

Alexia Fernández Ruiz

Descripción de las características
epidemiológicas y clínicas y
evaluación del pronóstico de una
cohorte de pacientes con
diagnóstico de neoplasia maligna
e infección VIH y comparación con
la población de referencia

Director/es

Crusells Canales, María José
Lambea Sorrosal, Julio José

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS Y EVALUACIÓN
DEL PRONÓSTICO DE UNA COHORTE DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA
MALIGNA E INFECCIÓN VIH Y COMPARACIÓN
CON LA POBLACIÓN DE REFERENCIA

Autor

Alexia Fernández Ruiz

Director/es

Crusells Canales, María José
Lambea Sorrosal, Julio José

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS Y EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA MALIGNA E INFECCIÓN VIH Y COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL DE REFERENCIA.

Autor

Alexia Fernández Ruiz

Director/es

Dra. María José Crusells Canales
Dr. Julio José Lambea Sorrosal

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA
2020

A Antía, Carlos y Myriam

Doña María José Crusells Canales y Don Julio José Lambea Sorrosal

Certifican que la tesis doctoral titulada:

“Descripción de las características epidemiológicas y clínicas y evaluación del pronóstico de una cohorte de pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna e infección VIH y comparación con la población general de referencia”

realizada por Doña Alexia Fernández Ruiz para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada en el departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría bajo nuestra dirección, que reúne la suficiente materia original e inédita para ser considerada como tesis doctoral y que cumple los requisitos exigidos por esta Facultad, de acuerdo con la normativa vigente.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide la siguiente certificación en Zaragoza a día 30 de Julio de 2020.

Firmado

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis directores de tesis María José Crusells y Julio Lambea, por ayudarme y guiarme en este proyecto durante los últimos años, siempre dispuestos a compartir vuestros conocimientos.

A mis compañeros de formación Patricia, Ana, Alberto, Lucía y Andrés, porque ha sido un placer aprender juntos.

A mis padres Miguel y Rosa María por vuestro apoyo incondicional, esfuerzo y sacrificio, porque sin vosotros nunca hubiera llegado a la meta.

A Myriam, por toda una vida ayudándome a escribir mis páginas en blanco y por ser un ejemplo a seguir de inteligencia, trabajo y constancia.

Por supuesto, a Carlos y Antía, por elegirme para completar el círculo, compartir su vida, su compañía diaria, confianza, alegría y cariño.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1 EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR VIH EN ESPAÑA.....	17
1.1.1. Nuevos diagnósticos de VIH.....	18
1.1.2. Registro nacional de casos de sida.....	25
1.2. EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DEL CÁNCER.....	28
1.2.1. Incidencia.....	28
1.2.2. Prevalencia.....	37
1.2.3. Mortalidad.....	39
1.2.4. Supervivencia.....	50
1.2.5. Casos de cáncer atribuidos a causas específicas: obesidad, radiación ultravioleta e infecciones.....	52
1.3. CÁNCER EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH.....	59
1.3.1. Situación actua.....	59
1.3.2. TDS: Epidemiología, screening y recomendaciones terapéuticas.....	65
1.3.2.1. Sarcoma de kapos.....	65
1.3.2.2. Linfoma no Hodgkin.....	68
1.3.2.3. Carcinoma de cérvix.....	71
1.3.3. TNDS: Epidemiología, screening y recomendaciones terapéutica.....	73
1.3.3.1. Cáncer de pulmón.....	74
1.3.3.2. Cáncer de canal anal.....	77
1.3.3.3. Linfoma de Hodgkin.....	82
1.3.3.4. Hepatocarcinoma.....	85
1.3.3.5. Carcinoma de mama.....	89
1.3.3.6. Neoplasias gastrointestinales.....	90
1.3.3.7. Neoplasias pancreáticas.....	91
1.3.3.8. Otros.....	93
1.4. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL VIH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.....	94
1.4.1. Screening VIH.....	94
1.4.2. Tratamiento VIH.....	95
1.4.3. Profilaxis de infecciones oportunistas.....	97

1.5.	RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN PIV.....	99
1.5.1.	Interacciones: TAR y tratamiento oncológico.....	99
1.5.2.	Inmunoterapia.....	104
1.5.3.	Radioterapia.....	111
1.5.4.	Cirugía.....	112
1.5.5.	Tratamiento de soporte.....	113
1.5.6.	Técnicas de imagen.....	114
1.6.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	115
1.7.	HIPÓTESIS.....	116
1.8.	OBJETIVOS.....	117
2.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	118
2.1.	POBLACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO.....	119
2.2.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	120
2.3.	VARIABLES A ESTUDIO.....	121
2.3.1.	Variables epidemiológicas y clínicas.....	121
2.3.2.	Variables relacionadas con la infección VIH.....	121
2.3.3.	Variables relacionadas con la neoplasia.....	122
2.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	124
2.5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS, FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES.....	126
2.5.1.	Consideraciones éticas.....	126
2.5.2.	Financiación.....	126
2.5.3.	Conflicto de intereses.....	126
3.	RESULTADOS.....	127
3.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIADO.....	128
3.1.1.	Características epidemiológicas y clínicas.....	128
3.1.2.	Características relacionadas con la infección VIH.....	130
3.1.3.	Características relacionadas con la neoplasia.....	132
3.2.	ANÁLISIS BIVARIADO.....	136
3.3.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	140
3.3.1.	Supervivencia desde el diagnóstico de infección por VIH.....	140
3.3.2.	Supervivencia desde el diagnóstico de neoplasia maligna.....	142
3.4.	TASAS DE MORTALIDAD.....	146

4.	DISCUSIÓN.....	148
4.1.	DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA. DEBILIDADES Y FORTALEZAS.....	149
4.2.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	150
4.2.1.	Análisis descriptivo univariado y bivariado.....	150
4.2.2.	Análisis de supervivencia y tasas de mortalidad.....	156
5.	CONCLUSIONES.....	158
6.	BIBLIOGRAFIA.....	160
7.	ANEXO.....	175

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH: número de casos y tasas por 100.000 habitantes. España, 2003-2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	18
Tabla 2. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH. Número de casos, porcentaje y tasas por sexo, edad y modo de transmisión. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación...	19
Tabla 3. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).....	30
Tabla 4. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020, según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) (ambos sexos).....	30
Tabla 5. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).....	31
Tabla 6. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en mujeres en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).....	32
Tabla 7. Defunciones según las causas de muerte por tumores más frecuentes (causas con peso relativo superior al 1,4%). Año 2018.....	40
Tabla 8. Tasas brutas y estandarizadas de mortalidad por tumores, por Comunidades y Ciudades Autónomas de residencia. Año 2018. Tasas por 100.000 habitantes.....	40
Tabla 9. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, ambos sexos, por edad.....	41
Tabla 10. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, por causa, ambos sexos.....	42
Tabla 11. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, varones.....	43
Tabla 12. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, mujeres.....	44
Tabla 13. Supervivencia observada y neta a cinco años de los tumores más frecuentes en España.	51
Tabla 14. Cobertura de vacunación de la primera y segunda dosis de VPH. Comunidades Autónomas. Año 2018.....	58
Tabla 15. Resultados de estudios de cáncer anal en PIV tratados durante la era del TAR.....	81
Tabla 16. Criterios inmunológicos y virológicos necesarios para considerar el trasplante de hígado en PIV.....	88
Tabla 17. Toxicidades secundarias al TAR.....	95
Tabla 18. Interacciones farmacológicas: Recomendaciones para el uso de fármacos antirretrovirales en asociación con los principales agentes oncológicos.....	99

Tabla 19. Interacciones entre la terapia sistémica contra el cáncer y el tratamiento antirretroviral según la clase de fármaco antirretroviral.....	102
Tabla 20. Casos y estudios de inhibidores del punto de control inmunitario en PIV con cáncer...	107
Tabla 21. Ensayos clínicos en curso o con resultados recientes en pacientes con cáncer y VIH...	109
Tabla 22. Análisis descriptivo univariado. Características epidemiológicas y clínicas.....	129
Tabla 23. Análisis descriptivo univariado: Características relacionadas con la infección VIH.....	130
Tabla 24. Tipos de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de neoplasia maligna.....	131
Tabla 25. Tipo de neoplasia maligna diagnosticada en nuestra cohorte.....	132
Tabla 26. Análisis descriptivo univariado: Características relacionadas con la neoplasia.....	133
Tabla 27. Características de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH y neoplasia maligna que desarrollaron un segundo tumor maligno.....	134
Tabla 28. Diferencias en el tipo de neoplasia maligna diagnosticada según el período de tiempo.	135
Tabla 29. Análisis comparativo entre los pacientes con diagnóstico de TDS y TNDS.....	136
Tabla 30. Análisis comparativo de los PIV y diagnóstico de neoplasia maligna dividido en dos períodos de tiempo.....	138
Tablas 31, 32 y 33. Supervivencia desde el diagnóstico de infección por VIH según el tipo de neoplasia maligna diagnosticada.....	140
Tablas 34 y 35. Supervivencia desde el diagnóstico de neoplasia maligna según el tipo de tumor diagnosticado.....	143
Tablas 36 y 37. Supervivencia desde el diagnóstico de un TDS según el recuento de linfocitos T CD4.....	144
Tablas 38 y 39. Supervivencia desde el diagnóstico de un TNDS según el recuento de linfocitos T CD4.....	144
Tabla 40. Tasas de mortalidad de los PIV incluidos en nuestra cohorte según el tipo de neoplasia maligna diagnosticada y comparadas con las de la población española general de referencia...	146

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por zona geográfica de origen según modo de transmisión. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	19
Figura 2. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según sexo. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	20
Figura 3. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según zona geográfica de origen. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	20
Figura 4. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según modo de transmisión y modo de transmisión en pacientes con diagnóstico tardío. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	21
Figura 5. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales totales y según sexo. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	21
Figura 6. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	22
Figura 7. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales por modo de transmisión y sexo. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	22
Figura 8. Número y porcentaje de nuevos diagnósticos de VIH en personas de otros países de origen. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	23
Figura 9. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales por modo de transmisión y lugar de origen. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	24
Figura 10. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío (<350 CD4) por año de diagnóstico y modo de transmisión. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	24
Figura 11. Casos de sida diagnosticados en España en 2018. Distribución por edad y sexo. Registro Nacional de Sida. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	25
Figura 12. Casos de sida diagnosticados en España en 2018. Distribución por modo de transmisión según sexo. Registro Nacional de Sida. Datos no corregidos por retraso en la notificación.....	26
Figura 13. Casos de sida en España por sexo, 1981-2018. Registro Nacional de sida. Registro Nacional de Sida. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	26

Figuras 14 y 15. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.....	28
Figuras 16 y 17. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos.....	29
Figura 18. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global del cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en varones en España entre los años 2003 y 2020.....	33
Figura 19. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global del cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre los años 2003 y 2020.....	34
Figura 20. Proporción de fumadores que consumían tabaco diariamente por nivel de consumo en Europa (porcentaje de personas con edad igual o superior a 15 años).....	35
Figura 21. Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) por sexos en España en el año 2020.....	36
Figura 22. Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2018 (población general) (prevalencia a los 5 años).....	37
Figura 23. Estimación de la prevalencia de tumores en varones en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años).....	38
Figura 24. Estimación de la prevalencia de tumores en mujeres en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años).....	38
Figura 25. Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) y sexo. Año 2018.....	39
Figura 26. Evolución temporal de la mortalidad estandarizada por edad por tumores en España...	45
Figuras 27 y 28. Mortalidad estandarizada por edad por cáncer de pulmón en España, varones (izquierda) y mujeres (derecha) (periodo 1951-2011).....	45
Figura 29. Mortalidad estandarizada por edad (población mundial) entre los quinquenios 1970-1974 y 2010-2014, y predicción para 2019 para el conjunto de todos los tumores y para algunos frecuentes en la Unión Europea, por sexos.....	46
Figuras 30 y 31. Número de fallecimientos por tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.....	47
Figuras 32, 33 y 34. Estimación del número de fallecimientos por tumores en el mundo en el año 2018, ambos sexos.....	48
Figuras 35. Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012.....	53

Figura 36. Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012, por localización tumoral.....	53
Figuras 37 y 38. Número de casos de tumores atribuibles a radiación ultravioleta, por continente.....	54
Figuras 39, 40, 41 y 42. Número de casos de tumores atribuibles a infecciones para el año 2012, ambos sexos.....	55
Figura 43. Países con vacuna del VPH en su programa nacional de vacunación 2018.....	57
Figura 44. Diagrama de la posible interrelación entre algunos de los factores involucrados en la alteración de la vigilancia inmunológica y el desarrollo de neoplasias en los PIV.....	62
Figura 45. Efectos del TAR sobre la inmunidad que posiblemente pueden condicionar la aparición de neoplasias en los PIV que reciben tratamiento.....	62
Figura 46. Imagen lesiones cutáneas del SK en PIV.....	65
Figura 47. Tipos lesiones cervicales uterinas.....	71
Figura 48. Propuesta de algoritmo de cribado para cáncer de cérvix en MIV.....	71
Figura 49. Esquema para el diagnóstico y el tratamiento de la displasia anogenital asociada al VPH para cribado del carcinoma anal en PIV.....	78
Figura 50. Tratamiento curativo y paliativo del CHC según el sistema de estadificación de la Clínica de Barcelona del cáncer de hígado (BCLC).....	87
Figura 51. Tipos de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de neoplasia maligna.....	131
Figura 52. Tipo de neoplasia maligna diagnosticada en nuestra cohorte.....	132
Figura 53. Diferencias en el tipo de neoplasia maligna diagnosticada según el período de tiempo.....	135
Figura 54. Supervivencia desde el diagnóstico de infección por VIH según el tipo de neoplasia maligna diagnosticada.....	140
Figura 55. Supervivencia desde el diagnóstico de neoplasia maligna según el tipo de tumor diagnosticado.....	142
Figura 56. Supervivencia desde el diagnóstico de un TDS según el recuento de linfocitos T CD4.....	143
Figura 57. Supervivencia desde el diagnóstico de un TNDS según el recuento de linfocitos T CD4.....	144
Figura 58. HR en TDS según el recuento de linfocitos T CD4.....	145
Figura 59. HR en TNDS según el recuento de linfocitos T CD4.....	145

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral

ALK: Cinasa del linfoma anaplásico

CCR: Cáncer colorrectal

CHC: Carcinoma hepatocelular

CIN: Neoplasias intraepiteliales cervicales

CMV: Citomegalovirus

CP: Cáncer de páncreas

CPCNP: Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

CYP: Sistema enzimático del citocromo

DLCO: Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

FAP: Fracciones atribuibles poblacionales

FNT: Factor de necrosis tumoral

GCO: Global cancer observatory

HR: Razón de riesgos

HSH: Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres

HTLV-1: Virus linfotrópico humano de células t tipo 1

HVH-8: Virus del herpes tipo 8

IARC: International agency for research on cancer

IC: Intervalo de confianza

IDH: Índice de desarrollo humano

IMC: Índice de masa corporal

INC: Instituto nacional del cáncer

INE: Instituto nacional de estadística

INI: Inhibidores de integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

ITIN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

ITINT: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido

LCMV: Virus de la coriomeningitis linfocítica

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma no Hodgkin

MAC: Complejo mycobacterium avium

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

MIV: Mujeres con diagnóstico de VIH

NIA: Neoplasia intraepitelial anal de alto grado

NK: Natural killer

PCR: Proteína c reactiva

PET: Tomografía por emisión de positrones

PIV: Pacientes infectados por VIH

SG: Supervivencia global

SK: Sarcoma de kaposi

SLP: Supervivencia libre de progresión

TAR: Tratamiento antirretroviral

TBC: Tuberculosis

TC: Tomografía computarizada

TDS: Tumores defintorios de sida

TH: Trasplante hepático

TNDS: Tumores no definitorios de sida

OMS: Organización mundial de la salud

ONU: Organización de naciones unidas

RT: Radioterapia

TMP-SMX: Trimetoprim- sulfametoxazol

UGT1A1: Enzima UDP-Glucuronosiltransferasa 1A1

UV: Ultravioleta

VEB: Virus de Epstein Barr

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHS: Virus del herpes simple

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VO: Vía oral

VPH: Virus del papiloma humano

VVZ: Virus de la varicela zoster

WCRF: World cancer research fund

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR VIH EN ESPAÑA

En España disponemos de dos sistemas de información, que proporcionan datos actualizados para el análisis de la evolución epidemiológica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ⁽¹⁾.

Por un lado, el sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH recoge información sobre todos los nuevos diagnósticos de la infección y su cobertura alcanza el 100% de la población española desde el año 2013. Actualmente, los datos obtenidos a través de este sistema son la mejor aproximación a la incidencia de VIH de la que disponemos, aunque por ser la infección asintomática, los nuevos diagnósticos de VIH incluyen no sólo infecciones recientes, sino también otras que se produjeron años atrás.

Por otro lado, el Registro Nacional de sida recoge información sobre los nuevos diagnósticos de sida y está implantado en toda España desde el inicio de la epidemia. Al proporcionar información sobre la infección avanzada por VIH, sus datos son muy útiles para evaluar la efectividad de la terapia antirretroviral (TAR).

1.1.1 NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH

Con los datos aportados por los sistemas de vigilancia de nuevos casos diagnósticos de infección por el VIH del año 2018, notificados por las diecisiete comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, se elabora un informe en el que se realiza un análisis descriptivo y el cálculo de tasas de nuevos diagnósticos de VIH/100.000 habitantes, utilizando las cifras de población del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Además, para describir las tendencias observadas se han utilizado los datos de quince comunidades autónomas, Ceuta y Melilla que aportaron los casos de forma regular desde el año 2009 al 2018 y que representan un 71,3% del total de la población española.

En ese informe se describen los datos que se exponen a continuación:

NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH EN EL AÑO 2018

Desde el año 2003, con las sucesivas incorporaciones al registro, se han notificado un total de 53.770 nuevos diagnósticos de infección por VIH. Las tasas anuales de nuevos diagnósticos por 100.000 habitantes, sin ajustar por retraso de notificación, oscilaron entre 13,15 en 2008 y 6,94 en 2018. Se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH: número de casos y tasas por 100.000 habitantes. España, 2003-2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.

CCAA de notificación	Año de diagnóstico																Total
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
BALEARES	139	139	148	186	146	207	187	185	154	178	171	139	151	162	165	122	2.579
CANARIAS	191	225	245	296	315	360	270	273	253	226	307	378	274	320	307	262	4.502
CATALUÑA	763	813	758	801	816	833	780	892	873	943	933	777	764	697	695	665	12.803
CEUTA	1	5	6	3	1	2	0	1	1	1	3	9	5	1	1	1	41
EXTREMADURA	57	50	37	50	45	65	56	56	65	69	71	47	48	46	45	27	834
NAVARRA	35	37	33	33	35	28	38	40	32	32	48	49	46	35	42	39	602
PAIS VASCO	183	148	157	154	178	200	207	197	176	162	142	155	151	157	133	169	2.669
LA RIOJA	39	29	32	28	26	20	22	28	19	15	26	13	20	21	18	28	384
ASTURIAS	96	113	87	80	84	122	102	108	87	78	59	73	68	66	82	54	1.359
GALICIA		211	211	212	215	213	220	173	188	225	190	185	162	131	123	119	2.778
MADRID					1.118	1.425	1.385	1.419	1.321	1.208	1.097	1.213	1.075	1.108	906	371	13.646
ARAGÓN						101	108	119	97	105	103	102	101	118	114	112	1.180
MELILLA						3	2	1	4	5	6	0	4	3	2	2	32
CASTILLA LA MANCHA						106	103	118	92	88	97	87	105	76	86	72	1.030
CASTILLA Y LEON							166	142	172	139	131	116	92	93	92	110	1.253
CANTABRIA							53	58	46	39	47	35	65	41	40	31	455
MURCIA							114	126	120	100	88	95	110	99	118	116	1.086
C. VALENCIANA										433	350	350	348	472	476	431	2.860
ANDALUCÍA											602	691	684	618	569	513	3.677
TOTAL	1.504	1.770	1.714	1.843	2.979	3.685	3.813	3.936	3.700	4.046	4.471	4.514	4.273	4.264	4.014	3.244	53.770
Población CCAA participantes	14.469.101	17.417.278	17.668.855	17.906.093	24.302.431	28.026.013	32.732.970	32.843.416	32.853.439	37.863.951	46.591.857	46.452.801	46.407.166	46.468.116	46.549.073	46.733.056	
Tasa por 100.000 habitantes	10,39	10,16	9,70	10,29	12,26	13,15	11,65	11,98	11,26	10,69	9,60	9,72	9,21	9,18	8,62	6,94	

En el año 2018 se notificaron 3.244 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 6,94/100.000 habitantes sin corregir por retraso en la notificación. Tras corregir por este retraso, se estima que la tasa para 2018 será de 8,65 por 100.000 habitantes cuando se haya completado la notificación de todos los diagnósticos realizados ese año.

El 85,3% eran hombres, las tasas correspondientes para hombres y mujeres fueron 12,1 y 2,0/100.000 habitantes respectivamente y la mediana de edad fue de 36 años (rango intercuartílico: 29-45). La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente (56,4%), seguida de la heterosexual (17,1%) y la que se produce en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) (3,2%).

La transmisión en HSH es la más frecuente en todos los grupos de edad. Además, se observa que conforme aumenta la edad al diagnóstico también lo hace el porcentaje de casos de transmisión heterosexual. Estos datos se exponen en la tabla 2.

Tabla 2. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH. Número de casos, porcentaje y tasas por sexo, edad y modo de transmisión. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.

	Variable	N	Porcentaje (%)	Tasa/100.000 habitantes
Sexo	Hombre	2.766	85,3	12,1 *
	Mujer	478	14,7	2,0 ‡
Grupo de edad	<15 años	4	0,1	0,1
	15-19 años	58	1,8	2,6
	20-24 años	319	9,8	14,1
	25-29 años	517	15,9	20,6
	30-34 años	522	16,1	18,0
	35-39 años	514	15,8	14,1
	40-44 años	420	12,9	10,6
	45-49 años	311	9,6	8,3
	50 o más años	513	15,8	2,8
	N.C.	66	2,0	0,1
Modo de transmisión	HSH	1.828	56,4	8,0 *
	Heterosexual	867	26,7	1,9
	- Hombre	474	14,6	2,1 *
	- Mujer	393	12,1	1,6 ‡
	PID	105	3,2	0,2 §
	Materno-Infantil**	4	0,1	0,01
	Transfusión/Hemoderivados***	3	0,1	0,01
	Otros	21	0,6	0,04
	N.C.	416	12,8	0,9
	Total		3.244	100

HSH=Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; PID=Personas que se inyectan drogas; Otros=Otro mecanismo de transmisión; N.C.=No consta información.

