo desarrollo de segunda neoplasia.

Finalmente, el Linfoma no Hodgkin (LNH) representó el 25.6% de las neoplasias definitivas, 30 (93.75) fueron hombres y 2 (6.25) mujeres, con una media en años de seguimiento al diagnóstico de 5.97±4.21, una media de seguimiento en años del diagnóstico de VIH al diagnóstico de cáncer de 3.23±5.76, el 96.87% con empleo de TARV previo al diagnóstico de LNH, el 62.5% presentó carga viral indetectable, el 50% con uso de 2 o más esquemas con un 71.9% de pacientes HSH. Durante el seguimiento, fallecieron el 9.37% y el 18.75% desarrolló una segunda neoplasia. La clasificación de la OMS para LNH fue: 15 Linfoma difuso de células grandes B (46.8), de los cuales dos con diferenciación plasmocitoide, uno "hodgkin like", un primario de sistema nervioso central (3.125) y uno de cavidades (3.125), 4 linfoma de Burkitt (12.5), 6 Plasmablástico (18.75), 1 linfoma de células B inclasificable (3.125), 3 linfoma de células T (9.37), de los cuales (un angioinmunoblástico y dos T periférico), 1 linfoma folicular (3.125).

Figura 16: Distribución de los tipos de neoplasias encontradas entre las neoplasias no definitivas de SIDA (NNDS) en la población estudiada



En la figura 16 se muestra una gráfica de barras con la distribución de las neoplasias no definitivas de SIDA (n=49) identificadas en la población y periodo de estudio (pacientes activos hasta el 31.12.16), representadas por tipo de neoplasia, n (%)

En la tabla 4 se muestran las características clínicas de las principales neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS)

Tabla 4: Características clínicas de las principales neoplasias no definitorias de SIDA identificadas

	Anal	Linfoma de Hodgkin	Basocelular	Cabeza y cuello	Mama	Tiroides	Próstata	Pene
Características-N (%)	(8, 16)	(14,28)	6 (12)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	4 (8)	2 (4)
Edad, (años) ^a	41.25±7.94	49.92 ±13.76	46.07±11.95	64.5±17.67	56.5±16.26	34±7.07	64.5±5.91	31.5±31.5
Hombres	8 (100)	12 (85.71)	6 (100)	2 (100)	0	2 (100)	4 (100)	2(100)
Mujeres	0	2 (14.29)	0	0	2 (100)	0	0	0
Fumador	6 (75)	5 (35.71)	2 (33.3)	2 (100)	0	0	1 (25)	1(50)
Seguimiento (años)	9.76± 2.69	6.36 ±4.23	16.38±1.08	14.241±3.94	16.60±1.19	9.52±1.28	10.18± 2.03	3.34±0.93
Relación VIH-cáncer (años)	10.23±4.45	5.14±4.89	12.6±4.76	14.20±9.88	16.04±1.53	2.39±2.49	9.26±4.31	0.7±0.766
Relación TARV-Cáncer (años)	7.88±4.00	2.93±3.7	7.34±4.51	13.84±6.64	13.28±1.62	-0.48±0.31	11.2±8.06	0.14± 0.038
Nadir de T CD4+(Cel/mm ³) ^{b,c}	122.5 (232)	168 (1 183)	430(308)	393.50(380.5)	291.32 (206)	382 (270)	394 (380)	89.5 (125)
Carga viral indetectable al diagnóstico de cáncer ^d	7(87.5)	10 (71.4)	6 (100)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	3 (75)	0
Empleo de TARV previo a cáncer	8(100)	10 (71.4)	6 (100)	1 (50)	2 (100)	1 (50)	4 (100)	0
2 o más esquemas de TARV	6 (75)	(33.71)	6 (42.86)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	4 (100)	0
Grupo de riesgo (transmisión)								
HSH	8 (100)	312 (85.71)	2 (33.3)	2 (100)	0	2 (100)	2 (50)	2 (100)
Heterosexual	0	2 (14.29)	4 (66.6)	0	2 (100)	0	2 (50)	0
Bisexual	0	0	0	0	0	0	0	0
Otro ^e	0	0	0	0	0	0	0	0
Fallecidos	2 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (50)
Segunda neoplasia	3 (37.5)	5 (35.71)	1 (16.6)	0	0	0	1 (25)	1 (50)

TARV; Terapia antirretroviral; HSH, Hombres que tienen sexo con hombres.

^a Media ± desviación estándar (SD)

^b Mediana (Rango Inter cuartil)

^c Un paciente sin conteo de células T CD4

^d Un paciente sin carga viral previo al diagnóstico de cáncer

^e Usuarios de drogas vía parenteral

Entre las neoplasias anales estas representaron al 16% (n=8) de las neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS), el 75% de los pacientes tuvo antecedente de tabaquismo, con una mediana de células T CD4+ de 122.5 rango inter-cuartil 232, con una media de seguimiento en años de 9.76±

2.69, el 100% contaba con tratamiento antirretroviral y el 87.5% con carga viral indetectable, el 75% con 2 o más esquemas, el 100% fueron hombres que tienen sexo con hombres (HSH), 37.5% presentaron una segunda neoplasia durante el seguimiento y 25% falleció durante el periodo de seguimiento. Respecto a los hallazgos histopatológicos, 7 (87.5) se presentaron en estadio Tis como carcinoma epidermoide in situ y uno (12.5) en T2 con patrón condilomatoso recidivante ulcerado

En cuanto a linfoma de Hodgkin éste representó al 28% (n=14) de las NNDS, el 35.7% fueron fumadores, con una media de seguimiento en años de 6.36 ± 4.23 , con una mediana de células T CD4+ de 168 rango inter-cuartil de 183, 71.4% recibieron TARV previo al diagnóstico, 71.4% con carga viral indetectable previo al diagnóstico, 33.71% con más de dos esquemas de TARV, 85.71%, respecto al grupo de riesgo (85.71%) fueron HSH y 14.29% heterosexuales, 16.6% presentó una segunda neoplasia durante el seguimiento. De acuerdo con la clasificación REAL/OMS de los 14 LH fue: 4 celularidad mixta (28.57), 4 esclerosis nodular (28.57), 1 predominio linfocitario (7.14), 5 clásicos sin el tipo específico reportado (35.71).

El cáncer de próstata representó al 8% (n=4) de los pacientes con NNDS, su edad media de presentación fue de 64.5 ± 5.91 años, con una media de seguimiento en años de 10.18 ± 2.03 , la mediana de células T CD4+ fue de 394 con rango inter-cuartil de 380, el 100% tenía TARV previo al diagnóstico de cáncer, el 100% con dos o más esquemas durante el seguimiento, 75% (n=3) con carga viral indetectable, en cuanto al grupo de riesgo, 50% fueron HSH y 50% heterosexuales. El 75% (n=3) correspondió a una clasificación de Gleason 3+3, 25% (1) sin especificar grado en reporte histopatológico.

Otras neoplasias encontradas fueron 6 basocelular (12%), 2 cabeza y cuello (4%), 2 mama (4%), 2 tiroideas (4%), el 100% de estas correspondió a cáncer papilar, 2 pene 4(%), el resto de neoplasias no definitorias de SIDA que se presentaron con una frecuencia menor se encuentran en la figura 16.

Respecto a las características clínicas y epidemiológicas (Tabla 5) entre los pacientes con VIH y neoplasias entre hombres y mujeres mostraron diferencias significativas en el empleo de TARV previo a cáncer 117 (72.6%) vs 13 (100%) [$p=0.04$]. así como en el uso de 2 o más esquemas 78 (48.4%) vs 11 (84.6%) [$p=0.0182$] y en el grupo de riesgo heterosexuales 18 (11.2) vs 13 (100) [$p=0.0001$]. el resto de variables no muestra una diferencia significativa entre ambos grupos.

Se presentaron 11 pacientes que desarrollaron segundas neoplasias (n=22) de las cuales 11 correspondieron a NDS y 11 a NNDS de estas: 1 presentó LH y cáncer basocelular (8.3%), 1 presentó cáncer anal y linfoma no hodgkin (8.3%), 2 presentaron cáncer anal y sarcoma de Kaposi (16.6%) 1 paciente presentó linfoma de hodgkin y cáncer de próstata (8.3%), 1 paciente presentó linfoma no hodgkin T periférico y Burkitt (8.3%), 1 paciente presentó dos LH simultáneos (tipo sin

clasificar por REAL/OMS y otro con comportamiento LNH tipo B) [8.3%], 1 paciente con LNH (difuso de células B grandes y clásico), [8.3%], 2 pacientes presentaron sarcoma de Kaposi y linfoma no hodgkin (16.6%), 1 paciente presentó sarcoma de Kaposi y cáncer de pene (8.3%). La media de edad fue de 42.45 ± 10.70 , la media en años del inicio de TARV a cáncer fue de: 3.18 ± 4.84 y la media en años de diagnóstico de VIH a diagnóstico de cáncer fue de: 3.99 ± 4.2 , 90.3% fueron hombres, 63.3% fueron fumadores, con una mediana de células T CD4 (nadir) de 153 rango inter-cuartil 218, 18.8% con empleo de TARV, 54.5% con 2 o más esquemas de TARV, 50% con carga viral indetectable, 36.3% con coinfección con VHB/VHC, respecto al grupo de riesgo: 81.8% fueron HSH, 18.2% heterosexuales.

Tabla 5. Características principales de las 175 neoplasias definitivas y no definitivas de SIDA por sexo.

	Total	Hombres	Mujeres	P
Características-N (%)	(174,100)	(161, 92.52)	(13,7.48)	
Edad, (años) ^a	46.26 ± 10.71	46.30 ± 10.52	45.69 ± 13.34	0.1765
NDS	125 (71.83)	118 (73.3)	7 (53.8)	0.5229
NNDS	49 (28.17)	43 (26.7)	6 (46.2)	0.2904
Fumador	72 (41.4)	67(41.6)	5 (38.4)	1
Años de seguimiento	7.61 ± 5.59	7.37 ± 5.49	10.98 ± 5.93	0.6278
Relación VIH-cáncer (años)	4.0092 ± 5.71	3.76 ± 5.56	6.99 ± 6.94	0.2242
Relación TARV-Cáncer (años)	3.93 ± 7.19	2.82 ± 5.17	4.71 ± 7.13	0.0751
Nadir de T CD4+ (Cel/mm ³) ^{b, c}	156 (277)	152 (211)	246 (274)	0.1041
Carga viral indetectable ^{d, e}	125 (71.8)	117 (72.6)	8 (61.5)	0.5283
Empleo de TARV previo a cáncer	130(74.7)	117 (72.6)	13 (100)	0.04
2 o más esquemas TARV	89 (51.1)	78 (48.4)	11 (84.6)	0.0182
Grupo de riesgo (transmisión)				
HSH	140 (80.4)	138 (85.7)	0	<0.0001
Heterosexual	29 (16.6)	18 (11.2)	13 (100)	<0.0001
Bisexual	2 (1.3)	2 (1.2)	0	1
Otro ^f	3 (1.7)	3 (1.9)	0	1
Fallecidos	13 (7.5)	13 (8.07)	0	
Segunda neoplasia	23 (13.14)	20 (12.7)	2 (15.4)	0.6709

NDS, neoplasias definitivas de SIDA; NNDS, neoplasias no definitivas de SIDA; TARV, Tratamiento antirretroviral; HSH,

Hombres que tienen sexo con otros hombres

^a Media \pm desviación estándar (SD)