** Dos de estos casos habían nacido en otros países.

*** Todos los casos con este modo de transmisión fueron transfundidos fuera de España.

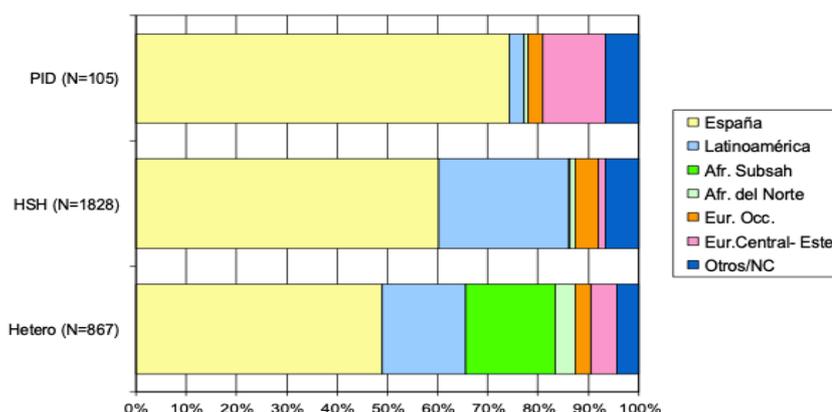
* Tasa por 100.000 hombres

‡ Tasa por 100.000 mujeres

§ Tasa por 100.000 habitantes

El 37,6% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países (Figura 1). El origen más frecuente, tras los españoles, fue el latinoamericano (21,7%) y cabe destacar que, en el caso de las mujeres, el 56,1% de los nuevos diagnósticos habían nacido fuera de España.

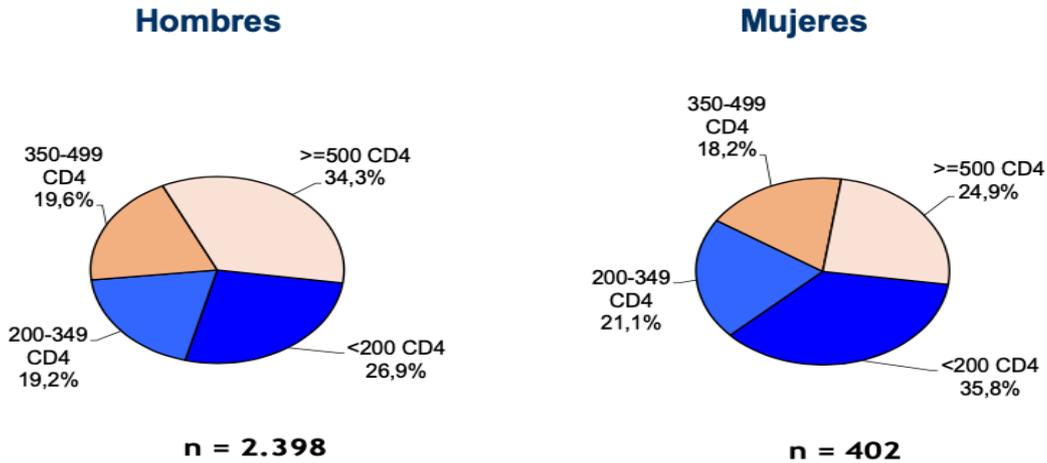
Figura 1. Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por zona geográfica de origen según modo de transmisión. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



PID: Personas que se inyectan drogas; HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; NC: No consta información

Se consideró diagnóstico tardío cuando la cifra de linfocitos T CD4 en la primera determinación realizada tras el diagnóstico era inferior a 350 células/ml y enfermedad avanzada si el recuento era inferior a 200 células/ml. El porcentaje de casos con diagnóstico tardío fue del 47,6% y con enfermedad avanzada de 28,1%, siendo mayor en mujeres (56,9% frente a 46,1%) (Figura 2).

Figura 2. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según sexo. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



El diagnóstico tardío es más elevado en los casos procedentes de África Subsahariana y Latinoamérica. El porcentaje de diagnóstico tardío aumenta conforme se incrementa la edad, siendo del 29,5% en los menores de 25 años, mientras en el grupo de 50 años o más alcanza el 64,6%. Según el mecanismo de transmisión el diagnóstico tardío es máximo en los casos de transmisión heterosexual tanto en hombres (58,5%) como en mujeres (55,8%). Los HSH, son los que presentan menor diagnóstico tardío (40,3%), sin embargo, dado el peso que tienen en cifras globales, son el grupo más numeroso entre los casos de VIH con diagnóstico tardío (48,9% del total). Estos datos se exponen en las figuras 3 y 4.

Figura 3. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según zona geográfica de origen. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.

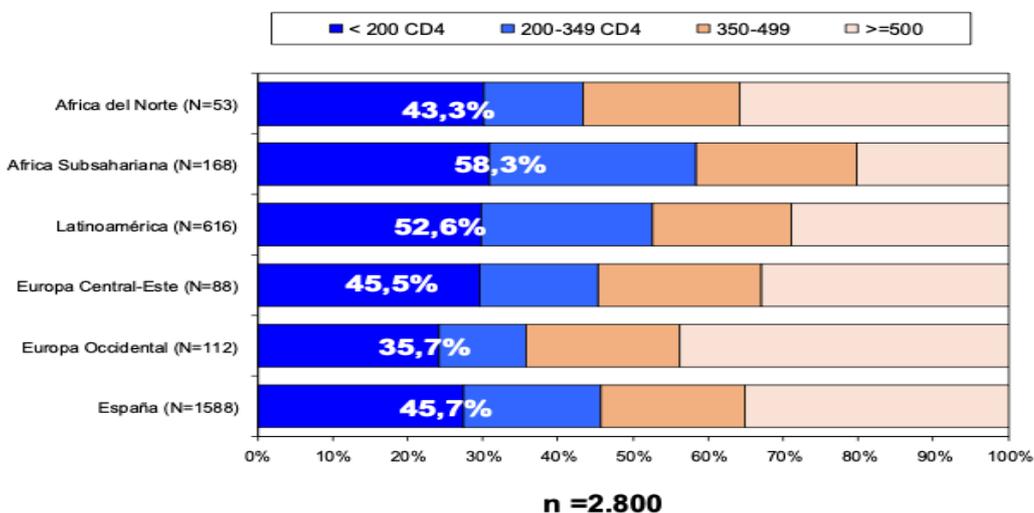
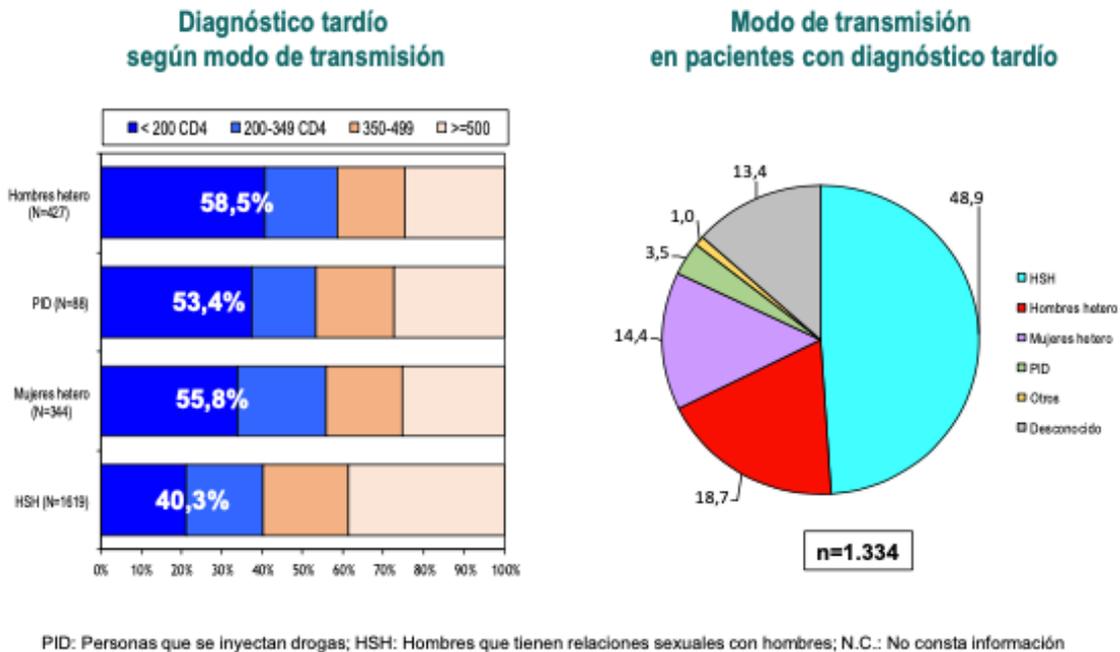


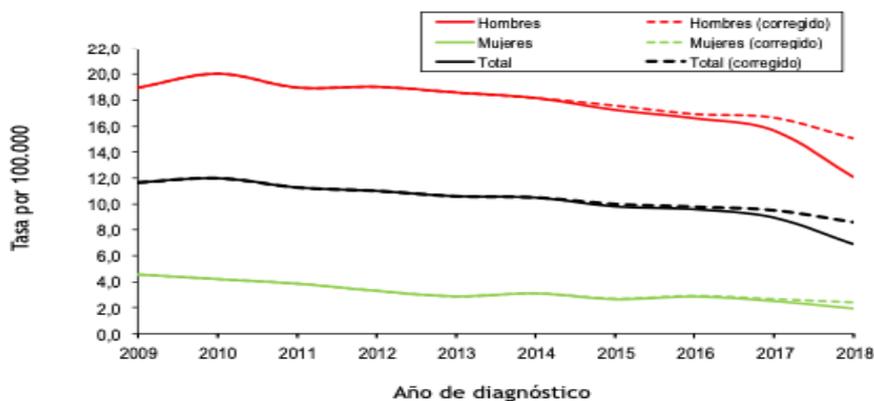
Figura 4. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según modo de transmisión y modo de transmisión en pacientes con diagnóstico tardío. España, 2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



TENDENCIA DE LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH

Las tasas de nuevos diagnósticos en hombres fueron muy superiores a las de las mujeres en todo el período. Tanto la tasa global de nuevos diagnósticos como la tasa en hombres muestran una tendencia descendente estadísticamente significativa. En las mujeres, la tendencia es descendente entre 2009 y 2013 y a partir de ese año se observa una estabilización. (Figura 5)

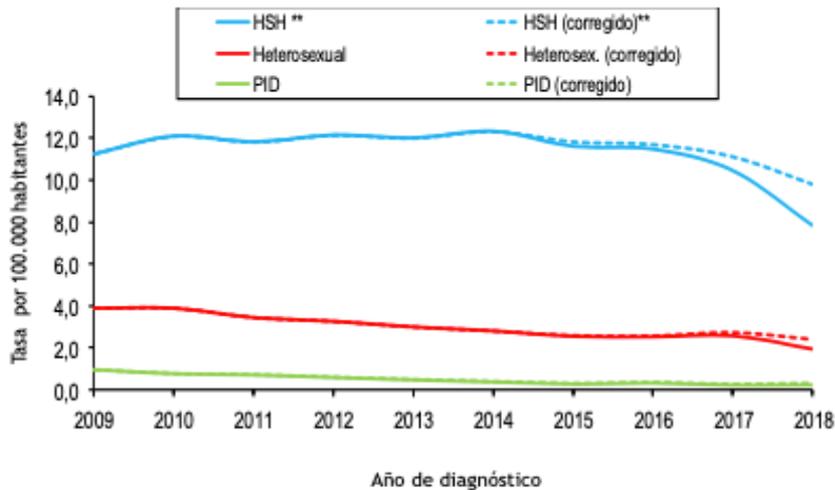
Figura 5. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales totales y según sexo. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.



*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

Aunque la tendencia global es descendente, se aprecian diferencias según el modo de transmisión. En el grupo de ADVP se observa un descenso progresivo de las tasas durante todo el periodo y en los casos de transmisión heterosexual también se observa una tendencia descendente a nivel global y en ambos sexos. Sin embargo, las tasas de nuevos diagnósticos en HSH muestran un punto de cambio en 2016, pero la tendencia antes y después de ese año es estable. (Figuras 6 y 7)

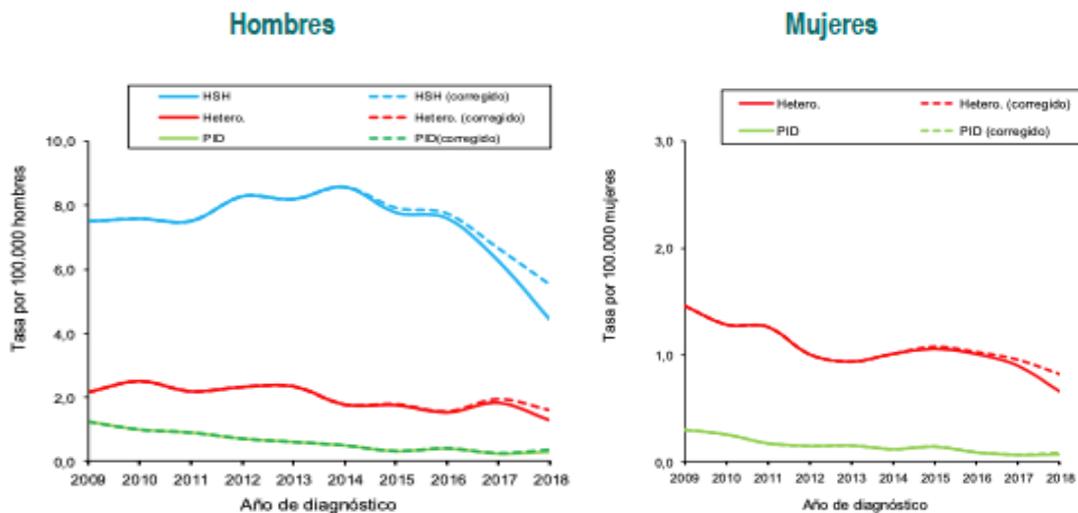
Figura 6. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.



**Tasa por 100.000 hombres

*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

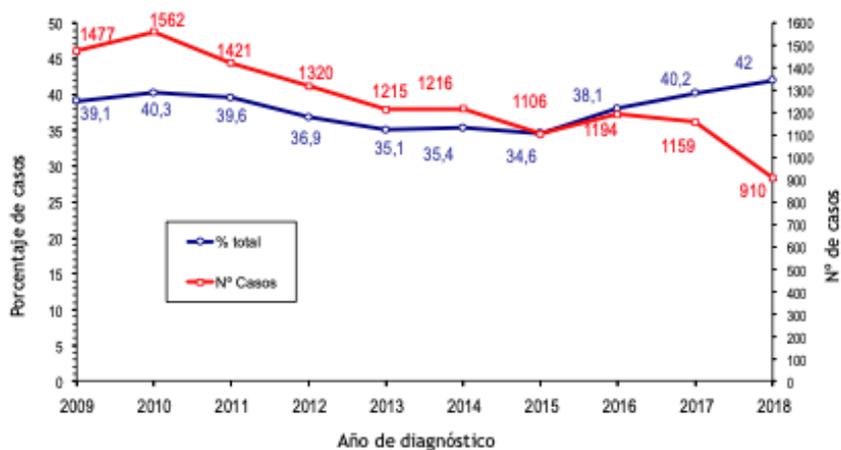
Figura 7. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales por modo de transmisión y sexo. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.



*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

El número de casos de personas diagnosticados cuyo país de origen es distinto de España es descendente en el periodo analizado, aunque porcentualmente parece observarse un aumento desde 2015 al haber disminuido el número total de casos (Figura 8). No se observan cambios significativos por región de origen, a excepción del porcentaje de casos procedentes de África Subsahariana, que desciende entre 2009 y 2013 manteniéndose estable después, y del porcentaje de nuevos diagnósticos de Latinoamérica que asciende a partir de 2015.

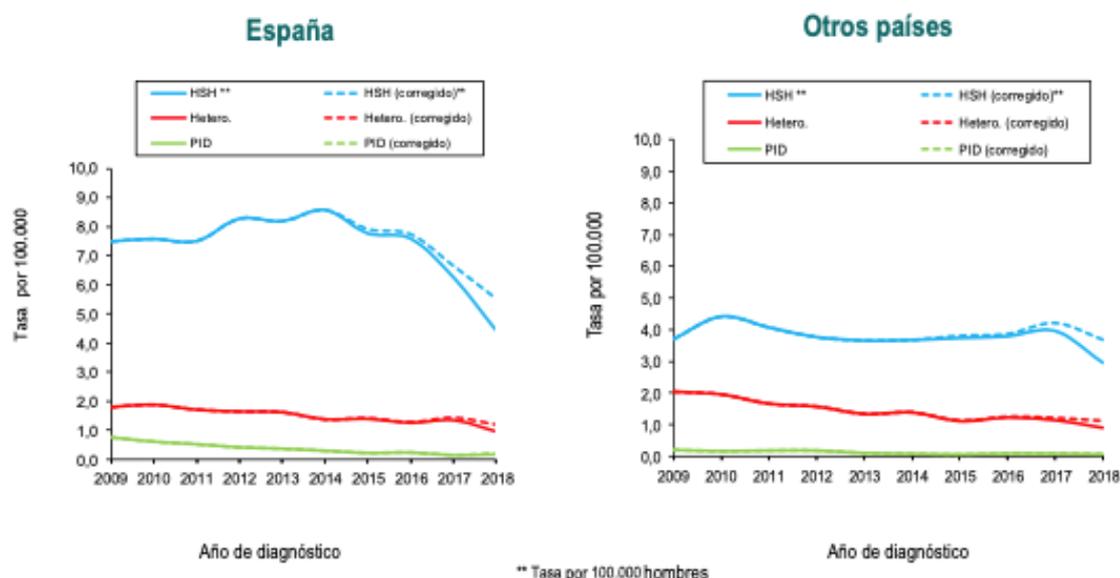
Figura 8. Número y porcentaje de nuevos diagnósticos de VIH en personas de otros países de origen. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.



*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

Al analizar las tasas por lugar de origen y modo de transmisión se aprecia que, tanto en españoles como en los nacidos en otros países las tasas son más altas en HSH durante todo el período de estudio. Entre los diagnósticos atribuidos a transmisión heterosexual y en ADVP la tendencia es descendente tanto en españoles como el grupo de nacidos en otros países. Globalmente, en los HSH las tasas descienden en el periodo de 2015 a 2017; desagregando por lugar de origen, esta tendencia solo se observa en los HSH españoles (Figura 9).

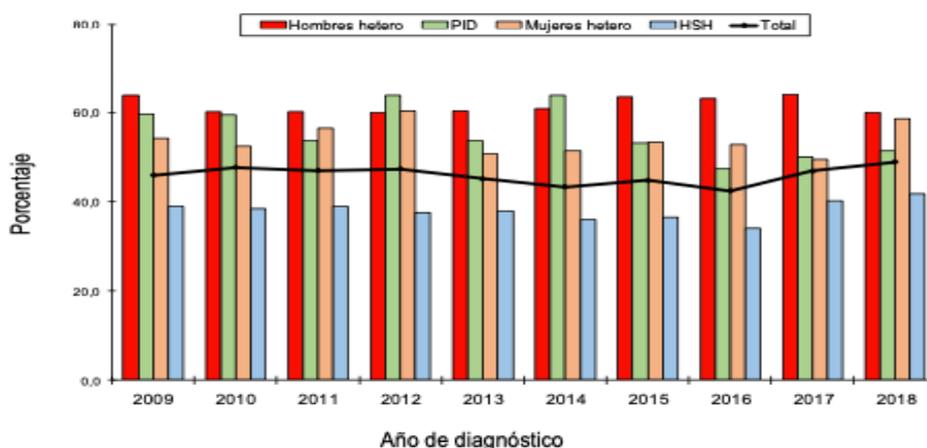
Figura 9. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales por modo de transmisión y lugar de origen. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos corregidos por retraso en la notificación.



*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

Al analizar la evolución del porcentaje de diagnóstico tardío, el porcentaje de casos con menos de 350 CD4 al diagnóstico desciende levemente entre 2009 y 2016, manteniéndose estable después. No se observan descensos significativos al desagregar por modo de transmisión, siendo mayor el diagnóstico tardío en hombres heterosexuales y menor en HSH en todo el periodo (Figura 10). Estratificado por lugar de origen, entre los españoles el porcentaje de diagnóstico tardío está estabilizado en ese periodo.

Figura 10. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío (<350 CD4) por año de diagnóstico y modo de transmisión. Datos de 15 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla, 2009-2018. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

1.1.2 REGISTRO NACIONAL DE CASOS DE SIDA

Se elaboró un informe del análisis de los datos aportados por los registros autonómicos de sida, desde el año 1981 hasta la actualidad, presentando desde su inicio cobertura nacional. Por razones técnicas, no fue posible incorporar a la base de datos nacional los de la Comunidad Valenciana desde el año 2014 ni los de Cataluña desde 2015.

Para el cálculo de tasas se han utilizado las poblaciones proporcionadas por el INE, se utilizó la definición europea de casos de sida y los datos sobre casos de sida referidos a tendencias están ajustados por retraso en la notificación en los últimos 4 años, siguiendo la misma metodología que en los nuevos diagnósticos de VIH.

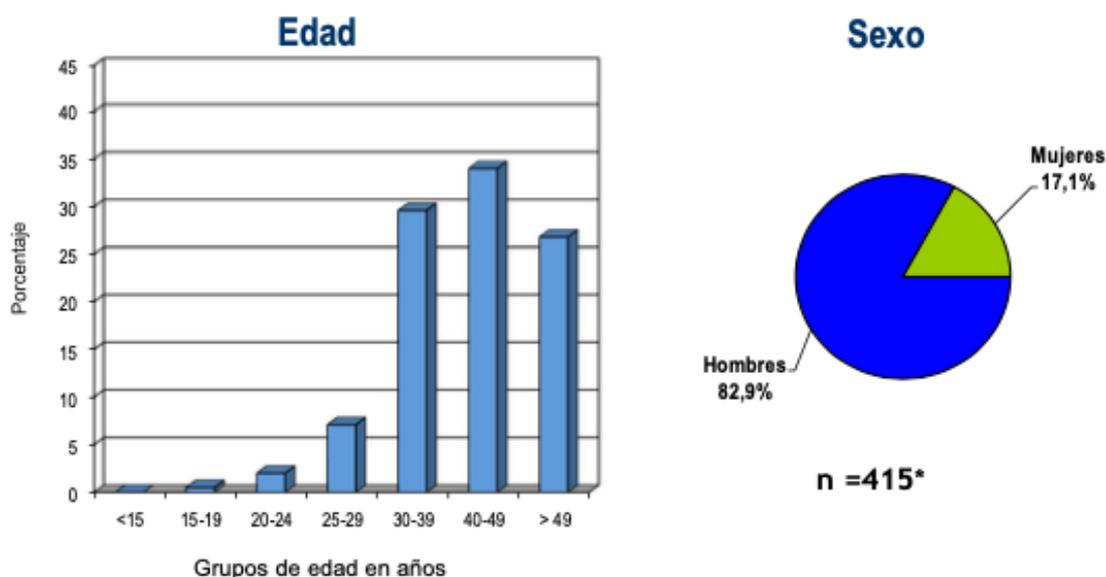
En ese informe se describen los datos que se exponen a continuación:

CASOS DE SIDA EN EL AÑO 2018

Se estima que en el año 2018 se diagnosticaron en España 415 casos, la tasa de sida fue de 1,2 casos por 100.000 habitantes sin corregir por retraso en la notificación, estimándose que sería de 1,4 tras ajustar por retraso.

El 82,9% de los diagnósticos eran hombres (Figura 11) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 43,5 años (rango intercuartílico: 37-51), siendo similar en hombres y mujeres.