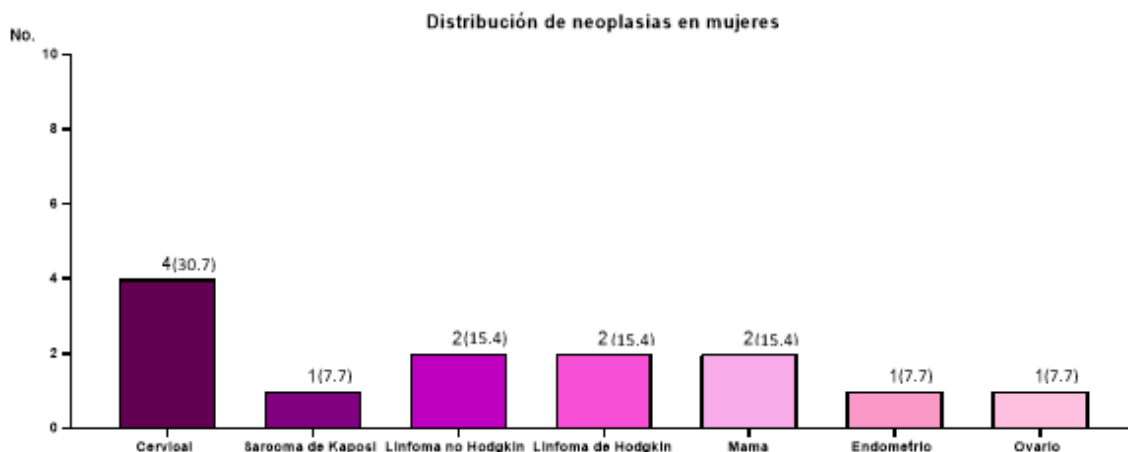
^b Mediana (Rango Inter cuartil)

^c Un paciente sin recuento de células T CD4

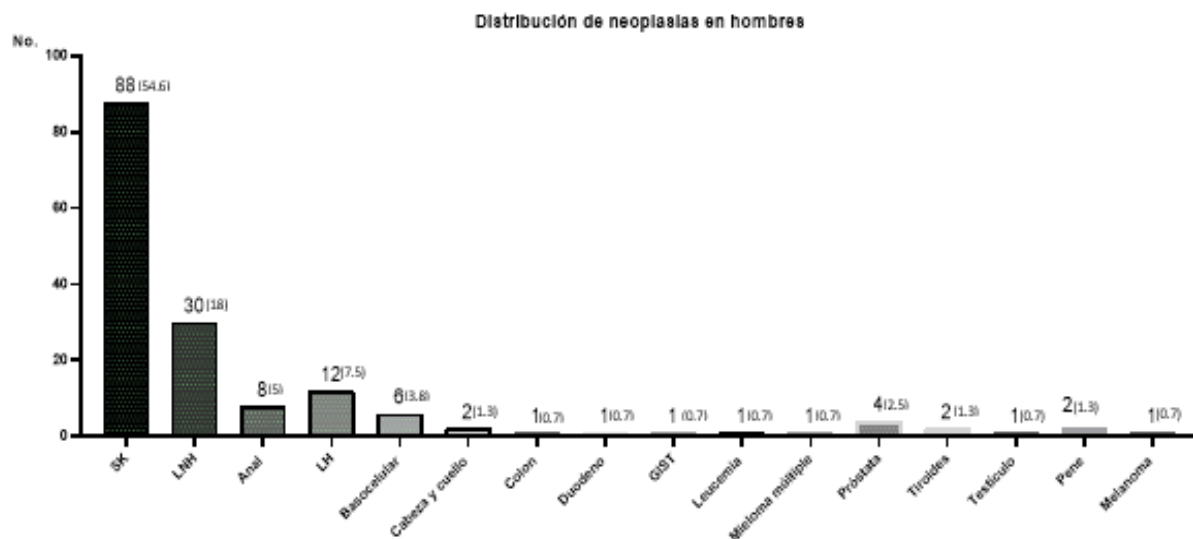
^d Previo al diagnóstico de cáncer

^e Un paciente sin carga viral

^f Usuarios de drogas vía parenteral

Figura 17: Distribución de las neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) en mujeres

En la figura 7 se muestra una gráfica de barras con la distribución de las neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) entre mujeres (n=13) identificadas en la población y periodo estudiado (pacientes activos hasta el 31.12.16) expresado en n (%). Las NDS en mujeres fueron 7 (53.8) y para NNDS 6 (46.2).

Figura 8: Distribución de las neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) en hombres

En la figura 8 se observa una gráfica de barras con la distribución de las neoplasias definitorias (NDS) y no definitorias de SIDA (NNDS) entre hombres (n=161), identificadas en la población y periodo de estudio (pacientes activos hasta el 31.12.16) expresado en n (%). Las NDS en hombres fueron 118 (73.3) y las NNDS 43 (26.7)

Discusión:

En el presente estudio se describieron las características de las neoplasias definitorias y no definitorias de SIDA (NDS y NNDS), de pacientes activos en la consulta externa de inmunología de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

La relación entre neoplasias y VIH se encuentra bien establecida (2,4,13-20). Con la llegada del TARV y el descenso de las enfermedades definitorias de SIDA, se han convertido en una de las principales causas de morbi-mortalidad (15,33,27). En el presente estudio el diagnóstico de cáncer se presentó en los primeros dos años del diagnóstico de VIH para las neoplasias definitorias de SIDA (NDS) y a los 8 años en neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS), similar a lo reportado en otros estudios (6). El diagnóstico de cáncer se reportó a los 8 y 9 años de seguimiento para las NDS y NNDS respectivamente, seguimiento mayor comparado con la media de 4 años para NNDS reportada por Mocroft y cols (15). En cuanto al diagnóstico de cáncer posterior al inicio de TARV, en el estudio de Meijide et. Al. se reportó a los 3 años para NDS y 6 años para NNDS (6), en el D:A:D fue de 3.9 y 4.5 años para NDS Y NNDS (53). En nuestro estudio se reportó dentro del primer año de inicio de TARV para NDS y a los seis años para NNDS.

La edad media de presentación para NDS fue de 44 años, esta fue similar para cada tipo de neoplasia definitoria de SIDA (43-46 años), comparado con otras cohortes (38 años) encontramos la presencia de NDS ligeramente a mayor edad (6,36). Para NNDS fue de 50 años, aunque fue variable para cada tipo de cáncer desde los 34 años en pacientes con cáncer de tiroides hasta los 64 años en pacientes con cáncer de próstata y de cabeza y cuello. Es importante señalar que al igual que en múltiples cohortes, en nuestro estudio, la edad mayor a 40 años y mayor tiempo de infección se mostraron como factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias no definitorias de SIDA (4,13,28,29). Incluso existen reportes donde la edad mayor a 40 años incrementa el riesgo hasta 12 veces para el desarrollo de NNDS en pacientes que viven con infección por VIH (29, 62). El diagnóstico de las NNDS en este estudio ocurrió a menor edad comparada con la población general quienes tienen una media de diagnóstico de cáncer a los 58.9 años (28).

Se analizó solamente el tabaquismo como variable conductual relacionada a neoplasias, sólo se tomó el antecedente de tabaquismo y todos aquellos con antecedente positivo, se catalogaron en la variable de fumador, no se tomó en cuenta el tabaquismo suspendido. El porcentaje de fumadores en NDS fue de 43.2% y en NNDS de 34.7%. La presencia de tabaquismo en pacientes con VIH es variable en distintos estudios, en algunas cohortes se ha reportado una prevalencia entre el 50-70% de fumadores en pacientes con VIH (6,13,64). Si bien en este estudio el porcentaje de fumadores en pacientes con infección por VIH es menor a lo reportado en la literatura internacional e incluso menor

a lo reportado en nuestro país por Cornejo-Juárez y cols. en 2018 con un 52.5% (26). Aun así, la prevalencia de tabaquismo en nuestro estudio fue 2 veces mayor comparada con la población general (20% en México) de acuerdo con datos de ENSANUT (65). Prevalencia acorde a lo reportado por la CDC en estados Unidos donde el tabaquismo en pacientes con VIH es de 2 a 3 veces mayor comparada con la población general (4,37,51,52,58,66). La asociación del tabaquismo con algunos tipos de NDS y NNDS cómo el caso del cáncer de pulmón y aquellos asociados a VPH (cervix, anal, cabeza y cuello) se encuentra bien establecida en donde se ha encontrado una prevalencia de tabaquismo hasta del 100% [4,35]. Entre los pacientes con cáncer de cervix (ICC) en nuestro estudio, se encontró un antecedente de consumo de tabaco en el 100%, para cáncer anal fue del 75%, para cabeza y cuello también fue del 100% y finalmente para cáncer de pene fue del 50%.

Entre otros factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias en pacientes con VIH se encuentra la coinfección con virus oncogénicos (7). En este estudio se investigó la prevalencia de coinfección por VHB/VHC. De los 174 pacientes incluidos en nuestro estudio, un 17% se encontraron coinfectados (8% para VHB y 9% para VHC). Prevalencia mayor a la documentada en población general en México (VHB 3.3% y VHC 6%) [67]. E incluso mayor a la reportada en una cohorte de pacientes con VIH y NNDS en México (VHB 3.8% y VHC 5%) [26]. En la población con VIH en todo el mundo se ha llegado a reportar una prevalencia mucho mayor de coinfección en pacientes con VIH sobre VHB hasta 10% y VHC hasta 33% (68).

Las neoplasias definitivas de SIDA (NDS) se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con inmunosupresión, con un Nadir de T CD4+ (<200 Cel./mm³), con una mediana de 59 cel./mL³. La inmunosupresión grave (<100 cel./mm³) es el principal factor de riesgo involucrado en LNH y el SK (4,13), al analizar las características de SK y LNH por separado encontramos una mediana de células T CD4+ de 116 cel./mm³ y 170 cel./mm³ respectivamente. Esta asociación parece no afectar a pacientes con cáncer cervical quienes presentaron una mediana de células T CD4+ de 322 cel./mL³ en este estudio, hallazgos similares a los encontrados por Clifford y cols en la cohorte suiza en 2015 (4).

Existe evidencia que sugiere correlación entre neoplasias no definitivas de SIDA (NNDS) con el conteo de células T CD4+ sin embargo aún es controversial excepto para el cáncer anal (35). Para el cáncer anal un conteo <200 cel./mm³ con inmunosupresión prolongada (>2 años) presenta un aumento del índice de incidencia relativa (SIR) para este tipo de cáncer en pacientes con VIH [35]. Mientras que el SIR en el linfoma de hodgkin (LH) incrementa al mejorar el conteo de células T CD4+ [8,34]. En este estudio la mayoría de los pacientes con NNDS presentaron un conteo mayor de 200 cel./mm³, excepto en cáncer anal con mediana de 122.5 cel./mm³ lo que apoya a la evidencia antes presentada. Aunque la evidencia apoya la relación con el aumento de linfocitos T CD4+ y el linfoma de Hodgkin en nuestro estudio los pacientes con LH presentaron una mediana de 168 cel./mm³ al

igual que los pacientes en el estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en México en 2018 quienes presentaron medianas de células T CD4 + a 200 cel./mm³(26). Cabe señalar que en los pacientes con cáncer de pene se presentó una mediana de 89.5 cel./mm³ sin embargo, sólo se encontró esta neoplasia en 2 pacientes y en uno de ellos se presentó como segunda neoplasia, siendo la primera el sarcoma de Kaposi, por lo que no podemos concluir que un conteo menor a 200 cel./mm³ al nadir representa un factor de riesgo para desarrollo de cáncer de pene.