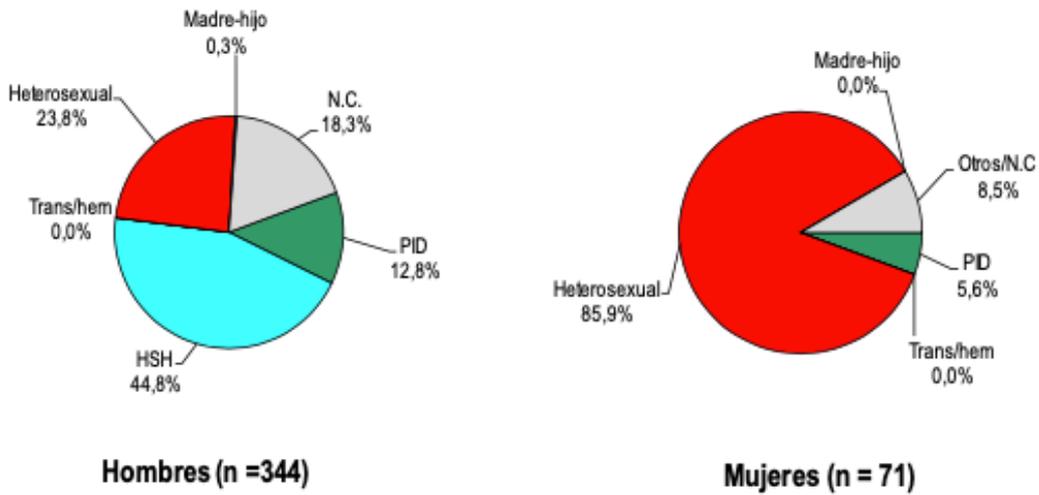
Figura 11. Casos de sida diagnosticados en España en 2018. Distribución por edad y sexo. Registro Nacional de Sida. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



* Por razones técnicas no se han podido incluir los casos de la Comunidad Valenciana ni de Cataluña

El porcentaje de personas que contrajeron la infección por relaciones heterosexuales fue del 34,5%, mayor en hombres, aunque adquiere especial relevancia en mujeres al representar el 85,9% de los diagnósticos de sida. La transmisión entre HSH supone el 37,1% de todos los casos y entre ADVP el 11,6% (Figura 12).

Figura 12. Casos de sida diagnosticados en España en 2018. Distribución por modo de transmisión según sexo. Registro Nacional de Sida. Datos no corregidos por retraso en la notificación.

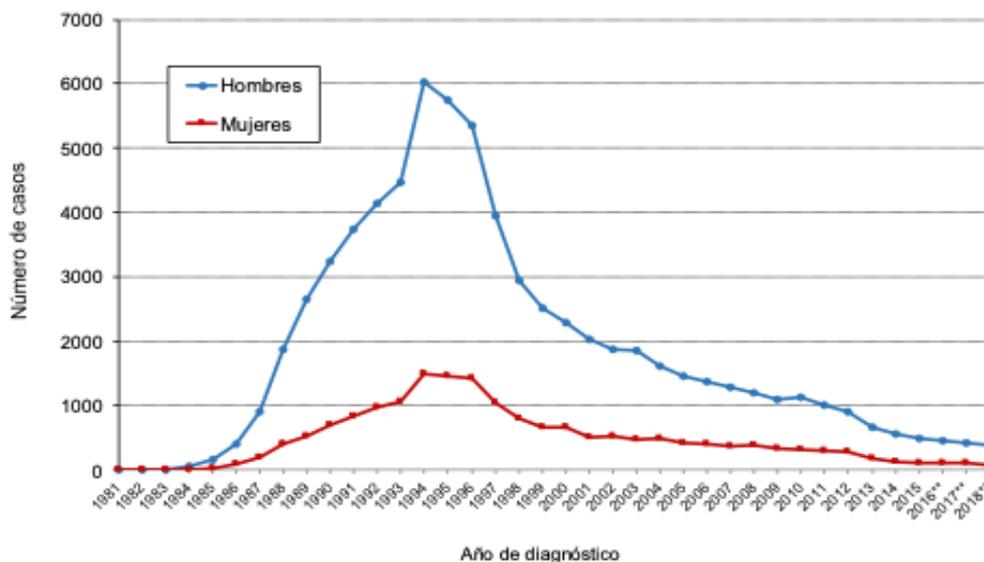


* Por razones técnicas no se han podido incluir los casos de la C. Valenciana ni de Cataluña

TENDENCIA DE LOS CASOS DE SIDA

Desde el inicio de la epidemia en España hasta el 30 de junio de 2019 se han notificado un total de 88.135 casos de sida. El número de casos notificados ha experimentado un declive progresivo desde 1996 (año previo a la generalización del TAR) hasta 2018 (Figura 13).

Figura 13. Casos de sida en España por sexo, 1981-2018. Registro Nacional de sida. Registro Nacional de Sida. Datos corregidos por retraso en la notificación.



* Por razones técnicas no se han podido incluir los casos de la C. Valenciana desde el año 2014 ni de la Cataluña desde el 2015

** Estimaciones corregidas por retraso que pueden sufrir modificaciones conforme se complete la notificación

Sin embargo, la proporción de casos de sida en pacientes cuyo país de origen es distinto de España ha ido aumentando progresivamente desde el año 1995 hasta alcanzar el 31,8% en 2018.

En cuanto al modo de transmisión, se observa un descenso continuado en ADVP y en transmisión heterosexual, mientras que los casos en HSH se mantienen estables entre 2006 y 2012 y a partir de ese año descienden.

ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA

En el periodo 2011-2018, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* ha sido la enfermedad definitoria de sida más frecuente (28,8%), seguida de la tuberculosis (TBC) de cualquier localización (20,1%) y de la candidiasis esofágica (12,7%).

RESUMEN

- Las tasas de nuevos diagnósticos de VIH son similares a las de otros países de la región Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque superiores a la media de los países de la Unión Europea y de Europa Occidental.
- La vía sexual es el modo de transmisión principal en los nuevos diagnósticos de VIH y la transmisión entre HSH es la mayoritaria.
- Las personas de otros países de origen suponen una parte relevante de los nuevos diagnósticos, más de un tercio en 2018.
- El diagnóstico tardío ha disminuido de forma global levemente entre 2009 y 2016 para estabilizarse después, no se observan cambios significativos según modo de transmisión.
- Aunque ralentizada en los últimos años, continúa la tendencia descendente de los nuevos casos de sida iniciada tras la introducción del TAR a mediados de la década de 1990.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DEL CÁNCER

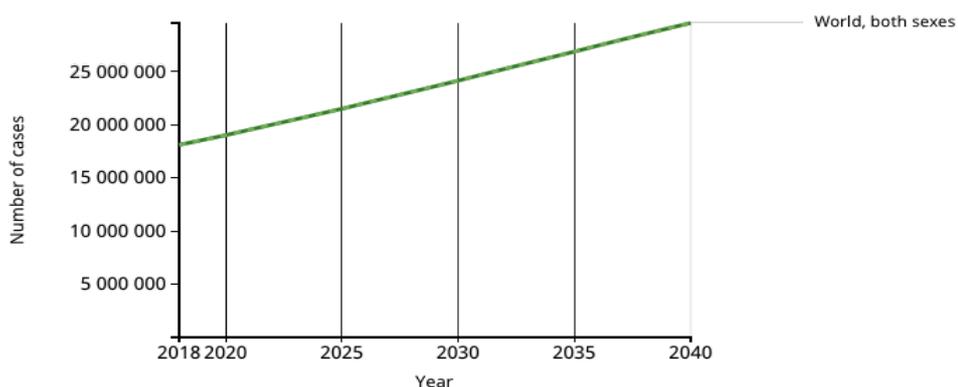
Según el informe anual editado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) los datos más actualizados sobre el cáncer en nuestro país son los siguientes:

1.2.1 INCIDENCIA

Actualmente el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. De acuerdo con los últimos datos disponibles, estimados dentro del proyecto GLOBOCAN, ⁽²⁾ el número de casos nuevos de tumores continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en el año 2012 a los 18,1 millones en 2018. Las estimaciones poblacionales indican que la incidencia aumentará en las próximas dos décadas, alcanzando los 29,5 millones de casos nuevos en el año 2040 (+63,1%). (Figuras 14 y 15)

Figuras 14 y 15. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.

Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, all cancers, both sexes, all ages

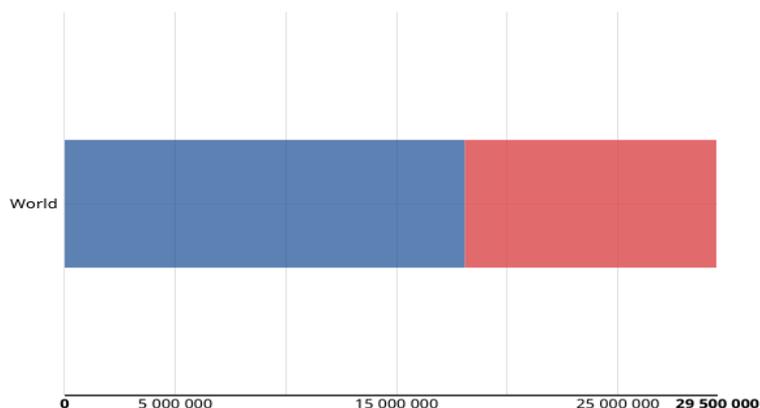


Data source:GloboCan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2018

International Agency for Research on C
World Health Organization

Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, all cancers, both sexes, all ages

■ 2018 baseline
■ Increase by 2040

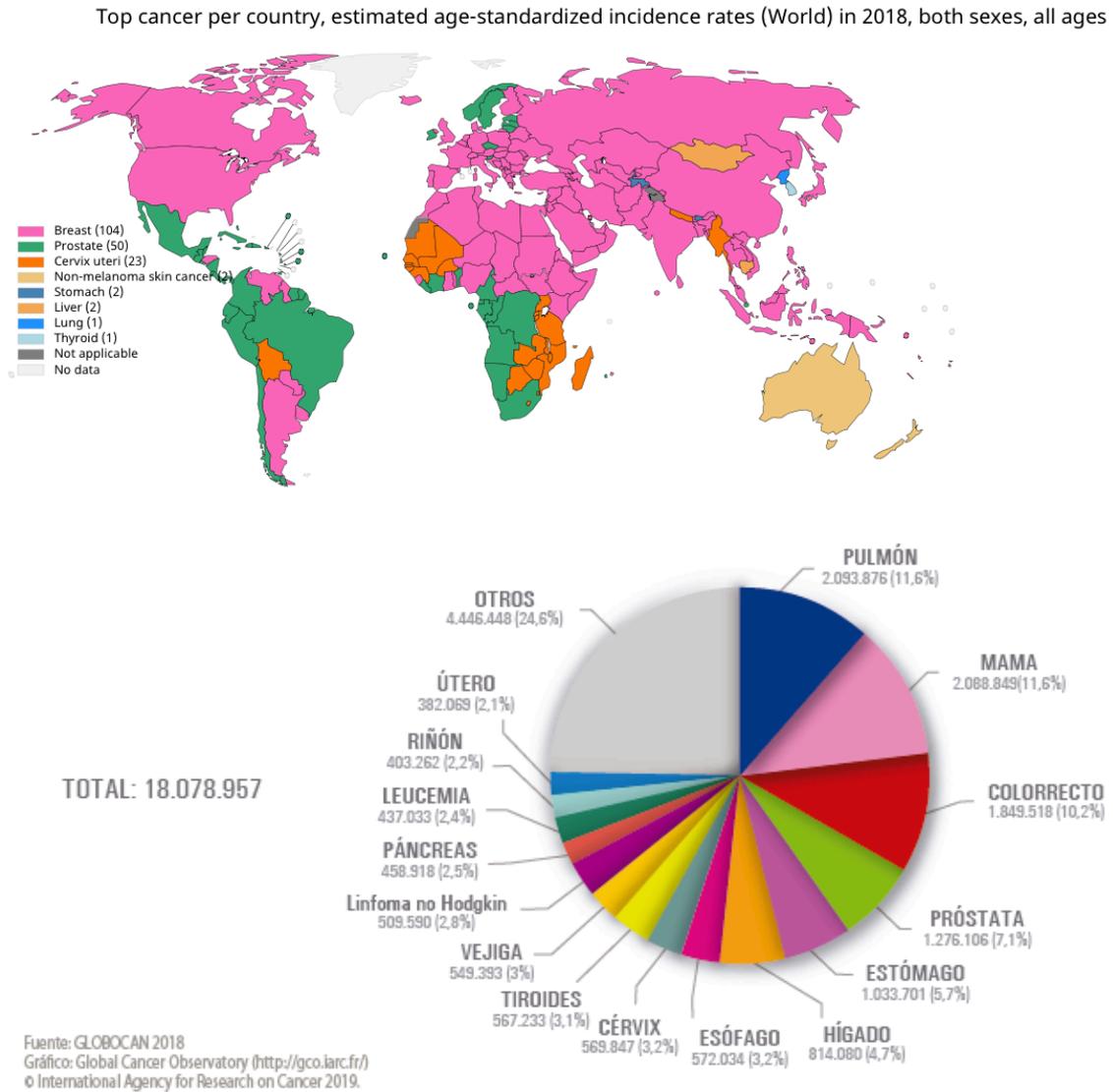


Data source:GloboCan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2018

International Agency for Research on C
World Health Organization

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2018 fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago. (Figuras 16 y 17)

Figuras 16 y 17. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos.



El cáncer es, también en España, una de las principales causas de morbi-mortalidad. El número de tumores diagnosticados en España en el año 2020 alcanzará los 277.394, según las estimaciones de REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer), un número muy similar al del año 2019. (Tabla 3)

Tabla 3. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
< 65 años	53.404	54.642	108.046
> = 65 años	106.794	62.554	169.348
Todas las edades	160.198	117.196	277.394

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en 2020 serán los de colon y recto (44.231 nuevos casos), próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga urinaria (22.350). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no Hodgkin (LNH) (9.188), y los cánceres de cavidad oral y faringe (8.604), páncreas (8.338), estómago (7.577), riñón (7.300) y cuerpo uterino (6.804). (Tabla 4)

Tabla 4. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020, según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) (ambos sexos).

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.604
Esófago	2.383
Estómago	7.577
Colon y recto	44.231
Colon	30.068
Recto	14.163
Hígado	6.595
Vesícula biliar	2.975
Páncreas	8.338
Laringe	3.211
Pulmón	29.638
Melanoma de piel	6.179
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	7.300
Vejiga urinaria	22.350
Encéfalo y sistema nervioso	4.415
Tiroides	5.304
Linfoma de Hodgkin	1.506
Linfomas no hodgkinianos	9.188
Mieloma	3.198
Leucemias	6.242
Otros	16.351
Todos excepto piel no melanoma	277.394

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en varones en España en 2020 serán los de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria. A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los de la cavidad oral y faringe, riñón, hígado y estómago, los LNH y el cáncer de páncreas, todos ellos con más de 4.000 casos al año.

Cabe destacar el continuo descenso del cáncer gástrico en España en las últimas décadas, quinto en frecuencia en varones en España en las estimaciones realizadas por REDECAN para el año 2015. Esta tendencia se evidencia igualmente en el resto de países occidentales, aunque a nivel global el cáncer gástrico continúa siendo uno de los más frecuentes. Este descenso se relaciona con la reducción en la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori*, con las modificaciones dietéticas, con el descenso del consumo de tabaco y alcohol, etc. (Tabla 5)

Tabla 5. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	6.049
Esófago	1.908
Estómago	4.703
Colon y recto	26.044
Colon	17.433
Recto	8.611
Hígado	4.971
Vesícula biliar	1.521
Páncreas	4.384
Laringe	2.825
Pulmón	21.847
Melanoma de piel	2.507
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	5.109
Vejiga urinaria	18.071
Encéfalo y sistema nervioso	2.263
Tiroides	1.124
Linfoma de Hodgkin	854
Linfomas no hodgkinianos	4.932
Mieloma	1.861
Leucemias	3.575
Otros	9.215
Todos excepto piel no melanoma	160.198

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

La incidencia global de los tumores relacionados con el tabaco seguirá mostrando una tendencia lenta, pero continua, a disminuir debido a la reducción del tabaquismo en los hombres desde hace años.

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en mujeres en España en 2020 serán los de mama, colon y recto. A mucha distancia, los siguientes tumores más frecuentes serán los de pulmón, cuerpo uterino, vejiga urinaria, LNH y el cáncer de tiroides, todos ellos con más de 4.000 casos al año.

Es importante destacar que el cáncer de pulmón pasará de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en las estimaciones para el año 2015 al tercero más incidente para el año 2019, en probable relación con el aumento del consumo de tabaco en mujeres a partir de 1970. Esta tendencia se confirma para el año 2020. Así, la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres ha continuado aumentando, mientras que la tasa de incidencia en varones continúa reduciéndose. Pese a todo, el consumo de tabaco continúa siendo más frecuente en hombres que en mujeres de acuerdo con los datos de EUROSTAT para el año 2014, 26,2% de fumadores entre los varones frente a un 18,5% de las mujeres. En general, se espera un aumento de la incidencia de los otros tumores relacionados con el tabaco, como los de cavidad oral y faringe o vejiga urinaria. (Tabla 6)

Tabla 6. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en mujeres en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	2.555
Esófago	475
Estómago	2.874
Colon y recto	18.187
Colon	12.635
Recto	5.552
Hígado	1.624
Vesícula biliar	1.454
Páncreas	3.954
Laringe	386
Pulmón	7.791
Melanoma de piel	3.672
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Riñón (sin pelvis)	2.191
Vejiga urinaria	4.279
Encéfalo y sistema nervioso	2.152
Tiroides	4.180
Linfoma de Hodgkin	652
Linfomas no hodgkinianos	4.256
Mieloma	1.337
Leucemias	2.667
Otros	7.136
Todos excepto piel no melanoma	117.196

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

El número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha continuado en aumento desde hace décadas en probable relación con el aumento poblacional (la población de España creció en 163.336 personas durante la primera mitad de 2019 y se situó en 47.100.396 habitantes), el envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer), la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad y el sedentarismo entre otros muchos) y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal y los de mama, cérvix o próstata, el aumento de la detección precoz. De hecho, si los programas de detección precoz son adecuados, deberían producir una reducción de la mortalidad, pero también pueden producir, en mayor o menor grado, un aumento del número de casos. Debido a la combinación de estos factores, se puede dar el caso de que a pesar de que la exposición a factores de riesgo no varíe a lo largo del tiempo, el número absoluto de casos aumente debido a los otros dos factores (aumento poblacional y/o envejecimiento).

Sin embargo, en los últimos años parece identificarse en la población española una estabilización en la incidencia del cáncer en varones (debido a la reducción del número de tumores relacionados con el tabaco, por la disminución del tabaquismo en hombres), mientras que en mujeres se observa un incremento global (debido al aumento del hábito en mujeres, que condiciona un aumento de tumores relacionados con el tabaco). Otros factores, como el relativo estancamiento poblacional a partir de 2008 o el incremento de casos debido a la implantación de programas de detección precoz, parecen tener un impacto menor en las cifras absolutas.

Las figuras 18 y 19 muestran la evolución de las tasas de incidencia ajustadas por edad a la población europea estándar y su proyección hasta el año 2020, por sexos, del conjunto de cánceres (excepto los de piel no melanoma) y de los cuatro tumores más frecuentes en cada sexo. Se presentan las tasas de incidencia ajustadas por edad a la nueva población europea estándar, ya que éstas son las que se utilizan actualmente por defecto (European Cancer information Center de la Unión Europea – ECIS). Debe tenerse en cuenta que en anteriores ediciones de esta publicación las tasas presentadas fueron ajustadas a la población mundial estándar.

Figura 18. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global del cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en varones en España entre los años 2003 y 2020.

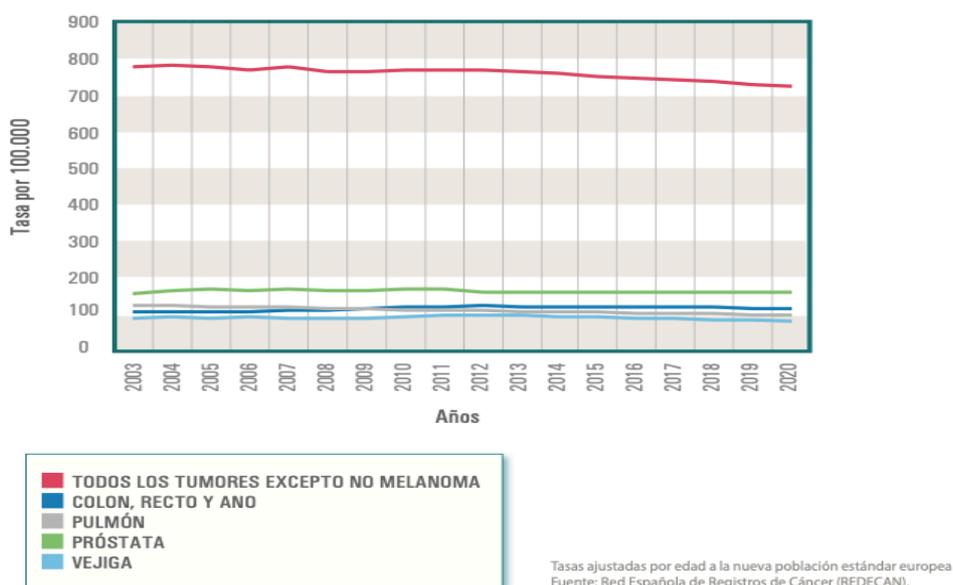
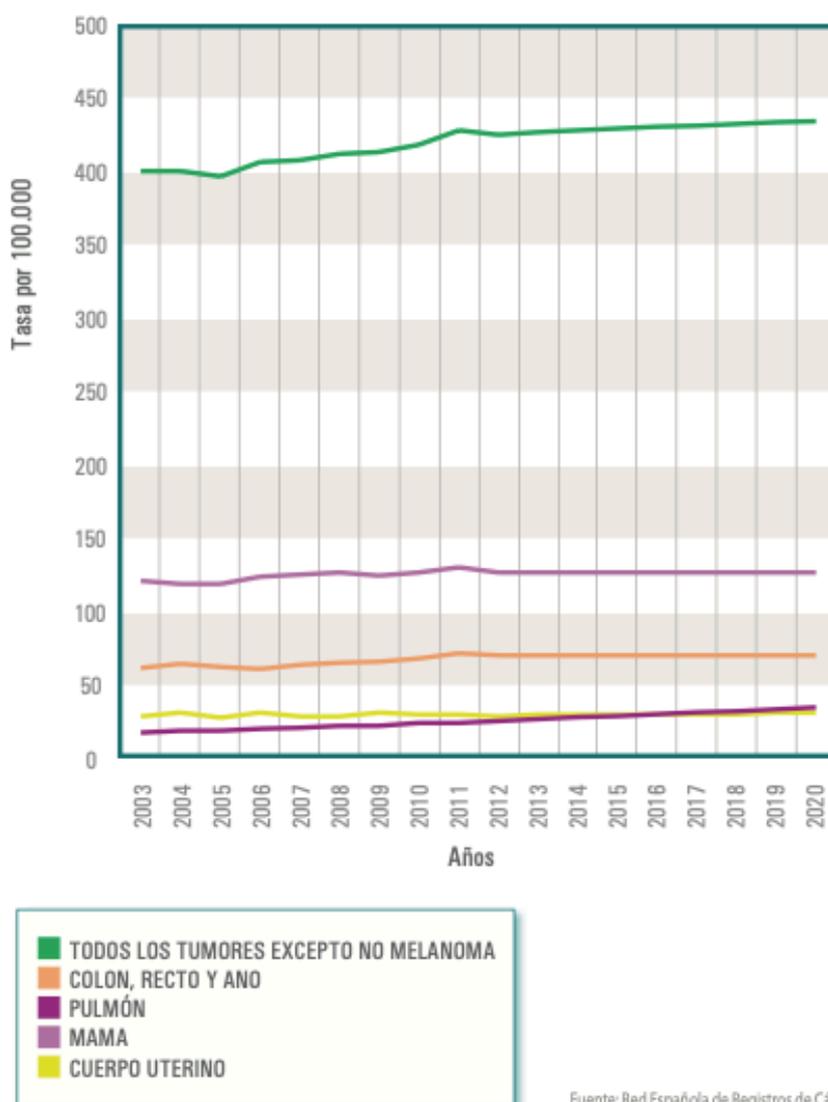