En el presente estudio no se estudió el aumento de las células T CD4+ en pacientes con TARV, ni se estudió la medición de estas previo al diagnóstico de cáncer.

Respecto a empleo de TARV se encontró un porcentaje similar entre NDS y NNDS de 74.4 y 76%, con mayor porcentaje de empleo de TARV previo al diagnóstico de cáncer en pacientes con NDS comparado con otros estudios (30-47%) [6,53]. El empleo de TARV en NNDS fue similar a otros estudios (70-73%) [6,26,53]. La presencia de carga viral indetectable previo a diagnóstico de cáncer fue del 71.2 y 73.5% para NDS y NNDS respectivamente, con un porcentaje mayor al de otras cohortes con 22% para NDS y 55-65% para NNDS (6,26,30). Se presentó un porcentaje mayor de pacientes con empleo de 2 o más TARV en el grupo de las NNDS (61.2% vs el 47.20%) comparado con el grupo de las NDS, esta diferencia puede estar relacionada con el mayor tiempo de seguimiento y mayor tiempo de exposición a TARV en este grupo de pacientes. Entre las NDS sólo el cáncer cervical invasivo (ICC) no parece estar influenciado por el uso de TARV ya que el aumento de células T CD4+ no parece disminuir su incidencia (35). El 100% de los pacientes con ICC contaban con TARV previo al diagnóstico. El uso de TARV ocasiona un impacto en la disminución del sarcoma de Kaposi (KS) [35]. En este estudio el empleo de TARV previo al diagnóstico de KS fue del 65%. Sin embargo, pese a que el uso de TARV se asocia en general a una disminución en la incidencia de neoplasias definatorias de SIDA y enfermedades definatorias de SIDA, pacientes con LNH e infección por VIH presentaron un SIR más alto en usuarios de TARV que en aquellos sin tratamiento (4). En nuestro estudio esta relación podría explicar el 96.8% de pacientes que contaban con TARV previo al diagnóstico de LNH, además que se ha asociado a aumento en el SIR para linfoma de Burkitt.

Entre las neoplasias no definatorias de SIDA, sólo el Linfoma de Hodgkin (LH) fue más común en pacientes con infección por VIH asociado a TARV [4]. En este estudio entre los pacientes con LH se presentó 71.4% con empleo de TARV previo al diagnóstico de cáncer, con excepción de pacientes con cáncer de tiroides y cabeza y cuello, al observar las características individuales de las NNDS, la mayoría de las NNDS más frecuentes contaban con empleo de TARV en un 100%, con porcentajes de carga viral indetectable mayores al 75%. No es posible establecer en este estudio una relación directa entre el tratamiento antirretroviral con el desarrollo de NNDS, en algunos artículos se sugiere que el estímulo crónico sobre la respuesta inmune pudiera relacionar directamente al uso de TARV con NNDS. Sin embargo, no consideran que el aumento de la sobrevida debida a la reducción de

mortalidad por la disminución de enfermedades relacionadas a SIDA podría ser la causa del incremento en la incidencia de NNDS en pacientes expuestos a TARV además de no tomar en cuenta al resto de factores de riesgo involucrados de forma individual para cada tipo de NNDS [26,30].

Respecto a la relación entre neoplasias grupo de riesgo para transmisión del VIH, como en múltiples cohortes (6,8,26,35) se encontró se encontró mayor riesgo en hombres que tienen sexo con hombres [HSH] para cáncer anal y sarcoma de Kaposi (SK) con un 100% y 81% respectivamente, así mismo un 2.25% de pacientes con SK fueron hombres que tienen sexo con hombres y mujeres (HSHM) los cuales también tienen SIR incrementado para SK, la prevalencia para UDVP en este estudio fue mucho menor (2.25%) comparado con un porcentaje del 40 al 65% en otras cohortes (6). Si bien estos resultados podrían explicarse por el modo de transmisión de virus oncogénicos como VHH-8 y VPH, este último con prevalencia del 37% en pacientes HSH vs el 12% en heterosexuales (59).

En el Linfoma no Hodgkin se encontró una mediana de células T CD4+ <200 cel./mm³, no se puede demostrar en este tipo de estudio la reconstitución inmune como factor de riesgo para LNH ya que no se realizó medición de células T CD4+ previo a diagnóstico de cáncer ni se tomaron en cuenta conteo de células T CD4+ posteriores al inicio de TARV, algunas series sitúan al linfoma de Burkitt como el segundo trastorno linfoproliferativo más común en VIH reemplazando al linfoma primario de sistema nervioso central [23,24]. Nosotros encontramos al linfoma difuso de células grandes B difuso (46.8%), seguido del plasmablastico (18.75%) y al linfoma de Burkitt (12.5%) como los más frecuentes. Efectivamente el linfoma primario de cavidades y del sistema nervioso central se encontraron solamente en el 3.125% de los pacientes. El trabajo realizado por Eltom a principios del 2000 en dónde se estudió la incidencia de KS y LNH en pacientes VIH+ en el área de San Francisco evidenció la disminución de la incidencia de estas dos entidades (linfoma primario sistema nervioso central y primario de cavidades) antes consideradas como los trastornos linfoproliferativos más comunes en pacientes con VIH con un aumento en la incidencia de linfoma de Burkitt y linfoma de células B grandes difusas de grado intermedio o mayor en esta población (19).