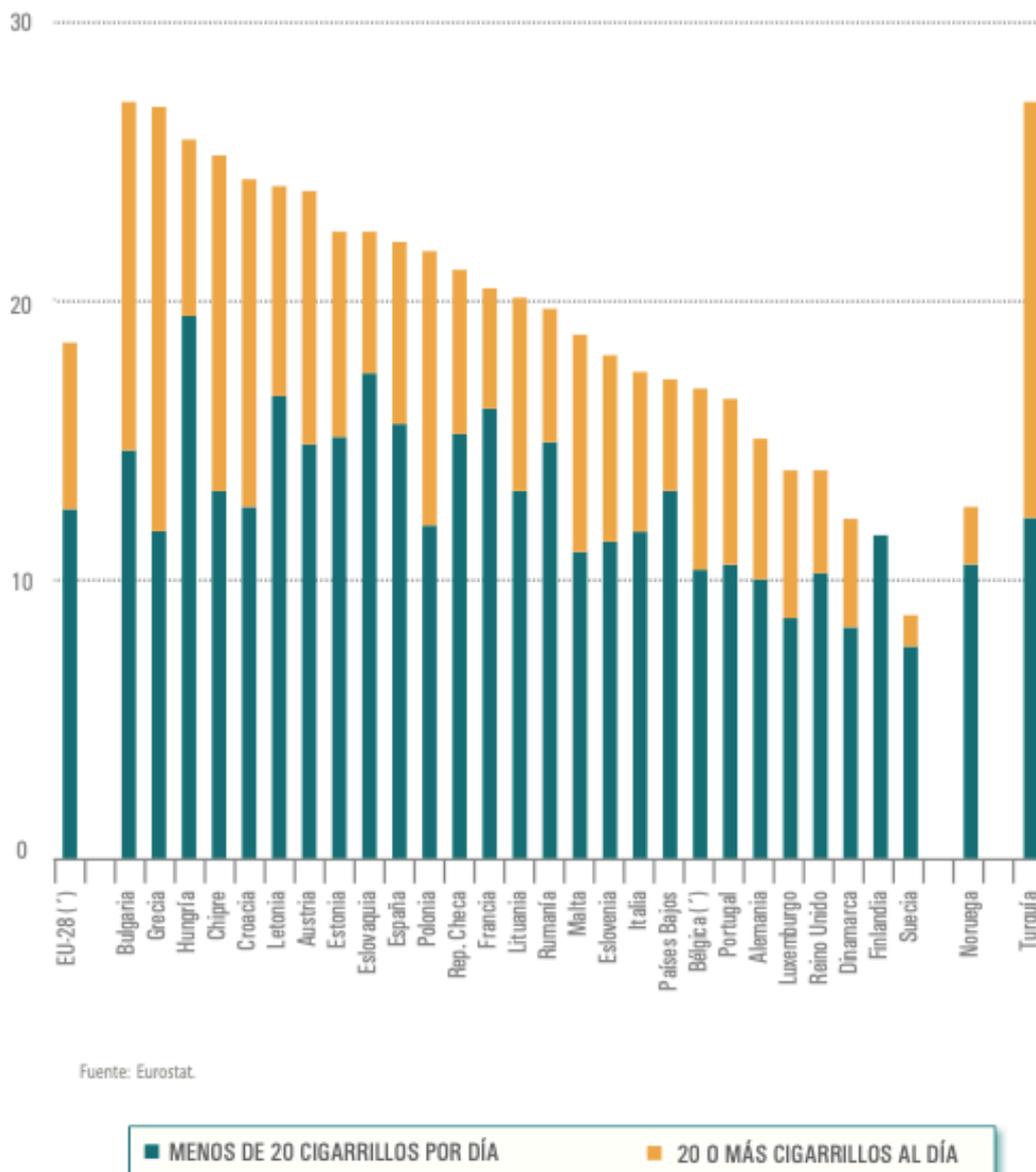
Figura 19. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global del cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre los años 2003 y 2020.



Como indicábamos anteriormente, puede apreciarse un claro descenso en el cáncer de pulmón (y otros tumores relacionados con el tabaco) en varones, debido a la reducción del hábito tabáquico, junto con un claro aumento en el cáncer de pulmón en mujeres (debido a su incorporación al mismo).

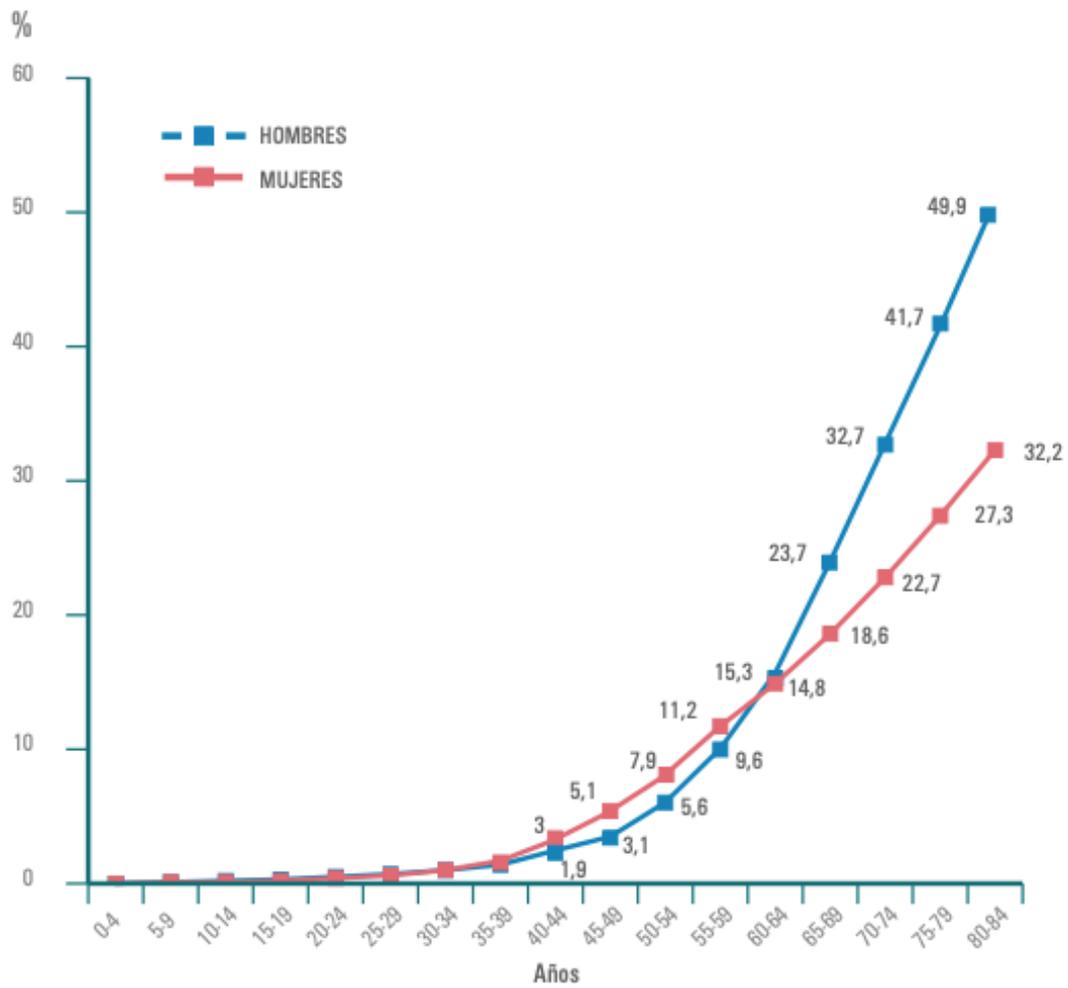
Pese a todo, el consumo de tabaco continúa siendo superior en hombres que en mujeres, de acuerdo con los datos de EUROSTAT para el año 2014 (más de un 20% de fumadores en total, 26,2% de fumadores entre los varones, frente a un 18,5% de mujeres). Por ello, junto con el periodo de latencia entre la exposición al tabaco y la aparición del tumor, las incidencias de los cánceres relacionados con el tabaco son todavía muy superiores en los hombres. Sin embargo, puesto que la incidencia de estos cánceres refleja la prevalencia del consumo de tabaco de muchos años antes, es probable que la incidencia de estos cánceres en las mujeres siga incrementándose en los próximos años.

Figura 20. Proporción de fumadores que consumían tabaco diariamente por nivel de consumo en Europa (porcentaje de personas con edad igual o superior a 15 años).



Otro factor de riesgo fundamental para la aparición de tumores es la edad. La figura 21 muestra el aumento de riesgo o probabilidad (en %) de desarrollar un cáncer en función de la edad. Se puede observar que el riesgo empieza a aumentar de forma importante a partir de los 45-50 años. Desde el nacimiento hasta los 80 años, los hombres tienen un riesgo de desarrollar cáncer de un 41,7% y las mujeres de un 27,3%. A los 85 años, estos valores son de un 49,9% en los hombres y de un 32,2% en las mujeres.

Figura 21. Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) por sexos en España en el año 2020.



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Estas diferencias entre ambos sexos parecen relacionarse con la exposición a distintos factores de riesgo (tanto ambientales como endógenos). Estudios recientes sugieren que las diferencias hormonales podrían desempeñar un papel en la distinta reacción inmunológica a los tumores.

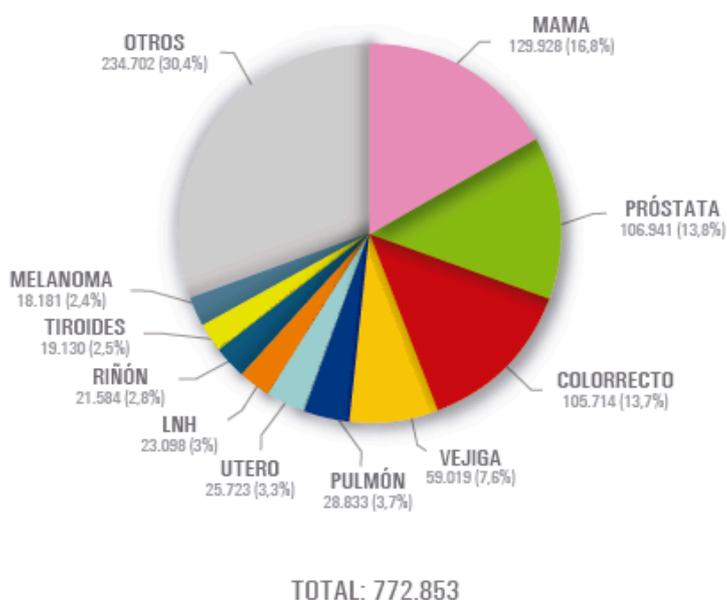
1.2.2 PREVALENCIA

La prevalencia es la proporción de la población que está sujeta a esta enfermedad en un periodo o en un momento determinado e incluye a todas las personas que habiendo sido diagnosticadas de esta enfermedad en el pasado (reciente o lejano) están vivas (estén curadas o no).

La prevalencia se encuentra determinada por la supervivencia, es decir, la prevalencia es más elevada en los tumores con mayor supervivencia, mientras que los tumores con supervivencia más corta podrían tener una menor prevalencia, aunque se diagnostiquen más frecuentemente. Por ejemplo, el cáncer de pulmón es un tumor muy frecuente (29.638 nuevos casos estimados al año en España en la población general en el año 2020). Sin embargo, debido a su alta mortalidad (22.153 casos en 2019), su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (28.833 pacientes). Sin embargo, en 2019 se diagnosticaron 32.953 pacientes con cáncer de mama, mientras su mortalidad en 2019 fue tan sólo de 6.621 pacientes, por lo que su prevalencia a los 5 años es de 129.928 en 2018. Por supuesto, estas tendencias están sujetas a modificación debido a los avances terapéuticos, muy llamativos en los últimos años en el cáncer de pulmón, melanoma, etc.

En la siguiente figura se reflejan los tumores más prevalentes en la población general para el año 2018 (prevalencia a 5 años).

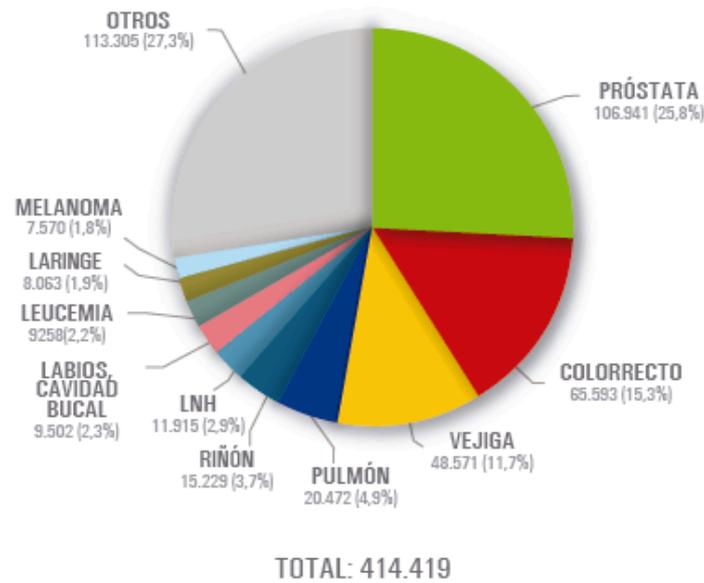
Figura 22. Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2018 (población general) (prevalencia a los 5 años).



Fuente: GLOBOCAN 2018
Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2019.

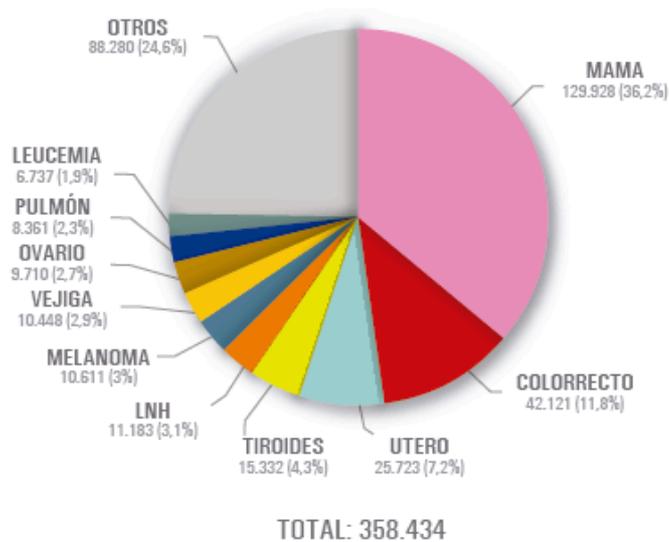
En las siguientes figuras se reflejan los tumores más prevalentes en varones y en mujeres en España para el año 2018.

Figura 23. Estimación de la prevalencia de tumores en varones en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años).



Fuente: GLOBOCAN 2018
 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019.

Figura 24. Estimación de la prevalencia de tumores en mujeres en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años).



Fuente: GLOBOCAN 2018
 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019.

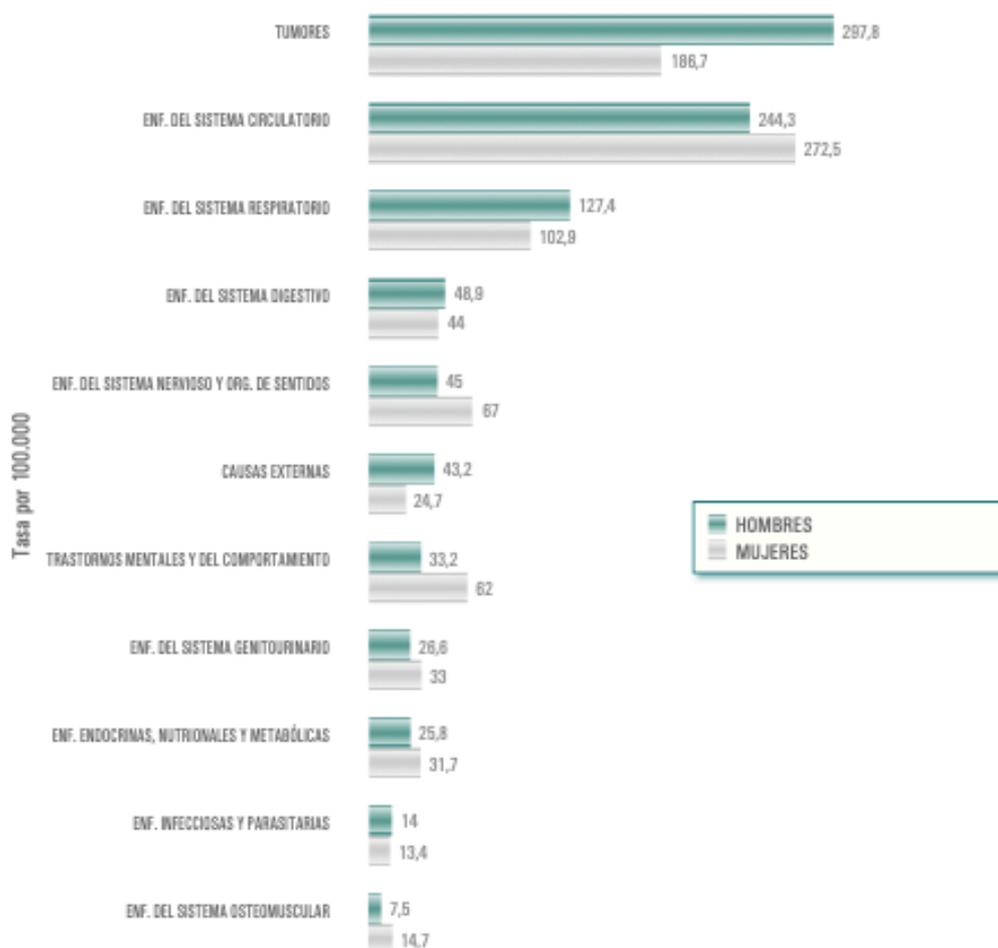
1.2.3 MORTALIDAD

La mortalidad es el número de fallecimientos ocurridos en un periodo concreto en una población determinada. Suele expresarse como el número de fallecimientos por año o como el número de fallecimientos por 100.000 personas por año.

De acuerdo con la última información proporcionada por el INE en diciembre de 2019, correspondiente al año 2018, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España (26,4% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,3% de las muertes), al igual que en años anteriores. Rompiendo la tendencia detectada en años previos, los fallecimientos originados por tumores disminuyeron un 1,3% en 2018.

Al igual que en los últimos dos años, los tumores fueron la primera causa de muerte entre los varones en España (297,8 fallecidos por cada 100.000 hombres), y la segunda en mujeres (con 186,7 por cada 100.000 mujeres). El número de fallecimientos por esta causa descendió en ambos sexos, un 0,4% en hombres y un 0,6% en mujeres.

Figura 25. Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) y sexo. Año 2018.



Fuente INE.

Los tumores responsables del mayor número de muertes fueron de nuevo el cáncer de pulmón (con un aumento del 0,2% respecto a 2017) y el cáncer de colon (que causó un 1,2% menos de fallecimientos) (Tabla 7)

Tabla 7. Defunciones según las causas de muerte por tumores más frecuentes (causas con peso relativo superior al 1,4%). Año 2018.

	Total	Hombres	Mujeres
Total enfermedades	427.721	216.442	211.279
Cáncer de bronquios y pulmón	22.133	17.181	4.952
Cáncer de colon	11.265	6.690	4.575
Cáncer de páncreas	7.132	3.299	3.833
Cáncer de mama	6.621	87	6.534
Cáncer de próstata	5.841	5.841	0

Fuente INE.

Por su parte, las mayores tasas de mortalidad estandarizadas debidas a tumores se registraron en el Principado de Asturias (262,9), Extremadura (258,1) y la ciudad autónoma de Melilla (250,9). Las tasas estandarizadas varían entre comunidades hasta en 60 puntos (desde 203 a 263).

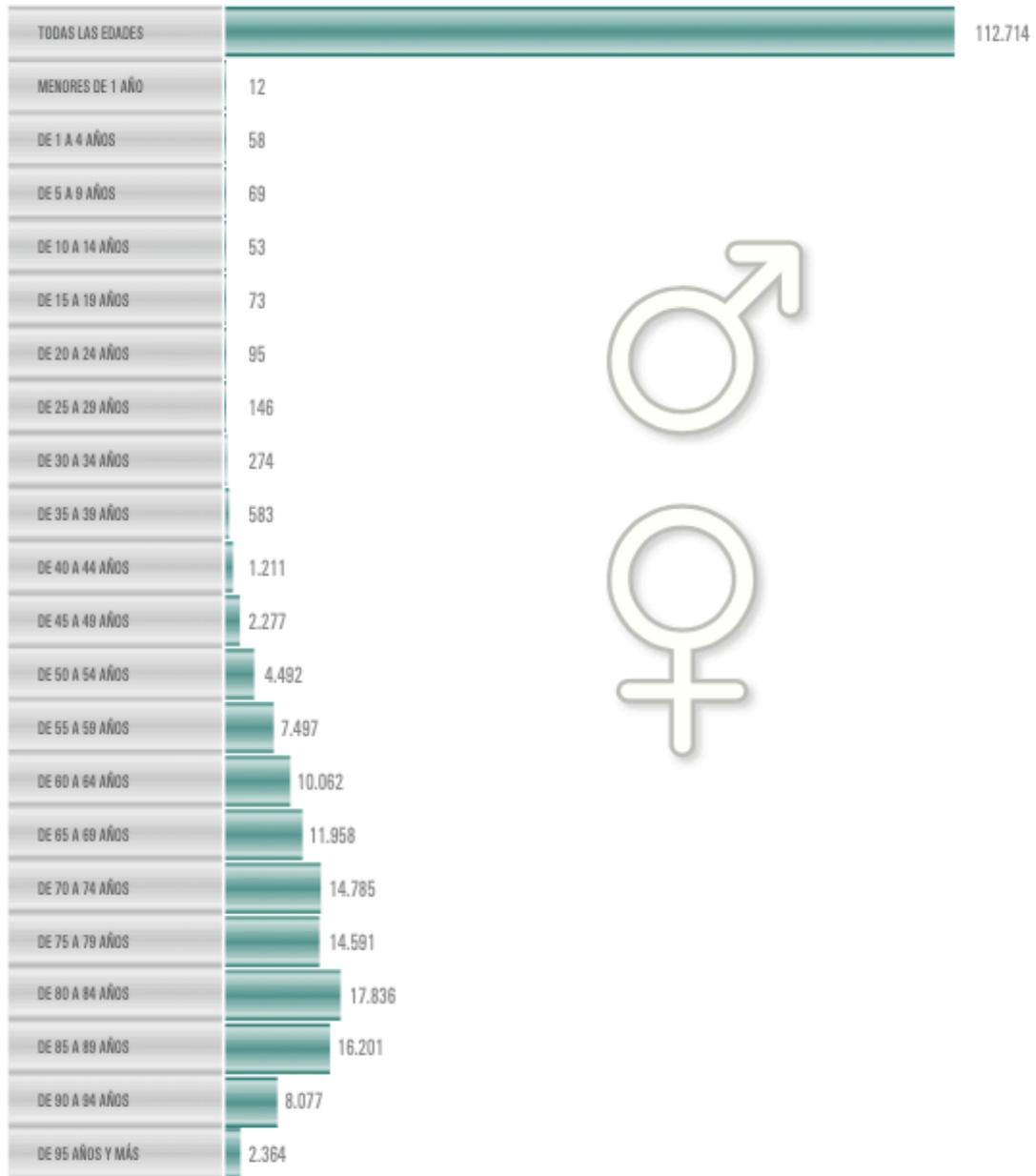
Tabla 8. Tasas brutas y estandarizadas de mortalidad por tumores, por Comunidades y Ciudades Autónomas de residencia. Año 2018. Tasas por 100.000 habitantes.

	Tumores	
	Tasa Bruta	Tasa Estandarizada
TOTAL	241,2	230,9
Andalucía	217,2	235,6
Aragón	274,4	232,5
Asturias, Principado de	355,5	262,9
Baleares, Islas	195,4	227,1
Canarias	206,4	235,7
Cantabria	293,8	249,2
Castilla y León	322,9	232,3
Castilla-La Mancha	242,8	226,9
Cataluña	234,9	228,2
Comunidad Valenciana	235,7	228,6
Extremadura	289,5	258,1
Galicia	312,9	237,9
Madrid, Comunidad de	197,2	203,0
Murcia, Región de	189,4	219,0
Navarra, Comunidad Foral de	240,8	221,5
País Vasco	292,7	243,7
Rioja, La	271,5	236,7
Ceuta	158,9	220,8
Melilla	160,7	250,9

Fuente INE.

Los tumores fueron la principal causa de muerte en los grupos de edad entre uno y catorce años (29,2% del total) y entre 40 y 79 años (43,8%).

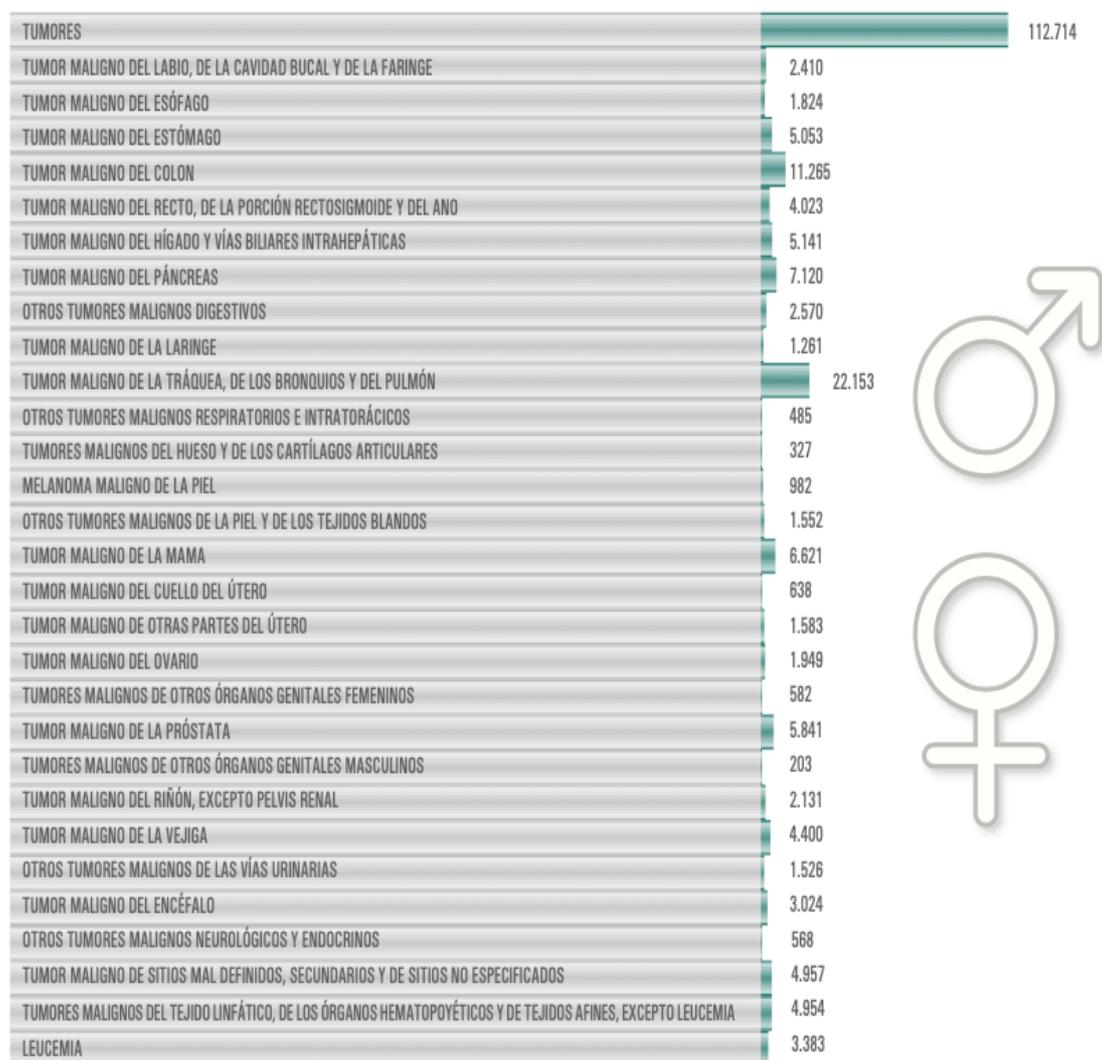
Tabla 9. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, ambos sexos, por edad.



Fuente INE.

Los cánceres que produjeron más defunciones en 2018 fueron los de pulmón, colorrectal, páncreas, mama, próstata, hígado y vías biliares y estómago, todas ellas con más de 5.000 fallecimientos.

Tabla 10. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, por causa, ambos sexos.



Fuente: INE.

Entre los varones, los responsables del mayor número de fallecimientos por cáncer en España fueron el cáncer de pulmón (reducción del 0,4% respecto al año 2017), el cáncer colorrectal (aumento del 1,3%) y el cáncer de próstata (reducción del 1,6%), todos ellos con más de 5.000 defunciones. (Tabla 11)

Tabla 11. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, varones.

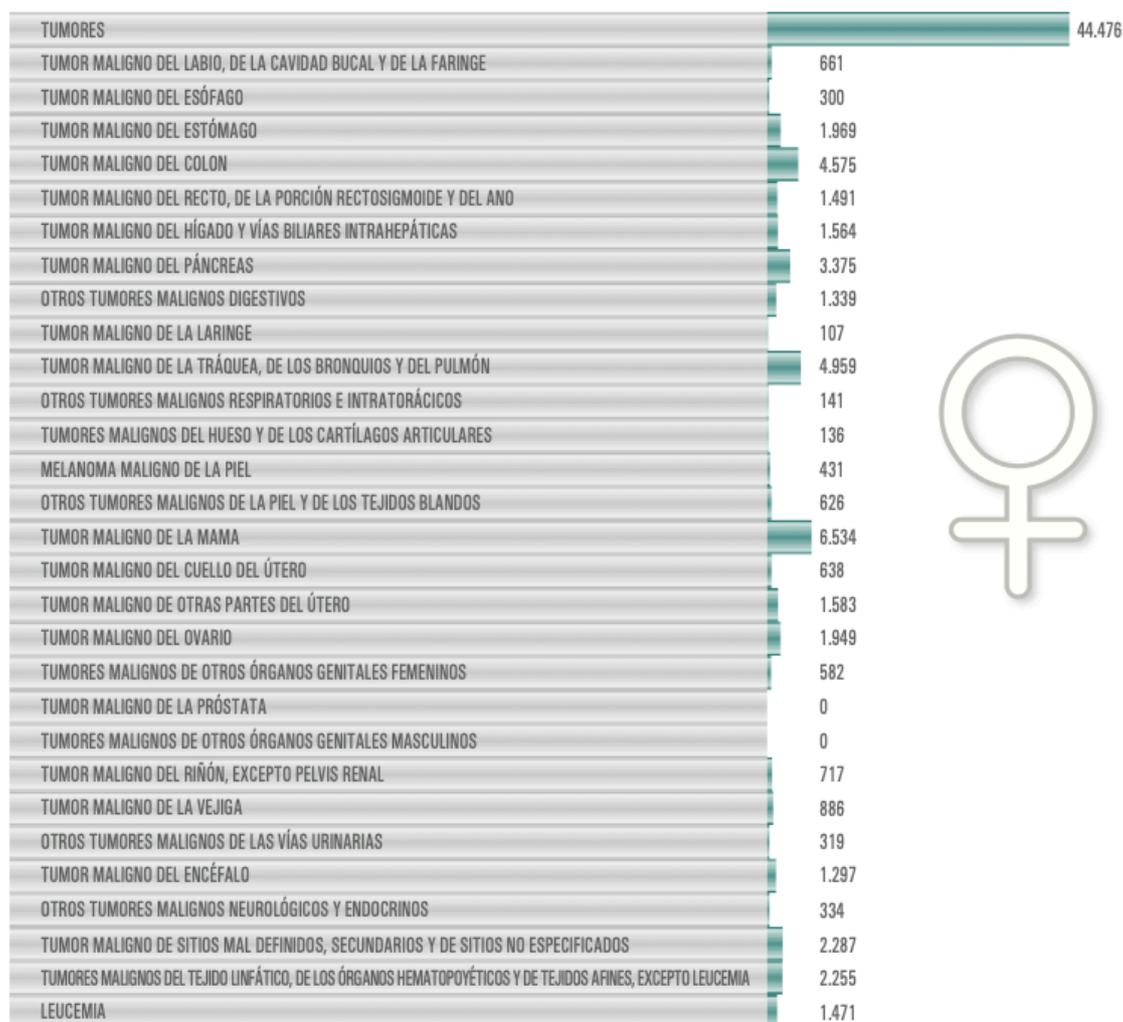
TUMORES	
TUMORES	68.238
TUMOR MALIGNO DEL LABIO, DE LA CAVIDAD BUCAL Y DE LA FARINGE	1.749
TUMOR MALIGNO DEL ESÓFAGO	1.524
TUMOR MALIGNO DEL ESTÓMAGO	3.084
TUMOR MALIGNO DEL COLON	6.690
TUMOR MALIGNO DEL RECTO, DE LA PORCIÓN RECTOSIGMOIDE Y DEL ANO	2.532
TUMOR MALIGNO DEL HÍGADO Y VÍAS BILIARES INTRAHEPÁTICAS	3.577
TUMOR MALIGNO DEL PÁNCREAS	3.745
OTROS TUMORES MALIGNOS DIGESTIVOS	1.231
TUMOR MALIGNO DE LA LARINGE	1.154
TUMOR MALIGNO DE LA TRÁQUEA, DE LOS BRONQUIOS Y DEL PULMÓN	17.194
OTROS TUMORES MALIGNOS RESPIRATORIOS E INTRATORÁCCICOS	344
TUMORES MALIGNOS DEL HUESO Y DE LOS CARTÍLAGOS ARTICULARES	191
MELANOMA MALIGNO DE LA PIEL	551
OTROS TUMORES MALIGNOS DE LA PIEL Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS	926
TUMOR MALIGNO DE LA MAMA	87
TUMOR MALIGNO DEL CUELLO DEL ÚTERO	0
TUMOR MALIGNO DE OTRAS PARTES DEL ÚTERO	0
TUMOR MALIGNO DEL OVARIO	0
TUMORES MALIGNOS DE OTROS ÓRGANOS GENITALES FEMENINOS	0
TUMOR MALIGNO DE LA PRÓSTATA	5.841
TUMORES MALIGNOS DE OTROS ÓRGANOS GENITALES MASCULINOS	203
TUMOR MALIGNO DEL RIÑÓN, EXCEPTO PELVIS RENAL	1.414
TUMOR MALIGNO DE LA VEJIGA	3.514
OTROS TUMORES MALIGNOS DE LAS VÍAS URINARIAS	1.207
TUMOR MALIGNO DEL ENCÉFALO	1.727
OTROS TUMORES MALIGNOS NEUROLÓGICOS Y ENDOCRINOS	234
TUMOR MALIGNO DE SITIOS MAL DEFINIDOS, SECUNDARIOS Y DE SITIOS NO ESPECIFICADOS	2.670
TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS Y DE TEJIDOS AFINES, EXCEPTO LEUCEMIA	2.699
LEUCEMIA	1.912
TUMORES IN SITU	3
TUMORES BENIGNOS	264
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO	656
OTROS TUMORES DE COMPORTAMIENTO INCIERTO O DESCONOCIDO	1.315

Fuente INE.



En mujeres, los tumores responsables del mayor número de muertes en España fueron los de mama (aumento del 0,7%), colon y recto (reducción del 3,8%) y pulmón. De nuevo se identifican los efectos de la incorporación de la mujer al hábito tabáquico ya que el cáncer de pulmón con 4,959 muertes continúa aumentando (+ 2,2%), y por segundo año consecutivo desplazó el cáncer de colon (4,575; - 5,3%) como la segunda causa de muerte por tumores en mujeres (aunque no se toma en consideración el cáncer colorrectal como única entidad, ya que se produjeron 6.066 fallecimientos por cáncer colorrectal en mujeres en 2018; - 3,5%). (Tabla 12)

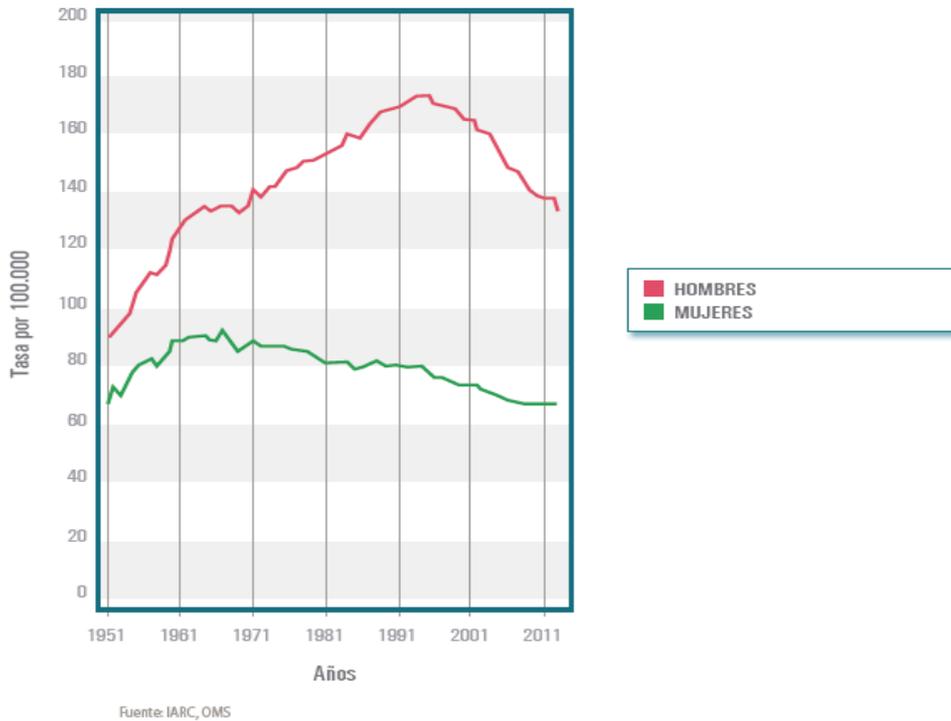
Tabla 12. Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, mujeres.



Fuente INE.

De forma general, la mortalidad del cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas. Estas tendencias reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos (aunque estos últimos, particularmente relevantes en los últimos años, se reflejarán más fidedignamente en los datos epidemiológicos de los próximos años) y, en varones, la disminución de la prevalencia del tabaquismo. Otros cambios, como el aumento de cáncer de pulmón atribuible a la contaminación, los tratamientos para el virus de la hepatitis, etc., tardarán en evidenciarse.

Figura 26. Evolución temporal de la mortalidad estandarizada por edad por tumores en España.



Este descenso de la mortalidad no es uniforme en todos los tumores. Por ejemplo, la mortalidad en mujeres por cáncer de pulmón ha experimentado un aumento en los últimos años debido a la incorporación más tardía de la mujer al hábito tabáquico; mientras que la mortalidad por cáncer de páncreas se ha incrementado, tanto en hombres como en mujeres, debido al aumento de su incidencia.

Figuras 27 y 28. Mortalidad estandarizada por edad por cáncer de pulmón en España, varones (izquierda) y mujeres (derecha) (periodo 1951-2011).

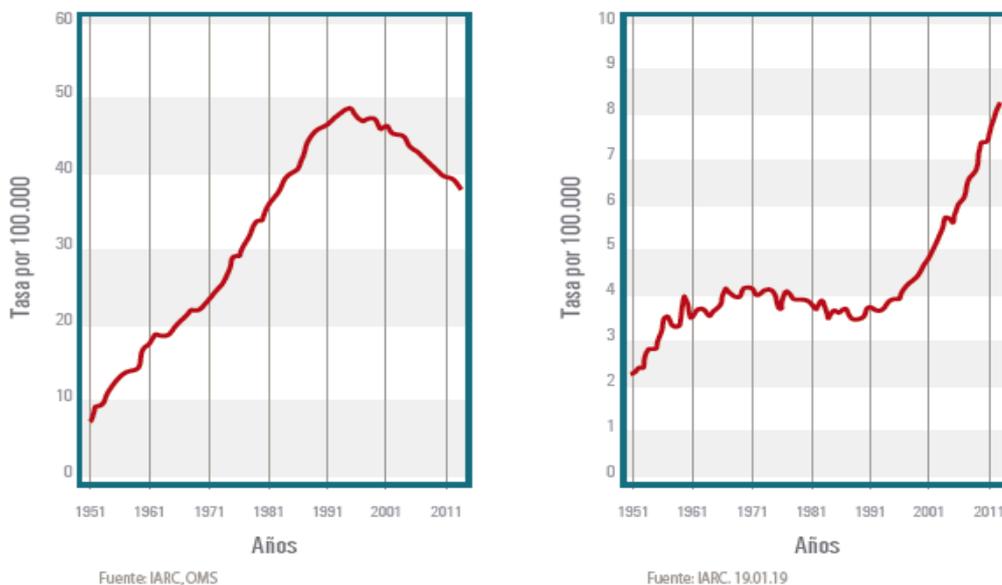
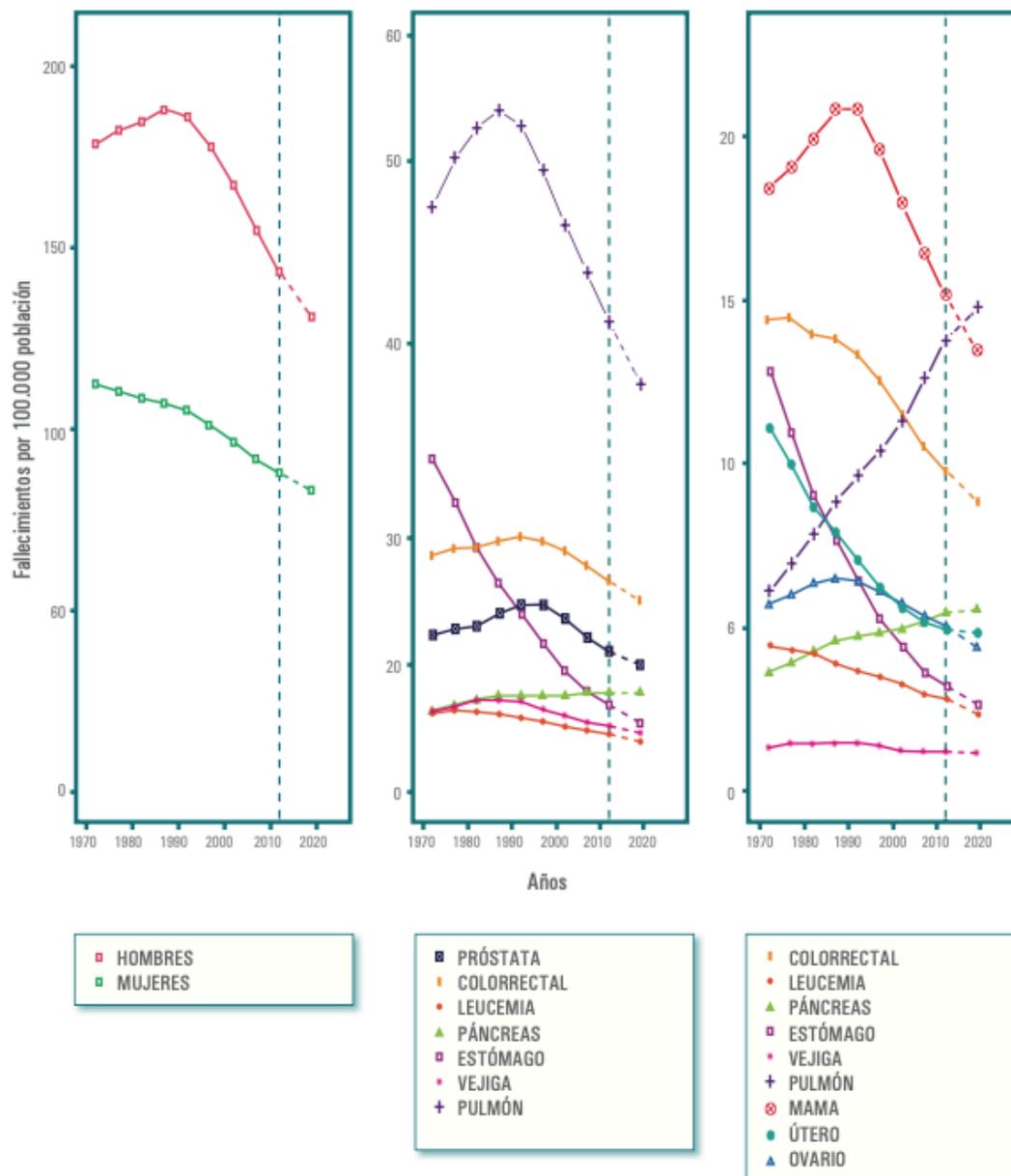


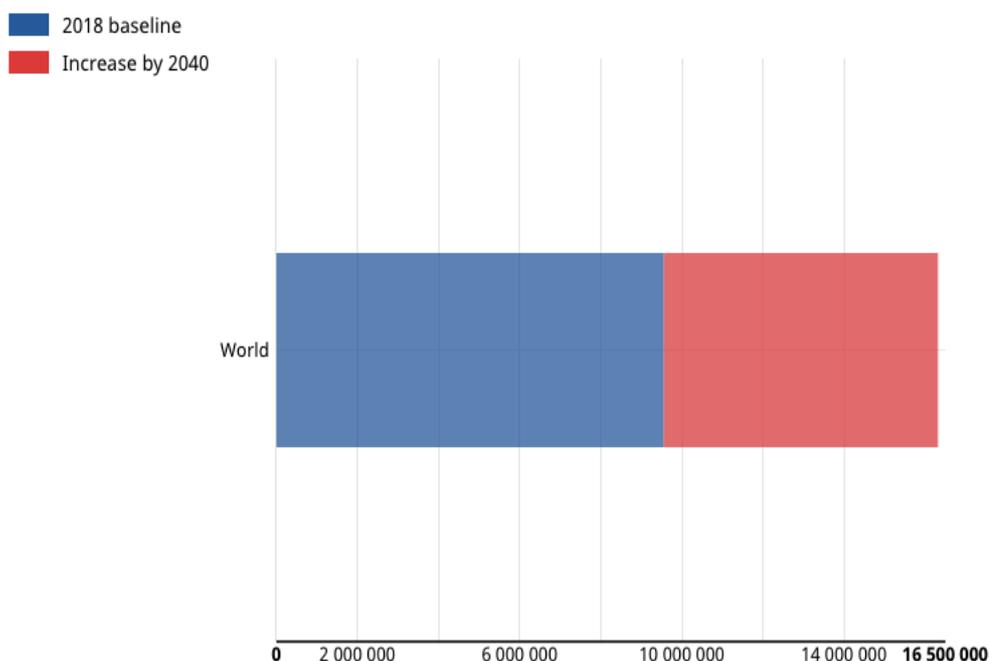
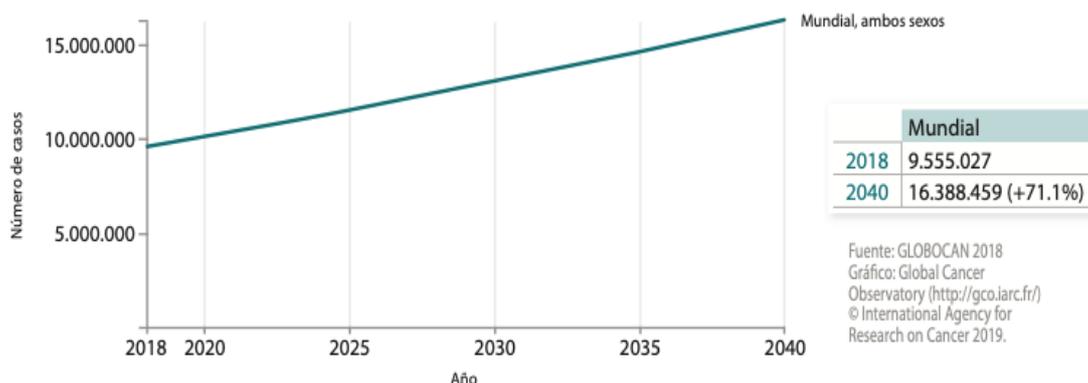
Figura 29. Mortalidad estandarizada por edad (población mundial) entre los quinquenios 1970-1974 y 2010-2014, y predicción para 2019 para el conjunto de todos los tumores y para algunos frecuentes en la Unión Europea, por sexos.