Al igual que en otras cohortes el Linfoma de Hodgkin (LH) fue la NNDS más frecuente (28%) La celularidad mixta (CM) es el tipo histológico más frecuente, sin embargo, la frecuencia de la esclerosis nodular (EN) y clásica sin un subtipo específico van en aumento (20,68). Nosotros encontramos a la variedad clásica sin subtipo específico como la más frecuente (35.71%), seguido de celularidad mixta y esclerosis nodular ambos con un (28.57%). Nuestros resultados muestran gran similitud con los resultados obtenidos por el estudio publicado por Nguyen en 2010 que incluyó 848 pacientes con VIH y LH, en dónde el LH clásico no especificado fue el tipo histológico más frecuente con un 38%, seguido de celularidad mixta y esclerosis nodular ambos con un 30% (68).

El cáncer anal en múltiples cohortes representa a una de las NNDS más frecuentes, el riesgo es variable ya que se ha demostrado su relación con la inmunosupresión ($<200 \text{ cel./mm}^3$) donde puede ser de 25 a 50 veces más frecuente, siendo como ya se mencionó anteriormente los pacientes HSH más vulnerables (35). Nosotros encontramos que el cáncer anal representó al 16% del total de las NNDS, con una media de edad similar a la reportada en otras cohortes (41 años) a edad más joven que la población general 59 años (28). La mayoría con más de 2 esquemas de TARV (75%) y el 100% HSH.

En cuanto a la prontitud del diagnóstico al igual que en cáncer cervical con un 75% de pacientes detectados en estadio IA y para cáncer anal 87.5% en Tis lo que refleja la prontitud y cobertura de tamizajes oncológicos realizados durante el seguimiento de los pacientes, característica que también se vio reflejada en los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Aunque el cáncer de pulmón se ha reportado como una de las NNDS más frecuentes en pacientes con VIH (SIR 1.78) y hasta 6 veces más respecto a la población general, en nuestro estudio no se encontró ningún caso con cáncer de pulmón. Pese al gran porcentaje de coinfección por VHB y VHC, no se encontraron casos de carcinoma hepatocelular. Estos resultados podrían deberse al tipo de población estudiada (9-12,16).

Se documentaron 7 casos de cáncer primario de piel (6 de cáncer basocelular y 1 de melanoma). recientemente se ha documentado un aumento en la incidencia de estas neoplasias en pacientes con VIH, en la cohorte descrita por Burgi en 2005 con 4144 pacientes, hasta un 32% de las NNDS correspondieron a cáncer basocelular y un 6.8% a melanoma (29). En México representaron un total del 5% de las NNDS (26). En nuestro estudio representaron el 14% de las NNDS.

El cáncer de próstata también ha tomado protagonismo entre las NNDS, varias cohortes lo han encontrado presente hasta en un 5% de todas las NNDS (29). Nosotros reportamos un 8% del total de las NNDS.

El cáncer de mama pese a ser uno de los tumores malignos más comunes en la población general, siendo en México la segunda causa de mortalidad, en nuestro estudio solamente representó un 4% de las NNDS.

No existen muchas cohortes o estudios que muestren énfasis en pacientes con desarrollo de dos o más neoplasias, en el realizado por meijide y cols en 2013, el 3.2% presentó una segunda neoplasia durante el seguimiento, con un total de 4 pacientes, el 50% con desarrollo de SK posterior a LNH, 1 paciente con SK que desarrolló LNH y uno con ca de próstata y pulmón (6). Nosotros encontramos 8.8% para las NDS y 24% para NNDS la asociación más común fue de SK y cáncer anal con un

16.6% y SK y LNH también con un 16.6%, en cuanto a sus características, se encontró un gran porcentaje de fumadores (63.3%), con inmunosupresión grave, con una mediana de células T CD4 (nadir) de 152, un pequeño porcentaje (18.8%) con empleo de TARV previo al diagnóstico de cáncer, con un 54% de falla a primer esquema y uso de dos esquemas o más durante el seguimiento, 36% coinfectados por VHB y VHC.

Entre las diferentes limitaciones de este trabajo, la principal se basa en su naturaleza retrospectiva ya que puede haber sesgos de selección e información y dónde se pudieron ver afectados algunos de los resultados y conclusiones emitidas. Se incluyeron pacientes de un solo centro de referencia dónde algunas neoplasias pudieran ser referidas de un segundo nivel a otros centros de tercer nivel que cuentan con mayor experiencia en ciertos tipos de neoplasias además de incluir solamente a la población activa durante el periodo de estudio establecido. Como fortalezas, se trata de una cohorte de pacientes con seguimiento a largo plazo y bien definida y es el primer estudio en México que compara las características entre ambos grupos de neoplasias (NDS Y NNDS) lo que podría llevar a generar nuevas hipótesis con los resultados presentados.

Conclusiones

Las neoplasias son una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes con VIH. El sarcoma de Kaposi continúa siendo la principal neoplasia definitoria de SIDA encontrada mientras que el LNH continúa siendo la principal neoplasia no definitoria de SIDA. Se observa un aumento de neoplasias no definitorias que antes no se consideraban como las más frecuentes (cáncer primario de piel y próstata). Así como aparición a edades más tempranas. El cáncer cérvico uterino parece no verse afectado por el conteo de células T CD4+ al contrario del cáncer anal dónde si parece ser un factor de riesgo a considerar. El hecho de que estas neoplasias se encontraran en estadios tempranos habla acerca del trabajo llevado a cabo en materia de prevención al contar con adecuada cobertura en tamizajes. Se debe continuar con el énfasis hacia el tamizaje oncológico en pacientes con VIH, así como la prevención de factores modificables como el tabaquismo, consumo de alcohol, coinfecciones y vacunación. Finalmente, la detección y manejo de estos pacientes requiere una intervención multidisciplinaria.

Referencias

1. Global AIDS monitoring 2018: indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on HIV and AIDS. Geneva: UNAIDS;2018 (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017-Global-AIDS-Monitoring_en.pdf)
2. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, Bhatia K, Uldrick TS, Yarchoan R, Goedert JJ (2011) Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103:753–762.
3. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignan disorders. *Lancet*. 1998;351(9119):1833–1839.
4. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(6):425–432.
5. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370:59–67
6. Meijide, Héctor, Mena, Alvaro, Pernas, Berta, Castro, Ángeles, López, Soledad, Vázquez, Pilar, Bello, Laura, Baliñas, Josefa, Rodríguez-Martínez, Guillermo, & Pedreira, José D. (2013). Neoplasias en pacientes con infección por VIH: Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010. *Revista chilena de infectología*, 30(2), 156-161.
7. Ji Y., Lu H. (2017) Malignancies in HIV-Infected and AIDS Patients. In: Cai Q., Yuan Z., Lan K. (eds) *Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology*. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1018. Springer, Singapore
8. Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antirretroviral therapy (review). *Oncol Rep*. 2007;17:1121-
9. Noël, Nicolas; Gominet, Marie; Meyer, Laurence, et al. Cardiovascular events in the French ANRS HIV controller cohort *AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: May 27, 2019*
10. Anouk Kesselring, Luuk Gras, Colette Smit, et. Al. Immunodeficiency as a Risk Factor for Non–AIDS-Defining Malignancies in HIV-1–Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 12, 15 June 2011; 1458–1465
11. Cobucci RN, Lima PH, de Souza PC, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: A systematic review. *Journal of infection and public health*. 2015;8:1–10.
12. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(No. RR-17).
13. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, for the AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of Cancer With AIDS-Related Immunosuppression in Adults. *JAMA*. 2001;285(13):1736–1745.

14. M. Herida, M. Mary-Krause R. Kapahn, J. Cadranell, L. Poizol-Martin, CH. Radaud. Incidence of non-AIDS defining cancers before and during highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients *J clin oncol*, 21 (2003), pp. 3447-3453.
15. Mocroft, Amanda & Ledergerber, Bruno & Katlama, Christine & Kirk, Ole & Reiss, Peter & Monforte, Antonella & Knysz, B & Dietrich, Manfred & N Phillips, A & Lundgren, Jens. (2003). Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Lancet*. 362. 22-9. 10.1016/S0140-6736(03)13802-0.
16. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med*. 2008;148:728–736. doi: 10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005.
17. Maso, L.D., Polesel, J., Serraino, D., Lise, M., Piselli, P., Falcini, F., Russo, A.G., Intrieri, T., Vercelli, M., Zambon, P., Tagliabue, G., Zanetti, R.A., Federico, M., Limina, R.M., Mangone, L., Lisi, V.D., Stracci, F., Ferretti, S., Piffer, S., Budroni, M.A., Donato, A., Giacomini, A.J., Bellú, F., Fusco, M.A., Madeddu, A., Vitarelli, S., Tessandori, R., Tumino, R., Suligo, B., & Franceschi, S. (2009). Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *British Journal of Cancer*, 100, 840 - 847.
18. Raffetti E, Albini L, Gotti D, Segala D, Maggiolo F, di Filippo E, Saracino A, Ladisa N, Lapadula G, Fornabaio C, Castelnuovo F, Casari S, Fabbiani M, Pierotti P, Donato F, Quiros-Roldan E (2015) Cancer incidence and mortality for all causes in HIV-infected patients over a quarter century: a multicentre cohort study. *BMC Public Health* 15:235.
19. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ (2002) Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 94:1204–1210.
20. Sissolak, Gerhard et al. (2010) Human immunodeficiency and Hodgkin lymphoma Transfusion and Apheresis Science, Volume 42, Issue 2, 131 – 139
21. Davis AT, Chakraborty H, Flowers K, Mosunjac MV. (2001) Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): A correlation with HIV viral load and CD4 count. *Gynecol Oncol*.80:350-4.
22. Leitao Jr MM, White P, Cracchiolo B.(2008) Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*.112:2683-9.
23. Geng, L., & Wang, X. (2015). Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: experimental and clinical developments. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9), 14656–14671.
24. Ambinder R (2001) Epstein–Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting. *Eur J Cancer* 37:1209–1216.
25. Galli L, Spagnuolo V, Salpietro S, Gianotti N, Cossarini F, Lazzarin A, Castagna A. (2012) Mortality of HIV-infected patients with or without cancer: comparison with the general population in Italy. *Antivir Ther*.17(3):447-58. doi: 10.3851/IMP1984. Epub 2011 Nov 18.

26. Cornejo-Juárez, P., Cavildo-Jerónimo, D., & Volkow-Fernández, P. (2018). Non-AIDS defining cancer (NADC) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico. *AIDS research and therapy*, 15(1), 16. doi:10.1186/s12981-018-0202-2.
27. Nagata, N., Nishijima, T., Niikura, R., Yokoyama, T., Matsushita, Y., Watanabe, K., ... Gatanaga, H. (2018). Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. *BMC cancer*, 18(1), 1066. doi:10.1186/s12885-018-4963-8.
28. Althoff, K. N., McGinnis, K. A., Wyatt, C. M., Freiberg, M. S., Gilbert, C., Oursler, K. K., ... Veterans Aging Cohort Study (VACS) (2015). Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(4), 627–638.
29. Burgi, A. , Brodine, S. , Wegner, S. , Milazzo, M. , Wallace, M. R., Spooner, K. , Blazes, D. L., Agan, B. K., Armstrong, A. , Fraser, S. and Crum, N. F. (2005), Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*, 104: 1505-1511.
30. Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, Reiss P, Ledergerber B, Gatell J, Monforte AA, Phillips A, Lundgren JD, Kirk O (2012) Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS* 26:315–323.
31. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, Paredes R, Bakowska E, Engsig FN, Phillips A (2013) Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 27:973–979
32. Shrestha S, Johnson DC, Porter DC, Reid E, Palchinsky J, Napravnik S, et al. Short communication. Lack of occult HIV infection among Non-AIDSDefining Cancer patients in three academic oncology clinics in the United States. *AIDS Res Human Retrovirus*. 2013;29:887–91.
33. Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A (2014) Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 28:453–465
34. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier A-M, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Grabar S (2012) Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 30:4360–4366.
35. Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U (2010) Hodgkin's disease in patients with HIV infection. *Adv Hematol* 2011
36. Silverberg, M.J., Neuhaus, J.A., Bower, M., Gey, D., Hatzakis, A., Henry, K.T., Hidalgo, J.M., Lourtou, L.D., Neaton, J.D., Tambussi, G., & Abrams, D.I. (2007). Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*, 21 14, 1957-63.
37. Park, L. S., Hernández-Ramírez, R. U., Silverberg, M. J., Crothers, K., & Dubrow, R. (2016). Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS (London, England)*, 30(2), 273–291.