Fuente: M. Malvezzi et al. Annals of Oncology.

A nivel global el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 9,6 millones de muertes relacionadas con tumores en el año 2018, de acuerdo con los datos proporcionados por la OMS. Las estimaciones poblacionales indican que la mortalidad aumentará en las próximas dos décadas, alcanzando los 16,3 millones de casos nuevos en el año 2040 (+71,1%). (Figuras 30 y 31)

Figuras 30 y 31. Número de fallecimientos por tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.



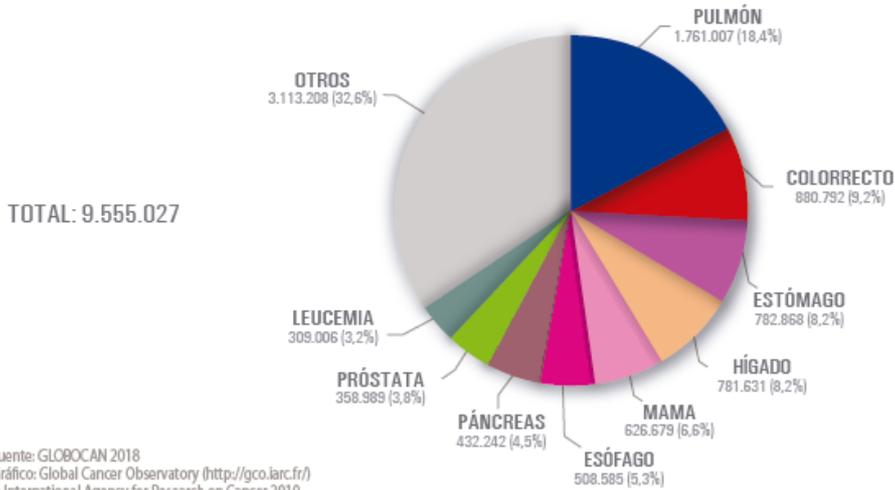
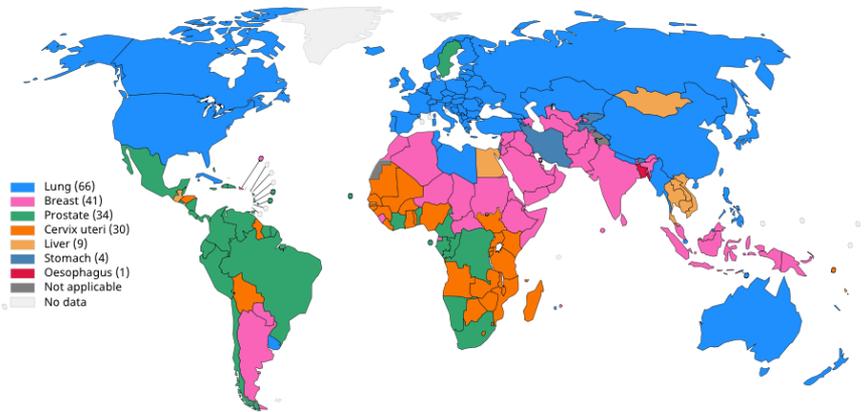
Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2018

International Agency for Research on C
World Health Organization

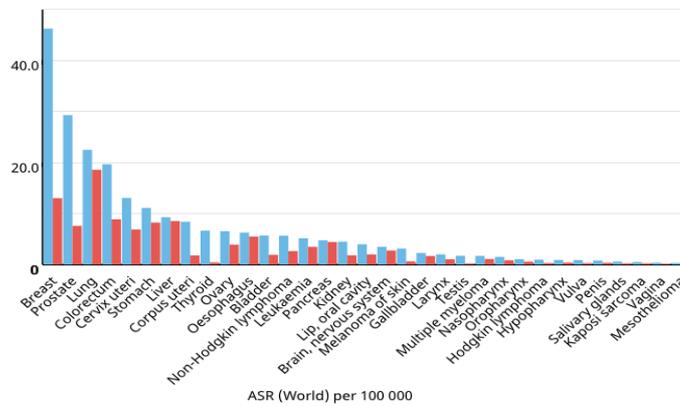
Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial fueron el cáncer de pulmón (18,4% del total de muertes por cáncer), el cáncer colorrectal (9,2%), el cáncer de estómago (8,2%) y el cáncer de hígado (8,2%). (Figuras 32, 33 y 34)

Figuras 32, 33 y 34. Estimación del número de fallecimientos por tumores en el mundo en el año 2018, ambos sexos.

Top cancer per country, estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, both sexes, all ages



Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2019

■ Incidence
■ Mortality

Sin embargo, y pese a que las cifras de mortalidad son muy elevadas, los estudios indican que la supervivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado de forma continua en los últimos años en todos los países europeos, especialmente para el LNH y el cáncer de recto, en probable relación con los avances en el tratamiento, y para el cáncer de próstata, en probable relación con el diagnóstico precoz y el sobrediagnóstico.

Datos europeos recientes sugieren que los resultados de nuestro país son similares a los de países de nuestro entorno, aunque en Europa las estimaciones indican que la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres es superior a la mortalidad por cáncer de mama desde 2016 (fenómeno todavía no observado en España). La mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres presenta tendencia al alza, debido a la incorporación de la mujer al hábito tabáquico a partir de los años 70-80. Es decir, los tumores pulmonares de las mujeres nacidas en los años 1950 y 1960 se están evidenciando en la actualidad, mientras que en los varones la epidemia fue anterior y ya lleva años en descenso, gracias a la reducción del hábito tabáquico en los varones de muchos países. Se calcula que 1 de cada 5 fallecimientos por cáncer en Europa serán debidos al tabaco.

En Europa, el cáncer gástrico muestra la evolución más favorable (reducción del 17,1% en varones y 13,7% en mujeres desde 2014). Asimismo, la mortalidad por cáncer de mama y por cáncer colorrectal también se encuentra en descenso. Sin embargo, la mortalidad por otros tumores, como el cáncer de páncreas, parece mantenerse estable por el momento, si bien algunas publicaciones sugieren que esto podría modificarse en los próximos años, ya que se comienzan a identificar en algunas publicaciones un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de páncreas que alcanzan supervivencias prolongadas.

En otros países como EE.UU., la tasa de mortalidad aumentó hasta 1991, y desde entonces ha disminuido de forma continua hasta 2017 (reducción del 29%), debido a las mejoras en las tasas de las cuatro causas principales de mortalidad (pulmón, cáncer colorrectal, mama y próstata). Es especialmente marcada la aceleración en la disminución del cáncer de pulmón (reducción del 3% anual de 2008 a 2013 frente a una reducción del 5% de 2013 a 2017, aunque, de forma global, el cáncer de pulmón causó en EE.UU. en 2017 más muertes que el cáncer de mama, próstata, colorrectal y cerebro juntos. Otras reducciones importantes se han evidenciado en el melanoma, probablemente debido a las mejoras terapéuticas y a la concienciación de la población con respecto a la irradiación solar.

Es importante tener en cuenta que la mortalidad podría ser un mejor indicador de los avances terapéuticos que la supervivencia, ya que se ve menos afectada por algunos factores como los cambios en los programas de detección (si aumentan los casos detectados precozmente aumenta la supervivencia y la incidencia, aunque no disminuya necesariamente la mortalidad).

1.2.4. SUPERVIVENCIA

La supervivencia observada representa la probabilidad de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico, independientemente de la causa de defunción. Está influenciada tanto por la mortalidad debida al cáncer como por la mortalidad por otras causas.

La supervivencia neta es un indicador estándar para comparar la supervivencia de cáncer en estudios poblacionales. En los pacientes con cáncer se interpreta como la probabilidad de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico, en ausencia de otras causas de muerte.

Presentamos los datos elaborados por REDECAN (<https://redecn.org/es/index.html>) correspondientes al sexenio 2008-2013, elaborados a partir de la información proporcionada por 13 registros de cáncer de población de España (Asturias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Euskadi, Girona, Gran Canaria, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona y Tenerife).

Globalmente, la supervivencia neta a 5 años de los pacientes diagnosticados en el periodo 2008-2013 en España fue de 55,3% en los hombres y 61,7% en las mujeres. Estas diferencias en la supervivencia global entre sexos se deben probablemente a que determinados tumores son más frecuentes en un sexo que en otro, ya que las diferencias más importantes en supervivencia se deben al tipo tumoral (junto con el estadio al diagnóstico).

Así, en los hombres, la supervivencia neta estandarizada por edad fue del 90% en los cánceres de próstata y de testículo y del 86% en el de tiroides, mientras que fue del 7% en el cáncer de páncreas, del 13% en el de pulmón y en el de esófago y del 18% en el de hígado.

En las mujeres, el cáncer de tiroides tuvo una supervivencia neta del 93%, el melanoma cutáneo del 89% y el cáncer de mama del 86%, mientras que en el cáncer de páncreas fue del 10% en los de hígado y esófago del 16% y en el de pulmón del 18%.

Tabla 13. Supervivencia observada y neta a cinco años de los tumores más frecuentes en España.

TIPO DE CÁNCER	HOMBRES		MUJERES	
	S. OBSERVADA	S. NETA	S. OBSERVADA	S. NETA
Cavidad oral y faringe	34,0	38,2	52,8	57,2
Esófago	11,8	13,1	15,0	15,7
Estómago	23,3	26,0	28,4	30,3
Colon	55,5	63,1	58,8	63,9
Recto	53,3	60,4	58,1	62,7
Hígado	16,4	17,9	15,5	16,2
Vesícula y vías biliares	15,4	21,8	14,0	18,8
Páncreas	6,7	7,2	9,6	10,0
Laringe	52,5	60,0	60,5	66,1
Bronquios y pulmón	11,6	12,7	16,8	17,6
Melanoma cutáneo	75,8	82,3	84,6	88,9
Mama			78,4	85,5
Cuello uterino			63,4	65,5
Cuerpo uterino			68,9	74,0
Ovario y anejos			38,9	40,9
Próstata	78,9	89,8		
Testículo	86,0	89,2		
Riñón	57,6	64,8	61,6	65,8
Vejiga urinaria	64,9	73,8	69,4	75,9
Encéfalo	20,5	20,8	24,0	24,2
Tiroides	80,9	86,1	89,6	93,1
Linfoma de Hodgkin	77,5	80,6	81,5	82,6
Linfomas no hodgkinianos	55,5	62,4	64,2	68,4
Mieloma múltiple	40,4	44,8	48,2	51,2
Leucemia linfoide crónica	68,3	77,7	74,1	80,7
Leucemia mieloide aguda	18,3	19,2	24,3	24,9
Todos excepto piel no melanoma	48,9	55,3	57,4	61,7

Fuente: Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Para el cálculo de la supervivencia neta se utilizó el estimador de Pohar Perme.

La supervivencia de los pacientes con cáncer de España es similar a las de los países de nuestro entorno. Se estima que se ha duplicado en los últimos 40 años y es probable que, aunque lentamente, continúe aumentando en los próximos años.

1.2.5 CASOS DE CÁNCER ATRIBUIDOS A CAUSAS ESPECÍFICAS: OBESIDAD, RADIACIÓN ULTRAVIOLETA E INFECCIONES

Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta, dado que podemos incidir sobre ello, es que de acuerdo con los datos publicados por la OMS, alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a los cinco factores evitables más importantes, incluyendo el tabaco (responsable de hasta un 33% de los tumores a nivel global, y de hasta un 22% de las muertes por cáncer), las infecciones (especialmente relevantes en países en vías de desarrollo, en los que son responsables de hasta un 25% de los tumores), el alcohol (responsable de hasta un 12% de los tumores en el mundo), el sedentarismo y las dietas inadecuadas (insuficiente cantidad de fruta y verdura).

Por otra parte, el Global Cancer Observatory (GCO) de la International Agency for Research on Cancer (IARC) ha realizado durante los dos últimos años esfuerzos para reflejar el impacto de algunas causas evitables como la obesidad, las infecciones o la exposición solar, con la finalidad de difundir información relevante sobre estas causas prevenibles.

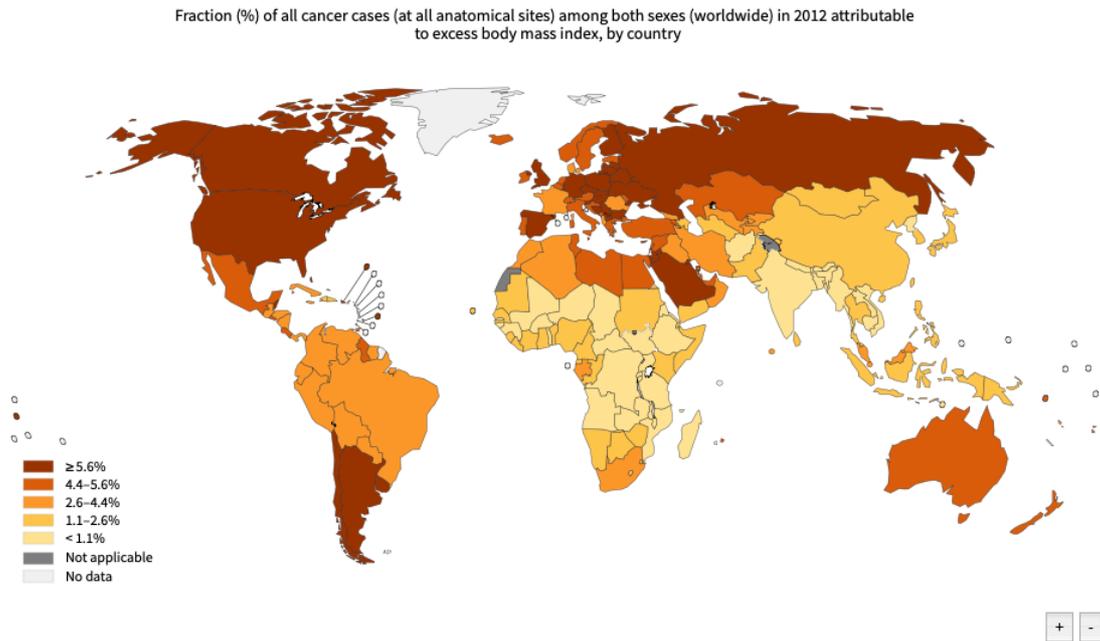
En cuanto a la obesidad, se utilizan los valores de índice de masa corporal (IMC) promedio y las desviaciones estándar correspondientes para adultos de 20 años o más por país, sexo y grupo de edad (20–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74 y ≥ 75 años) en 1982 y 2002. Las estimaciones de IMC utilizadas fueron informadas por el Grupo colaborador de la carga global de factores de riesgo metabólico en enfermedades crónicas.⁽³⁾

Solo son incluidos los cánceres considerados por World Cancer Research Fund (WCRF) International⁽⁴⁾ con una evidencia suficiente de su asociación con el exceso de IMC: adenocarcinoma de esófago, cáncer de colon, recto, riñón, páncreas, vesícula biliar, mama postmenopáusica, cuerpo uterino y ovario. Las estimaciones del riesgo relativo específicas por sexo para los sitios incluidos en el análisis se obtuvieron de las estimaciones estandarizadas del metanálisis publicado⁽⁵⁾ y del proyecto de actualización continua de WCRF.⁽⁶⁾

La distribución del IMC mínimo teórico se definió como una distribución del IMC con una media de 22 kg / m² y una desviación estándar de 1, donde se supone que la carga de la enfermedad es más baja a nivel de la población. No se asumió ningún riesgo de un IMC por debajo de 22 kg / m² ni un aumento de riesgo por encima de un IMC de 40 kg / m².

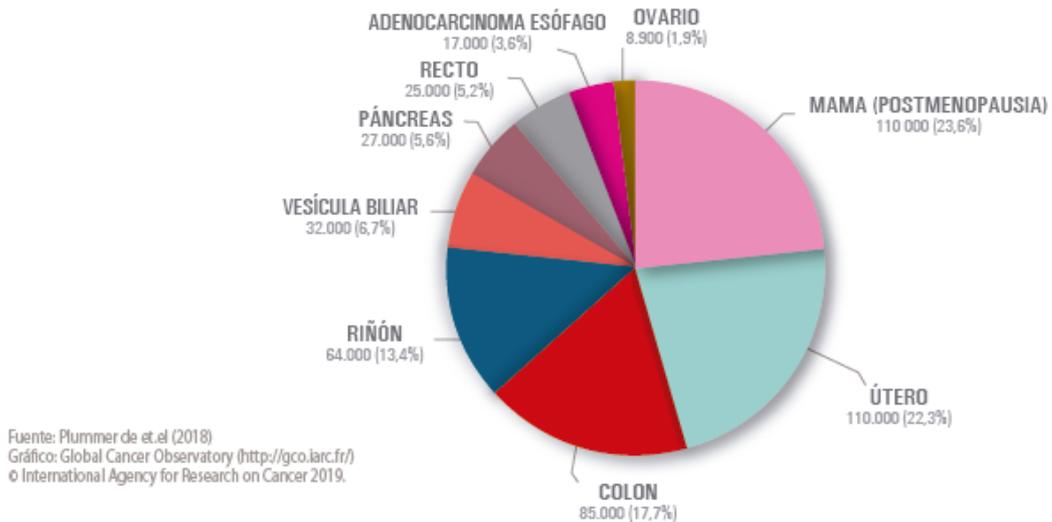
Debido al tiempo de retraso entre tener un alto peso corporal y desarrollar cáncer (se supone que es de 10 años), la carga de cáncer relacionada con el exceso de peso entre adultos de 20 años o más solo será evidente entre los casos de cáncer 10 años después. Por lo tanto, las cifras de cánceres incidentes en 2012 por edad (≥ 30 años), sexo y país se obtuvieron de GLOBOCAN 2012. (Figuras 35)

Figuras 35. Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012.



Hoy día ya disponemos de evidencia suficiente para asociar de manera causal la obesidad con al menos nueve tipos de cáncer y saber que su impacto en la incidencia es de unos 450.000 casos de cáncer anuales.

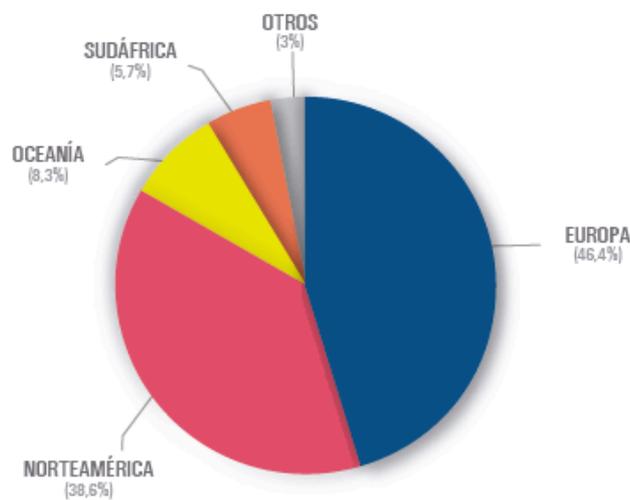
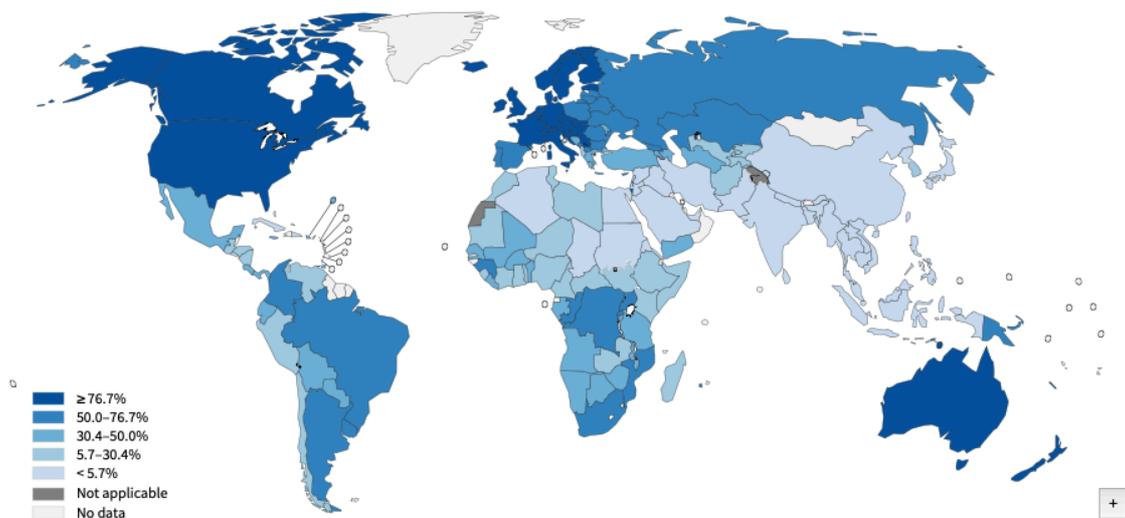
Figura 36. Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012, por localización tumoral.



Por otra parte, hasta un total de 168.000 casos de tumores pueden considerarse atribuibles a la radiación ultravioleta, siendo el número de casos especialmente relevante en Europa (78.000 casos), Norte-América (64.900 casos) y Oceanía (13.900 casos) en relación con el fototipo cutáneo. (Figuras 37 y 38)

Figuras 37 y 38. Número de casos de tumores atribuibles a radiación ultravioleta, por continente.

Population attributable fraction (PAF) of melanoma cases worldwide in 2012, among men and women of all ages (30+ years), attributable to ultraviolet (UV) radiation exposure, by country



Número total de casos atribuibles: 168.000

Fuente: Plummer de et al (2018)
 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019.

Las estimaciones nacionales de nuevos casos de melanoma cutáneo, se obtienen de GLOBOCAN 2012, incluyendo en el estudio solo aquellos países / territorios con al menos 10 casos de melanoma (en ambos sexos) (n = 153 países / territorios, que representa el 96% de la carga global estimada de melanoma).⁽⁷⁾

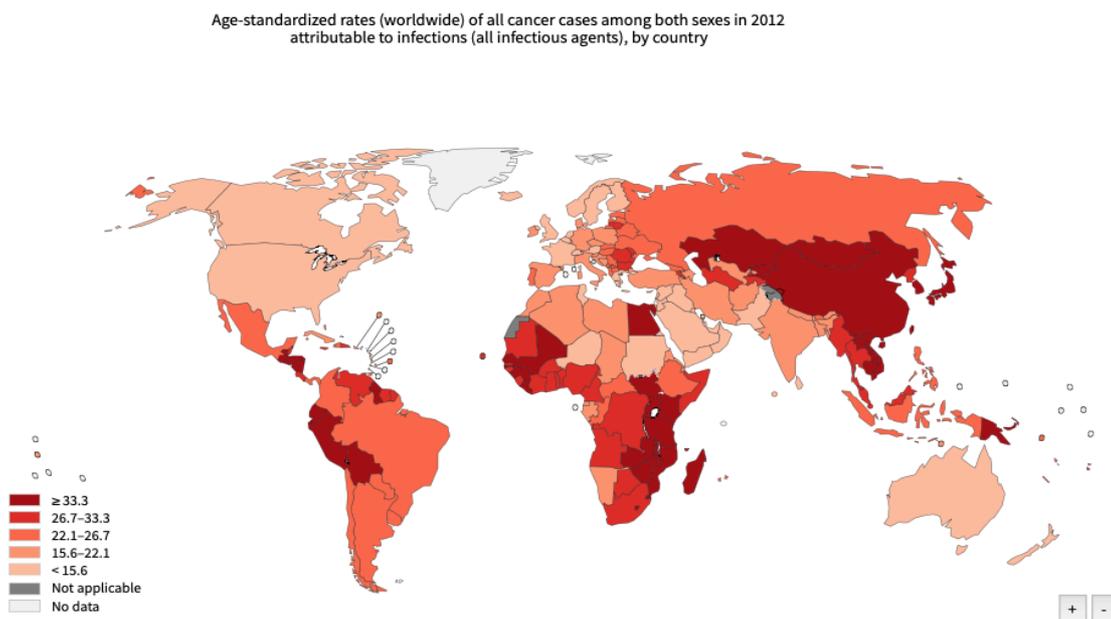
Una de las formas en que se han agrupado los resultados es mediante el Índice de Desarrollo Humano (IDH), un indicador compuesto por la esperanza de vida, educación y producto interior bruto por persona. Los 153 países / territorios incluidos se agruparon en cuatro categorías según sus grupos de IDH definidos por la organización de Naciones Unidas (ONU) a partir de 2012: IDH muy alto, alto, medio y bajo.⁽⁸⁾

La prevalencia e intensidad de la exposición a la radiación ultravioleta (UV) es difícil de cuantificar a nivel poblacional, debido a que no hay poblaciones que no estén completamente expuestas a la luz solar. Por este motivo, las tasas de incidencia observadas de melanoma se compararon con las de una población de referencia con exposición a la radiación UV mínima.⁽⁹⁾

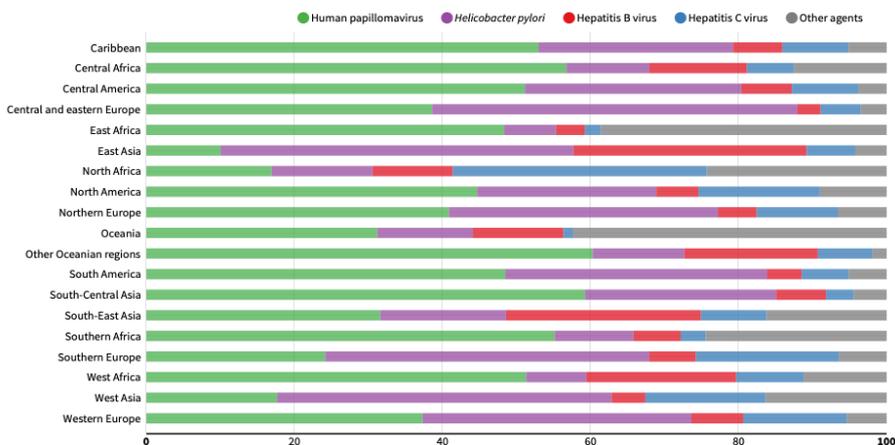
Las fracciones atribuibles poblacionales (FAP) se calcularon como la diferencia proporcional entre el número estimado de casos nuevos en 2012 (por país / territorio, grupo de edad cada 5 años (edad \geq 30 años) y sexo) y el número esperado de casos, utilizando las tasas de incidencia de la población de referencia.

Por último, existen 10 agentes infecciosos clasificados como carcinógenos por IARC (*Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), serotipos del virus del papiloma humano 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 (VPH), virus Epstein-Barr (VEB), virus herpes tipo 8 (HVH-8) o herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi, virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), *Opisthrochis viverrini*, *Clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium*). El VIH no se considera de forma separada, pues aumenta la incidencia de cáncer mediante inmunosupresión, potenciando la acción carcinógena de otros virus. Así, para evitar duplicidades, el efecto fue atribuido siempre al virus superimpuesto y no al VIH.^{(10) (11)} (Figuras 39, 40, 41 y 42)

Figuras 39, 40, 41 y 42. Número de casos de tumores atribuibles a infecciones para el año 2012, ambos sexos.



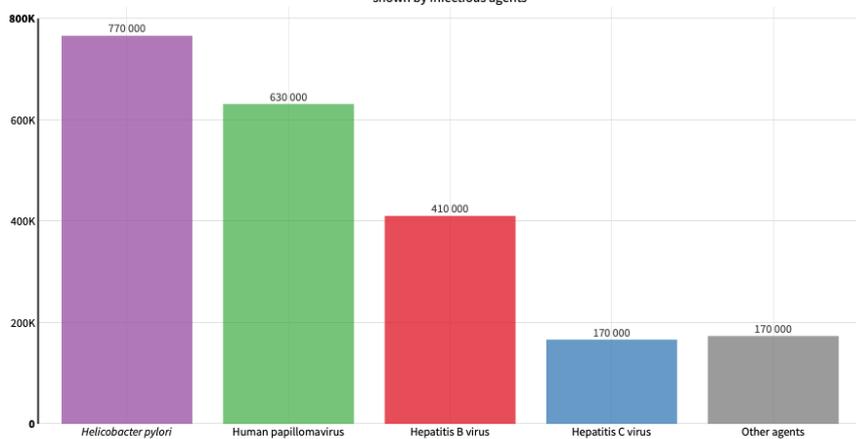
Proportions of cancer cases among both sexes attributable to infections in 2012 (by regions)



Data source: Plummer, de Martel et al. (2016)
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

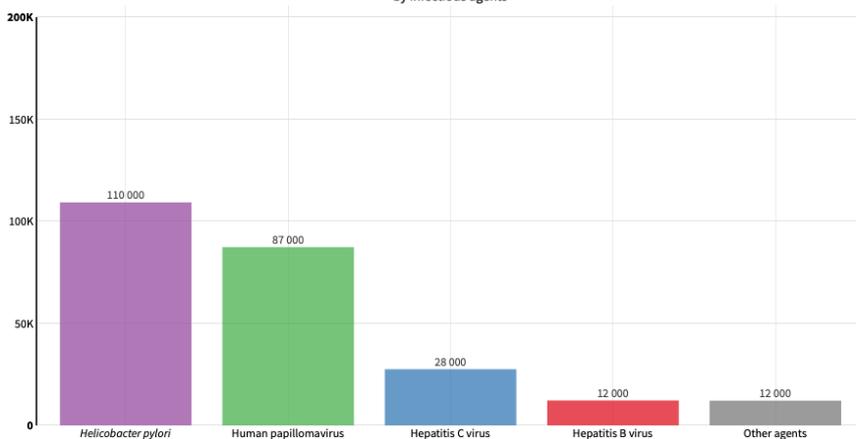
Cancer cases (all infectious agents) among both sexes in 2012 attributable to infections, in the world, shown by infectious agents



Data source: Plummer, de Martel et al. (2016)
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

Cancer cases (all infectious agents) among both sexes in 2012 attributable to infections, in Europe, shown by infectious agents



Data source: Plummer, de Martel et al. (2016)
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

El número estimado de nuevos casos de cáncer se obtuvo de GLOBOCAN 2012. Los países se agruparon en áreas geográficas según la definición de la ONU y los resultados también fueron agrupados por el IDH de 2012. Los 184 países se dividieron por cuartiles según su distribución de IDH de 2012 en cuatro grupos, cada uno con un número igual de países (aunque con tamaños de población sustancialmente diferentes) y se etiquetaron como bajo, medio, alto y muy alto IDH.

El número de casos nuevos de cáncer atribuibles a cada infección se calculó multiplicando las estimaciones de incidencia por la FAP. La FAP es una estimación de la proporción de casos de una enfermedad que, en teoría, podrían evitarse si se modificara o eliminara la exposición a un factor de riesgo específico. Las estimaciones de la prevalencia de la infección y el riesgo relativo se extrajeron de los datos publicados. Cuando la asociación entre la presencia de agentes infecciosos y el desarrollo del cáncer es muy fuerte, los cálculos se basan en la prevalencia de la infección en los casos de cáncer y no en la población general.

Es importante destacar que la lucha contra el cáncer de cérvix constituye uno de los objetivos prioritarios de salud pública de la OMS, ya que la vacunación contra el VPH, puede evitar la mayoría de los casos de cáncer de este subtipo. En 2019, 100 países del mundo habían introducido la vacunación en sus esquemas nacionales, si bien estos 100 países tan sólo cubrirán el 30% de la población diana global. Las tasas de introducción en países en vías de desarrollo son mucho menores que las de los países desarrollados, lo cual se refleja en las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer. Además, el VPH se asocia a cáncer de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe.

Figura 43. Países con vacuna del VPH en su programa nacional de vacunación 2018.



Aun así, la tasa de vacunación en países desarrollados no alcanza las cotas esperables en muchas ocasiones. Así, en nuestro país existe un grado de implantación muy distinto entre las distintas Comunidades Autónomas.

Tabla 14. Cobertura de vacunación de la primera y segunda dosis de VPH. Comunidades Autónomas. Año 2018.

CCAA	COHORTE 2005					
	PRIMERA DOSIS (% NIÑAS VACUNADAS CON AL MENOS 1 DOSIS)			SEGUNDA DOSIS (% NIÑAS VACUNADAS CON AL MENOS 2 DOSIS)		
	Nº VACUNADOS	POBLACIÓN DIANA	COBERTURA (%)	Nº VACUNADOS	POBLACIÓN DIANA	COBERTURA (%)
Andalucía	36.174	48.122	75,2	28.826	48.122	59,9
Aragón	-	-	-	-	-	-
Asturias ¹	3.238	3.870	83,7	1.597	3.870	41,3
Baleares	-	-	-	-	-	-
Canarias	8.826	10.563	83,6	6.788	10.563	64,3
Cantabria	2.450	2.728	89,8	2.048	2.728	75,1
Castilla y León	9.318	10.281	90,6	9.025	10.281	87,8
Castilla-La Mancha	8.047	9.476	84,9	7.562	9.476	79,8
Cataluña	31.505	39.440	79,9	28.700	39.440	72,8
C. Valenciana	22.420	26.052	86,1	18.517	26.052	71,1
Extremadura	4.740	5.153	92,0	4.453	5.153	86,4
Galicia	10.040	10.230	98,1	8.192	10.230	80,1
Madrid	30.338	33.021	91,9	25.080	33.021	76,0
Murcia	7.516	8.246	91,1	7.186	8.246	87,1
Navarra	3.008	3.268	92,0	2.861	3.268	87,5
País Vasco	9.435	9.927	95,0	9.194	9.927	92,6
La Rioja	1.426	1.542	92,5	1.388	1.542	90,0
Ceuta	426	525	81,1	426	525	81,1
Melilla	510	571	89,3	492	571	86,2
TOTAL	189.417	223.015	84,9	162.335	223.015	72,8

Asturias¹ vacuna con VPH a los de 13 años.
Falta información de Aragón y Baleares.

Fuente: Ministerio de Sanidad.

1.3 CÁNCER EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

1.3.1 SITUACIÓN ACTUAL

Actualmente hay 36.9 millones de pacientes infectados por VIH (PIV) en todo el mundo. En España, hay alrededor de 150,000 personas que viven con el VIH y aproximadamente 10 nuevas infecciones por día (<http://www.unaids.org>).

Desde la epidemia de infección por el VIH a principios de la década de los 80, el cáncer ha figurado en un lugar destacado como una enfermedad oportunista ⁽¹²⁾. Son considerados tumores defintorios de SIDA (TDS), por su frecuencia aumentada en PIV ⁽¹³⁾ y todos ellos relacionados con infecciones virales, el SK, el LNH (linfoma cerebral primario, linfoma tipo Burkitt, inmunoblásticos...) y, desde el año 1993, también el carcinoma de cérvix, siendo los dos primeros los máximos exponentes de este tipo de neoplasias ya que la incidencia de ambos se incrementa de forma paralela a la progresión de la inmunodeficiencia celular ^{(14) (15)}.

La introducción del TARGA en el año 1996, supuso un incremento en la supervivencia y una mejoría en la calidad de vida de los PIV. Sin embargo, su administración ha tenido otras consecuencias, como el desarrollo de complicaciones metabólicas, hepáticas o renales ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Estas complicaciones pueden estar producidas por el efecto directo de un determinado fármaco antirretroviral, la interacción de estos fármacos antirretrovirales con el resto de la medicación empleada o por la asociación de otras comorbilidades, por ejemplo, las hepatopatías.

En las últimas dos décadas debido al desarrollo del TAR, que combina terapias de fármacos con elevada eficacia y favorable tolerabilidad, hoy en día el control del VIH es óptimo, consiguiendo niveles plasmáticos indetectables de replicación viral. El TAR ha reducido en gran medida la progresión de la enfermedad con modificación en la historia natural, aumento en la esperanza y calidad de vida de los PIV ⁽¹⁹⁾.

Sin embargo, una vez establecida, la infección por VIH, a día de hoy no existe una cura definitiva, el virus puede persistir como un provirus latente en el genoma del huésped de las células infectadas. Este "depósito de virus" es indetectable por la respuesta inmune y los regímenes farmacológicos actuales. Por lo tanto, si por alguna razón, el TAR se detiene, el VIH se replica rápidamente en la sangre y continúa ejerciendo su efecto destructivo sobre el sistema inmunitario.

Al igual que otras enfermedades oportunistas, como las infecciones, las neoplasias asociadas al VIH también han disminuido su incidencia, modificando su espectro de aparición ⁽²⁰⁾.

En consecuencia, se ha objetivado un incremento en la morbimortalidad debida a otras enfermedades no relacionadas tradicionalmente con esta infección, especialmente las oncológicas, que son tumores no siempre relacionados con una infección viral ni indicativos de inmunodeficiencia ⁽²¹⁻²³⁾.

En la actualidad tres de cada cuatro muertes en PIV no están relacionadas directamente con el VIH y estos tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones no relacionadas con el VIH, incluida la enfermedad cardiovascular, la enfermedad neurocognitiva, las disfunciones neuroendocrinas y los tumores no defintorios de SIDA (TNDS) comparados con la población general, con una ratio de incidencia estandarizado de 2.0.

Consecuencia del aumento en la incidencia de TNDS, la patología tumoral se sitúa actualmente como una de las principales causas de muerte y hospitalización en esta población ⁽²⁴⁾. La incidencia de los TNDS se ha incrementado en los últimos años oscilando entre el 4,3 – 14,9 por mil personas año ⁽²⁵⁾. Esta variabilidad tiene que ver, entre otros aspectos, con las diferencias de los estudios publicados, el diseño de estos, las características de los pacientes, el tamaño de la población y el tipo de centro ⁽²⁶⁾. En la actualidad puede realizarse el diagnóstico de cáncer en el 25-40% de estos pacientes, y se han incrementado las tasas de mortalidad de origen tumoral en PIV, alcanzando tasas entre 1,1 y 1,8 por 1000 pacientes/año de seguimiento ⁽²⁷⁾. Los TNDS que representaban aproximadamente el 20% de todos los tumores en la era pre-TAR actualmente han aumentado a aproximadamente el 70%.

En España, según datos comunicados por la cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA, en un estudio realizado en un amplio periodo de tiempo (2004-2015) se muestra que el riesgo de sufrir ciertos tumores es más alto que en la población general y que en el caso de los varones infectados por VIH se duplica. Además estos datos exponen que se diagnosticaron 54 TNDS entre 5.185 pacientes con un seguimiento de tan solo dos años lo que supone una incidencia de 4,26 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 3,26 – 5,56) por mil pacientes año, siendo la mortalidad por TNDS de 1,57 (IC 95%: 1,02 – 2,42) por mil personas año ⁽²⁸⁾. Este exceso de mortalidad se produce incluso tras la generalización del TARGA.

El grupo de TNDS es muy heterogéneo y mantiene con el paso del tiempo una importancia creciente. A pesar de su variabilidad este tipo de neoplasias presenta una serie de características comunes diferentes a las que aparecen en la población general: se diagnostican a edades más tempranas (menores de 50 años), su forma de presentación suele ser atípica, con gran volumen tumoral en el momento del diagnóstico o estadios avanzados con la presencia ya de metástasis, rápida progresión, alta tasa de recidivas y difícil manejo, lo que condiciona un peor pronóstico.

Por otra parte, algunos TNDS son más frecuentes en PIV que en la población general. Los TNDS descritos con mayor frecuencia en los diferentes estudios realizados son el carcinoma de pulmón, el carcinoma hepatocelular, el Linfoma de Hodgkin (LH) y los relacionados con la infección por el VPH, entre ellos el cáncer de canal anal. Así, en el estudio de Patel ⁽²⁹⁾ en el que se analizaron de forma prospectiva dos grandes cohortes de PIV comparando los datos obtenidos con los de la población general en el mismo periodo de tiempo, de forma global, se observó una incidencia significativamente más alta de carcinoma de canal anal, carcinoma hepatocelular, carcinoma de pulmón, melanoma, carcinoma de orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y LH y se observó una clara disminución en los LNH y el SK desde la época pre-TARGA a la actual. En el metaanálisis de Shiels ⁽³⁰⁾, que incluyó 18 estudios con un total de 4.797 TNDS, se encontró un aumento significativo de los tumores relacionados con agentes infecciosos (carcinoma de canal anal, nasofaringe, hepatocarcinoma y LH) y con el tabaco (carcinoma de pulmón, riñón, laringe y estómago). Estudios realizados en nuestro país han encontrado datos similares, siendo también el LH, el carcinoma de pulmón y el hepatocarcinoma los TNDS diagnosticados con más frecuencia ⁽³¹⁻³³⁾.

Si la tendencia observada en la epidemiología del cáncer en PIV se mantiene, se espera que el cáncer de próstata y el de pulmón sean los más frecuentes en los próximos años en esta población. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones definitivas en este sentido porque los registros de los tumores no son uniformes, la metodología no es la misma en todos los estudios y las características de las neoplasias dependen muchas veces de la localización geográfica de la población a estudio.

Las estimaciones de riesgo difieren considerablemente para los diferentes tipos de TNDS, el riesgo parece ser claramente mayor para los asociados con la infección viral y el tabaquismo ⁽³⁴⁾, factores que son particularmente prevalentes en los PIV. Este cambio en el espectro de la patología tumoral en PIV y en su patogénesis es consecuencia de la influencia de factores múltiples y complejos, interviniendo algunos conocidos y otros no conocidos. En los PIV no existe un solo factor responsable de la aparición de neoplasias, ya sean TNDS o TDS, el origen es multifactorial.

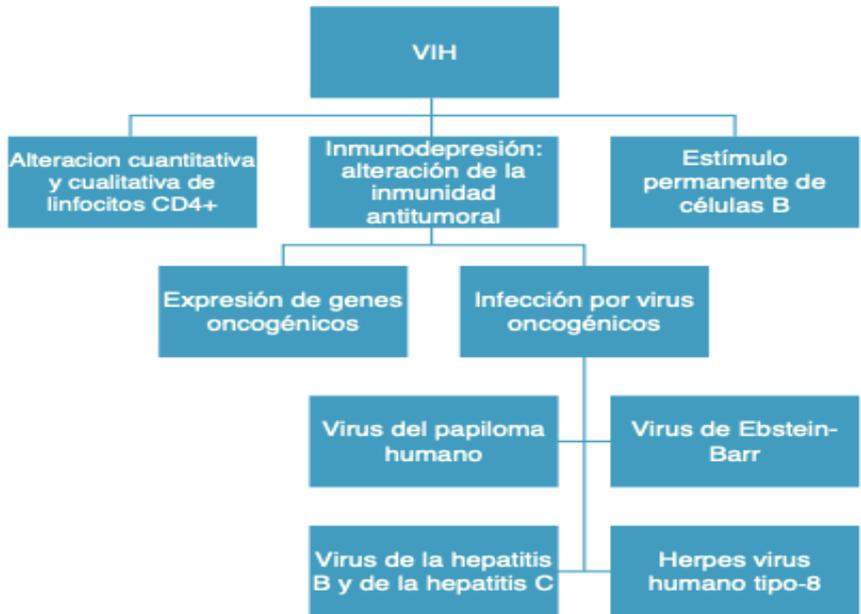
Entre los factores que conocemos podemos encontrar los siguientes:

- Estímulo persistente del VIH sobre los linfocitos B lo que altera la inmunidad antitumoral, facilita la expresión de genes oncogénicos y permite la sobreinfección por virus con capacidad oncogénica, como, por ejemplo, el VPH, el VHB, el VHC, el HVH-8 y el VEB. ^(35,36) Todos estos virus comparten vías de contagio con el VIH, y su evolución está íntimamente relacionada. Varios estudios han demostrado la asociación de estos virus con determinadas neoplasias, como el caso del LH y LNH con el VEB, el HVH-8 con el SK, los linfomas primarios de cavidades y la enfermedad de Castleman, el hepatocarcinoma con el VHB y el VHC o el cáncer de ano, pene, vulva y cavidad oral con el VPH. Se ha objetivado una relación directa entre la agresividad del linfoma y la carga viral del VEB, de tal forma que los pacientes con enfermedad más agresiva y peor pronóstico tienen cargas virales más elevadas.