38. de Martel, C., Shiels, M. S., Franceschi, S., Simard, E. P., Vignat, J., Hall, H. I., ... Plummer, M. (2015). Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS (London, England)*, 29(16), 2173–2181.
39. McLaughlin-Drubin ME, Munger K (2008) Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Basis Dis* 1782:127–150.
40. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA (2005) MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 435:834–838.
41. Pfeffer S, Voinnet O (2006) Viruses, microRNAs and cancer. *Oncogene* 25:6211–6219.
42. Romani B, Engelbrecht S, Glashoff RH (2010) Functions of tat: the versatile protein of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 91:1–12.
43. Dolcetti R, Giagulli C, He W, Selleri M, Caccuri F, Eyzaguirre LM, Mazzuca P, Corbellini S, Campilongo F, Marsico S, Giombini E, Muraro E, Rozera G, De Paoli P, Carbone A, Capobianchi MR, Ippolito G, Fiorentini S, Blattner WA, Lu W, Gallo RC, Caruso A (2015) Role of HIV-1 matrix protein p17 variants in lymphoma pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:14331–14336.
44. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 : 1823 – 30.
45. Robin A. Weiss, Viruses, cancer and aids, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Volume 26, Issue 3-4, December 1999, Pages 227–232.
46. Centro Nacional para la prevención y control del VIH y SIDA, (2019) Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México, Registro de casos de VIH Y SIDA (2019). <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia/-registro-nacional-de-casos-de-SIDA>
47. MOHAR, Alejandro et al. SIDA y neoplasias en México. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 37, n. 6, p. 533-538, nov. 1995.
48. Bonnet F, Lewden C, May, T, Heripret L, Jouglu E, et. Al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the Era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 2004 jul 15, 101(2) 317-324.
49. Vandentorren S, Mercie´ P, Marimoutou C, et al. Trends in causes of death in the Aquitaine cohort of HIV-infected patients, 1995-1997. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:7–10.
50. Stein M, O’Sullivan P, Wachtel T, et al. Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1992;93:387–390.
51. Michael J. Silverberg, Donald I. Abrams. AIDS defining and non defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curro pin Oncol.* 2007.19:446-451
52. Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, et al. Cancer risk among participants in the Women’s Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:978–985.
53. Monforte AD, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: results from the D:A:D Study. In: 14th

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, CA, 25–28 February 2007. Abstract 84.

54. Grulich AE, Li Y, McDonald AM, et al. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:629–633.
55. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. BMJ* 1999; 319:23–24.
56. Baker J, Peng G, Rapkin J, et al. HIV-related immune suppression after ART predicts risk of nonopportunistic diseases: results from the FIRST Study. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, CA, 25–28 February 2007. Abstract 37.
57. Mitsuyasu RT. Non AIDS defining malignancies in HIV [Top HIV Med.](#) 2008 Oct-Nov;16(4):117-21.
58. Spagnuolo V, Galli L, Salpietro S, Gianotti N. Ten-year survival among HIV-1-infected subjects with AIDS or non-AIDS-defining malignancies. [Int J Cancer.](#) 2012 Jun 15;130(12):2990-6. doi: 10.1002/ijc.26332. Epub 2011 Aug 30.
59. Sudenga SL, Nyitray AG, Torres BN, Silva R, Villa L, Lazcano-Ponce E, Abrahamsen M, Baggio ML, Salmeron J, Quiterio M, Giuliano AR, Comparison of anal HPV natural history among men by country of residence: Brazil, Mexico, and the United States, *Journal of Infection* (2017).
60. Fink, V. I., Jenkins, C. A., Castilho, J. L., Person, A. K., Shepherd, B. E., Grinsztejn, B., ... CCASAnet (2018). Survival after cancer diagnosis in a cohort of HIV-positive individuals in Latin America. *Infectious agents and cancer*, 13, 16.
61. Álvarez Aldana, Adalucy, Sepúlveda Arias, Juan Carlos, & Siller López, Fernando. (2012). CARCINOGENESIS INDUCIDA POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. *Investigaciones Andina*, 14(24), 438-456. Retrieved July 08, 2019.
62. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1228–35.
63. C. Jericó, H. Knobel, M L. Sorli, M. Montero, A. Guelar, J. Pedro-Botet, Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev, Clin, Esp.* 2006;11:556-559.
64. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking among HIV positive New Yorkers: Prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS and Behavior.* 2008 [Epub ahead of print].
65. Encuesta nacional de salud y Nutrición 2016 <https://www.ensanut.insp.mx>
66. Centers for disease control and prevention 2018 <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/index.html>
67. Panduro A, Escobedo Meléndez G, Fierro NA, Ruiz-Madrigal B, Zepeda-Carrillo EA, Román S. Epidemiology of viral hepatitis in México. *Salud Pública Méx* 2011; 53 suppl 1;S37-45.
68. Nguyen ML, Farrell KJ, Gunthel CJ. Non-AIDS-defining malignancies in patients with HIV in the HAART era. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:46.