Por otro lado, los VPH son virus con ADN de doble cadena y con especial tropismo por las células epiteliales humanas. Los subtipos de alto grado, sobre todo el 16 y el 18, son capaces de inducir una transformación maligna en las células epiteliales y desarrollar carcinomas en múltiples localizaciones. En el caso de los PIV e inmunodepresión aclaran con dificultad el VPH una vez que se produce la infección ya que el virus se integra y desregula el genoma del huésped dando lugar a la transformación maligna. ⁽³⁷⁾

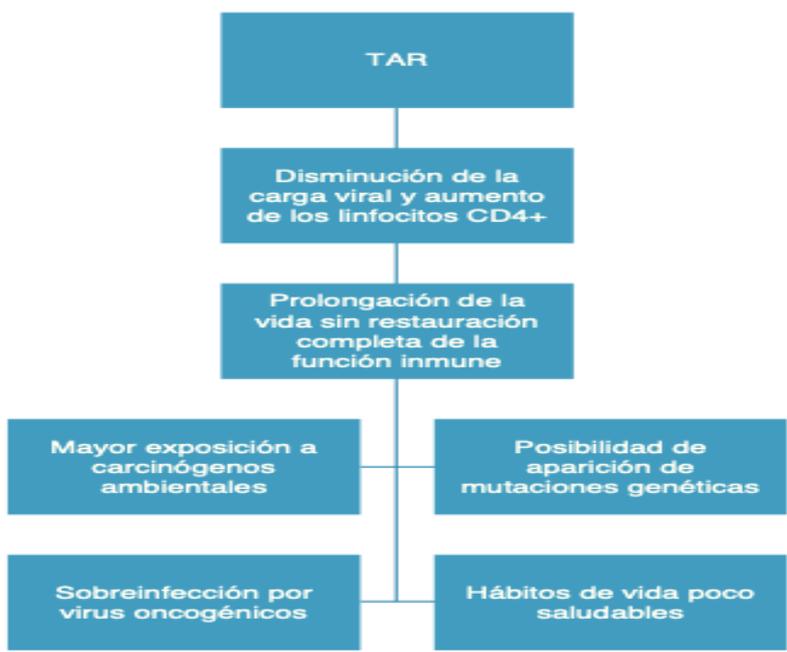
- Defectos en la inmunidad celular producidos por el VIH, aunque este no es un virus propiamente oncogénico, pueden influir en el desarrollo de estos tumores, ya que ocasionan defectos en la vigilancia y supresión de los virus con potencial carcinogenicidad. Sin embargo, se han encontrado fragmentos de su genoma en algunos pacientes con LNH, y el gen tat parece estar implicado en el crecimiento de las células del SK. Por todo esto, el VIH se considera pues un agente necesario, pero no suficiente para su desarrollo, por lo que el desarrollo de una neoplasia no puede considerarse directamente relacionado con su presencia. (Figura 44) ^(38,39)

Figura 44. Diagrama de la posible interrelación entre algunos de los factores involucrados en la alteración de la vigilancia inmunológica y el desarrollo de neoplasias en los PIV.



- El uso de medicación potencialmente carcinógena de forma crónica también aumenta este riesgo. Secundariamente al empleo del TAR puede incrementarse el riesgo de desarrollo de algunos tumores por la activación crónica del sistema inmunitario, con valores elevados de citoquinas circulantes, y su toxicidad. (Figura 45) Se ha contemplado como una posible consecuencia de la administración del TAR, aunque existe cada vez mayor evidencia de que esto no es así y se considera incluso que el TAR sería protector.

Figura 45. Efectos del TAR sobre la inmunidad que posiblemente pueden condicionar la aparición de neoplasias en los PIV que reciben tratamiento.



- Vínculo entre la activación de las vías inflamatorias y la coagulación, como lo demuestran los niveles más altos de biomarcadores en plasma, con el riesgo de cáncer.

En el estudio SMART (Estrategias para el Manejo de la Terapia Antirretroviral) ⁽⁴⁰⁾, las interrupciones del TAR se asociaron con niveles más altos de biomarcadores inflamatorios y de la coagulación ⁽⁴¹⁾ y un mayor riesgo de cáncer ⁽⁴²⁾. El aumento de los niveles plasmáticos de biomarcadores inflamatorios basales se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de cáncer; la razón de riesgo (HR) por duplicación en el nivel de biomarcadores fue 1.38 ($P < 0.001$) para interleucina-6 (IL-6), 1.16 ($P = 0.001$) para la proteína C reactiva (PCR), y 1.17 ($P = 0.03$) para el dímero D. Estos resultados fueron similares para los cánceres relacionados con la infección y no relacionados con la infección. Esta asociación fue más fuerte para IL-6, el único biomarcador que se mantuvo significativamente asociado con el riesgo aumentado de cáncer tras el ajuste simultáneo de los tres marcadores. Aunque no proporcionan evidencia definitiva de un vínculo causal entre la inflamación / coagulación aumentada y el riesgo de cáncer durante la infección por VIH, estos hallazgos indican que pueden justificarse los ensayos de intervenciones que reduzcan los niveles de estos biomarcadores inflamatorios y de coagulación, en particular de la IL-6.

- El envejecimiento prematuro de los PIV, posible por una mayor esperanza de vida ⁽⁴³⁾ tras la introducción del TAR, sin restauración completa de la función inmune, conlleva la aparición precoz de otras enfermedades asociadas con la edad, entre las cuales el cáncer es de las que mayor incidencia tiene. De hecho, muestra del cambio de espectro en esta población es que el número actual de individuos mayores de 50 años se ha multiplicado por cinco con relación a antes de la introducción del TAR ⁽⁴⁴⁾. Se espera que el porcentaje de PIV mayores de 65 años aumentará en los próximos años del 8,5% en 2010 a un 20% estimado en 2030 ⁽⁴⁵⁾.

- Conductas de riesgo en una gran mayoría de estos pacientes que pueden asociarse a diferentes tumores, por ejemplo, consumo de sustancias carcinogénicas como el tabaco y el alcohol ⁽⁴⁶⁾ o la exposición a la luz ultravioleta. Estos carcinógenos condicionan una mayor posibilidad de sobreinfección por virus oncogénicos y un aumento de las posibilidades de aparecer mutaciones genéticas en pacientes con historia familiar de cáncer.

- La inmunosupresión tiene un papel controvertido en el desarrollo de los TNDS. Aunque sabemos que la viremia del VIH no controlada y, por tanto, posiblemente la inmunodeficiencia asociada, aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias, lo que explicaría por qué con el uso de TAR se ha observado una disminución de los TDS. ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

El tratamiento de este tipo de neoplasias se basa en tres pilares fundamentales: la terapia específica de la propia neoplasia, que variará según la naturaleza de la misma, la administración del TAR de la forma más precoz posible, intentando evitar los fármacos que más interaccionen tienen con los tratamientos antineoplásicos y, por último, la profilaxis y tratamiento de las enfermedades oportunistas.

Al igual que en la población general, el tratamiento eficaz de algunos tumores ha permitido el aumento de la calidad y esperanza de vida de estos pacientes. De esta forma, el efecto carcinogénico de los tratamientos oncológicos, la inmunodepresión secundaria o el propio envejecimiento de los PIV podrían incrementar el riesgo de desarrollar segundos tumores ⁽⁵⁰⁾.

Por otro lado, a pesar de la escasa información, actualmente el tratamiento oncológico se considera seguro y efectivo en PIV y se recomienda ofrecer a los PIV el mismo que a la población general, acorde a su histología, estadio y situación funcional, no realizando modificaciones en los esquemas terapéuticos exclusivamente condicionadas al diagnóstico de infección VIH.

Los PIV que desarrollan cáncer se benefician de un equipo multidisciplinar para su tratamiento, constituido por oncólogos y especialistas en el manejo de enfermedades infecciosas, para minimizar interacciones farmacológicas y toxicidades. La incidencia de las diferentes neoplasias se ha estudiado bien, pero se sabe poco sobre el pronóstico y los factores que influyen en este antes y después de un diagnóstico de cáncer en PIV. Estos datos son importantes para los médicos ya que pueden facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento a realizar, el manejo paliativo o la priorización de comorbilidades ⁽⁵¹⁾.

La inmunodeficiencia se considera uno de los posibles factores pronósticos. Como hemos podido observar en diferentes estudios el aumento en la cifra de linfocitos T CD4 superior a 200/mm³, se asocia de manera independiente a una disminución de la incidencia de neoplasias, tanto TDS como TNDS. Esta relación está bien establecida en los TDS. Por el contrario, existe una creciente evidencia de la asociación inversa entre el grado de inmunosupresión y el desarrollo de TNDS ⁽⁵²⁾, aunque en algunos estudios publicados no se ha demostrado claramente esta relación ⁽⁵³⁾.

También se ha objetivado que la ausencia de TAR se asocia a un aumento de la mortalidad, motivo por el que se recomienda iniciar o continuar el TAR durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye a una mejor tolerancia, mayores respuestas y aumento en la supervivencia a corto y medio plazo en TDS. En cuanto a los TNDS el uso de TAR se asoció a tasas más bajas y aumento de supervivencia en algunos estudios ⁽⁵⁴⁾ mientras que en otros estudios la tasa de incidencia estandarizada de los TNDS no se redujo tras la introducción del TAR ⁽⁵⁵⁾.

Los factores protectores más importantes frente al desarrollo de neoplasias en los PIV son mantener un recuento de linfocitos T CD4 superior a 500/mm³ y una carga viral indetectable. Recientemente, un estudio de la cohorte COHERE (Colaboración de investigación epidemiológica del VIH observacional en Europa) describió que los PIV no reconstituyen completamente su sistema inmune hasta que el recuento de linfocitos T CD4 es superior a 750/mm³, aunque valores superiores a 500 células/mm³ proporcionan una buena inmunidad ⁽⁵⁶⁾.

Todavía actualmente, existe poca información de estos TNDS en la población VIH positiva y su relación con la infección. En nuestro país contamos con escasos ensayos clínicos en este tipo de pacientes que podrían ser útiles para mejorar el acceso precoz a las nuevas terapias y el manejo clínico de esta enfermedad cada vez más frecuente en PIV. Debido a la preocupación de que las nuevas terapias puedan resultar poco seguras hay una exclusión de los PIV en la investigación de estos nuevos fármacos oncológicos, como la inmunoterapia, en consecuencia, no se disponen de datos de eficacia y seguridad procedentes de la investigación clínica reglada y hay un retraso en el acceso de estos tratamientos para esta población, en la que además la prevalencia e incidencia de tumores es más alta.

1.3.2 TDS: EPIDEMIOLOGÍA, SCREENING Y RECOMENDACIONES TERAPEÚTICAS

1.3.2.1 SARCOMA DE KAPOSÍ

El SK es una neoplasia maligna multifocal de las células endoteliales. Representa aproximadamente el 12% ^(57, 58) de los cánceres diagnosticados en los PIV en Estados Unidos. Las lesiones del SK suelen manifestarse como pápulas violáceas indoloras en zona genital, extremidades inferiores o zona facial. En casos graves pueden producirse lesiones metastásicas ganglionares o/y viscerales.

Figura 46. Imagen lesiones cutáneas del SK en PIV.



Se han descrito cuatro tipos de SK. ⁽⁵⁹⁾ El SK clásico que generalmente involucra lesiones cutáneas indolentes, a menudo de las extremidades inferiores, que progresan lentamente durante años o décadas. Es más común en personas mayores de orígenes mediterráneos, de Europa del Este, del Medio Oriente y / o judíos. Es mucho más común en hombres que en mujeres.

En segundo lugar, el SK endémico se presenta en niños y adultos jóvenes (<40 años de edad) de África ecuatorial. Por lo general, es más agresivo que el SK clásico, a veces con afectación visceral, ósea y / o de ganglios linfáticos.

En tercer lugar, cuando el SK ocurre en el contexto de la terapia inmunosupresora (por trasplante de órgano u otras razones), se llama SK iatrogénico o asociado con el trasplante. Aunque esta forma de SK puede ser agresiva e involucrar a los ganglios linfáticos, la mucosa y / o los órganos viscerales, con frecuencia responde a una reducción o al cese de la inmunosupresión.

Por último, cuando el SK ocurre en el entorno de la seropositividad al VIH, se considera un TDS y se conoce como SK epidémico o relacionado con el SIDA.

En general, el SK relacionado con el SIDA tiende a ser más agresivo que otros tipos. El SK se asocia universalmente con la infección por el HVH-8. La confirmación serológica de la infección por HVH-8 está presente entre el 95-98% de los pacientes con SK. ^(60,61) Por lo general, en las personas sanas, la infección por el HVH-8 no suele ser patogénico. Sin embargo, en personas con inmunodeficiencia el HVH-8 puede desencadenar el proceso neoplásico.

Se ha objetivado un aumento de su frecuencia en PIV jóvenes, aunque en las últimas series el intervalo de edad de aparición es más elevado que en las primeras (31-40 años), comprendiendo la cuarta década de la vida, y con estadio clínico de la infección VIH en categoría C. En algunos trabajos hasta en el 60% de los PIV el SK fue el primer episodio definitorio de SIDA.

Cuando la inmunosupresión está avanzada (cifras de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³ y carga viral detectable, principalmente por la ausencia de un TAR efectivo), el SK relacionado con el SIDA es más común, más agresivo y más propenso a involucrar vísceras y / o ganglios linfáticos que cuando la inmunosupresión es mínima. Hay que tener en cuenta que según lo publicado en diferentes series más del 60% de los pacientes con SK no había recibido nunca un TAR y el resto llevaban menos de un año en tratamiento. Sin embargo, el SK relacionado con el SIDA puede ocurrir en personas con VIH / SIDA con recuentos normales de células T CD4 y carga viral.

Por tanto, el TAR eficaz probablemente reduce el riesgo de desarrollo del SK. La evidencia también sugiere que el TAR mejora el pronóstico del SK. La supervivencia a 5 años de los pacientes con SK relacionado con el SIDA ha mejorado en la era posterior al TAR desde el 12,1% en 1980 hasta en 1995 un 88%. ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾

El manejo del SK relacionado con el SIDA depende de la ubicación y la extensión de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad cutánea limitada que es asintomática y cosméticamente aceptable para el paciente pueden tratarse solo con TAR. Se pueden producir remisiones o estabilizaciones de la enfermedad solo con la optimización de la función inmune y la supresión viral del VIH.

Los PIV con enfermedad cutánea limitada sintomática y / o estéticamente inaceptable deben tratarse con TAR y con un tratamiento mínimamente invasivo con la menor toxicidad posible. Las opciones incluyen un número limitado de ciclos de terapia sistémica, tratamiento tópico, quimioterapia intralesional, radiación y escisión local.

Cualquier combinación de fármacos antivirales que reduzca la carga viral del VIH a valores indetectables puede conseguir resultados similares y la tasa de respuesta oscila entre un 20 y un 80%, según el estadio de la enfermedad y los tratamientos utilizados previamente. El tratamiento usado más frecuentemente consiste en la asociación del TAR y quimioterapia, fundamentalmente la doxorubicina liposomal.

Aunque no hay que olvidar que una terapia antirretroviral óptima con máxima supresión de la carga viral y la prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas son los pilares básicos sobre los que se debe asentar el tratamiento del SK.

Diferentes estudios han demostrado la disminución en la incidencia de este tumor desde la introducción del TAR ⁽⁶⁵⁾, que disminuye la incidencia cinco veces con respecto a la época pre-TAR. Por lo tanto, la influencia del uso del TAR produce la disminución de la aparición de nuevos casos de SK, los casos que se diagnostican presentan lesiones de menor tamaño y con menor afectación visceral y una importante mejora de la supervivencia en estos pacientes.

Además, tenemos que tener en cuenta la posibilidad de aparición del síndrome de reconstitución inmune, dentro de las 3-6 semanas siguientes al inicio del TAR, con empeoramiento de las lesiones malignas preexistentes y aparición de nuevas lesiones. Aparece en pacientes con un incremento rápido de linfocitos T CD4, tras inicio de TAR, independientemente del tipo de fármacos utilizados y el tratamiento consiste en continuar el TAR y administrar quimioterapia.

La vigilancia de los pacientes tratados por SK relacionado con el SIDA es importante, ya que la enfermedad puede reaparecer después de una respuesta completa inicial y del restablecimiento de valores normales de linfocitos T CD4. La persistencia del HVH-8 y la aparición de distintos clones tumorales pueden conducir a la progresión de la enfermedad y la recaída. Además, debido a que las lesiones individuales del SK son a menudo clones distintos en lugar de metástasis el tratamiento de la enfermedad existente no previene la aparición de nuevas lesiones.

En la enfermedad recidivante / refractaria, una secuencia de terapia sistémica típica sería doxorubicina liposomal de primera línea, seguida de paclitaxel de segunda línea y de pomalidomida en la tercera línea de tratamiento. Se pueden administrar líneas adicionales de otras terapias, y se puede repetir cualquier terapia sistémica que el paciente tolerase con una respuesta duradera.

Deben evitarse los glucocorticoides en pacientes con SK activo o previo, dado el potencial de causar brotes o recaídas importantes. El uso de glucocorticoides debe limitarse a condiciones que pongan en peligro la vida, como anafilaxis. Otras terapias asociadas con brotes del SK incluyen fármacos inmunosupresores, como el rituximab y la ciclosporina, respectivamente. ^(66,67)

En general, la supervivencia de los pacientes con SK relacionado con el SIDA ha mejorado mucho, y la supervivencia a largo plazo puede ser el objetivo para muchos pacientes. Sin embargo, los objetivos del tratamiento para pacientes con enfermedad avanzada son reducir o revertir los síntomas. Las remisiones completas en este contexto son raras, pero una terapia efectiva puede conducir al control de la enfermedad a largo plazo.

1.3.2.2 LINFOMA NO HODGKIN

Los LNH, el SK y el cáncer de pulmón son los tipos de cáncer más comunes diagnosticados en PIV en Estados Unidos, aunque se espera que su incidencia cambie sustancialmente hasta 2030, con los mayores descensos en LNH y SK. ⁽⁶⁸⁾

Los LNH son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos, con un intermedio o alto grado de malignidad, originados en los linfocitos B (95% de los casos), linfocitos T o células natural killer (NK) (los linfomas de células NK / T son muy raros). El LNH es el séptimo en incidencia en hombres y mujeres, representando entre el 4% y el 5% de los casos y del 3% al 4% de muertes relacionadas con el cáncer.

La incidencia del LNH aumentó dramáticamente entre 1970 y 1995; aunque el incremento se ha moderado desde mediados de los años noventa. Este aumento se ha atribuido en parte a la epidemia del VIH y al desarrollo del LNH relacionado con el SIDA. El riesgo de desarrollar un LNH en los PIV es entre 60 y 165 veces mayor que en la población general. Sin embargo, gran parte del aumento en la incidencia se ha observado en pacientes en la sexta y séptima década de la vida y ha sido paralelo a una disminución importante en la mortalidad por otras causas. La edad media de los individuos con LNH ha aumentado en las últimas dos décadas. Como resultado, los pacientes con LNH pueden tener comorbilidades significativas, que complican las opciones de tratamiento.

Los subtipos más comunes de LNH en PIV son el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de Burkitt y el linfoma primario del sistema nervioso central. Las incidencias del LH y del linfoma indolente también son elevadas PIV, pero son mucho menos comunes que el linfoma de Burkitt o el difuso de células B grandes. ⁽⁶⁹⁾

El linfoma plasmoblástico y el linfoma de derrame primario son las formas menos comunes de enfermedad sistémica, representando menos del 5% de los linfomas en PIV.

El uso rutinario del TAR ha mejorado el pronóstico de los pacientes con linfomas asociados al VIH y el espectro patológico de los linfomas en PIV también ha cambiado en la era del TAR, con una disminución drástica en la incidencia del linfoma plasmoblástico y una incidencia mucho menor de linfomas sistémicos asociados con el VIH. Sin embargo, el VIH sigue estando asociado de manera independiente con un mayor riesgo de muerte entre los pacientes con linfomas asociados al VIH incluso en la era del TAR en Estados Unidos, y la asociación varía según el subtipo de linfoma. ^(70,71) El aumento de la incidencia de linfomas debido al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune poco después de recibir TAR también se ha descrito en PIV ⁽⁷²⁾.

En un informe del estudio COHERE (Colaboración de la investigación epidemiológica observacional del VIH en Europa) que evaluó los resultados de los pacientes con linfomas asociados al VIH tratados en la era del TAR (1998-2006), las tasas de supervivencia global (SG) a 1 año entre los pacientes con linfoma sistémico y linfoma primario del sistema nervioso central fueron 66% y 54%, respectivamente.

En un estudio con una gran cohorte de PIV que evaluó las tendencias en la presentación y supervivencia del linfoma, las tasas de supervivencia a 5 años fueron 50%, 44%, 23% y 43% respectivamente, para el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de Burkitt, el linfoma primario del sistema nervioso central y otros subtipos de LNH. La edad avanzada, el diagnóstico de linfoma durante el TAR, el recuento de CD4 bajo en el momento del diagnóstico de linfoma (<100 linfocitos T CD4/mm³), el aumento de la carga viral y la categoría histológica se identificaron como factores de riesgo independientes de mortalidad.

Por otro lado, en un análisis reciente que evaluó las características y los resultados del linfoma difuso de células B grandes en PIV en la era del TAR, la SG a 2 años y la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron del 75% después del tratamiento quimioterápico con esquema RCHOP (Rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona); la SLP después del tratamiento con RCHOP no difirió de la objetivada en pacientes VIH negativos.

El linfoma primario del sistema nervioso central en PIV puede tener un mejor pronóstico y en realidad es curable con regímenes de quimioterapia menos intensivos cuando se usa junto con la reconstitución inmunitaria.

La reconstitución inmunológica con el TAR administrado junto con dosis altas de metotrexato o radioterapia se asocia con una mejoría de los resultados de supervivencia, incluso entre aquellos con antecedentes de infecciones oportunistas, acceso limitado a la atención médica y no cumplimiento médico.

El linfoma plasmablastico es un linfoma agresivo de células B grandes negativas para CD20 que afecta principalmente a la mandíbula y la cavidad oral en PIV y también se asocia con infección por VEB. El pronóstico del linfoma plasmablastico ha mejorado en la era del TAR incluso en pacientes con enfermedad con un estadio más avanzado y aumento de la afectación extranodal.

El linfoma de derrame primario se caracteriza por derrames neoplásicos en cavidades corporales sin masas tumorales detectables (que ocurren con mayor frecuencia en las cavidades pleural, pericárdica y abdominal) y se asocia con el herpesvirus asociado al SK, también conocido como HVH-8 y también puede estar coinfectado con el VEB.

El linfoma de derrame primario tiene peor supervivencia en comparación con el linfoma difuso de células B grandes o el linfoma de Burkitt asociado al VIH, incluso en la era del TAR.

El factor principal en la evaluación diagnóstica del linfoma asociado con el VIH es distinguir entre los diferentes subtipos. La inmunofenotipificación adecuada con inmunohistoquímica, con o sin análisis de citometría de flujo, es esencial para establecer el diagnóstico del subtipo de linfomas asociados con VIH.

La determinación del ARN del VEB se recomienda en todos los pacientes, ya que el VEB es el virus oncogénico que se encuentra con más frecuencia en pacientes con linfomas asociados al VIH.⁽⁷³⁾

Por último, la realización del HVH8 sería útil para confirmar el diagnóstico de linfomas de derrame primario, ya que este virus oncogénico está implicado en su patogénesis.

En cuanto al tratamiento, varios factores clave han surgido para mejorar el resultado en pacientes con linfomas asociados al VIH. La introducción del TAR ha permitido la administración de regímenes de quimioterapia con dosis más intensas y una reducción de la toxicidad asociada al tratamiento.

Además, el uso de TAR concurrente se asocia con mejores resultados, tanto en tasas de respuestas como en cifras de reconstitución inmunitaria.

Por este motivo, se recomienda el uso de TAR junto con la administración del tratamiento quimioterápico. Los pacientes que reciben TAR con un recuento de linfocito T CD4 persistentemente bajo (inferior a 50-100 / mm³) tienden a tener un pronóstico más desfavorable, mayor riesgo de infección y citopenias.

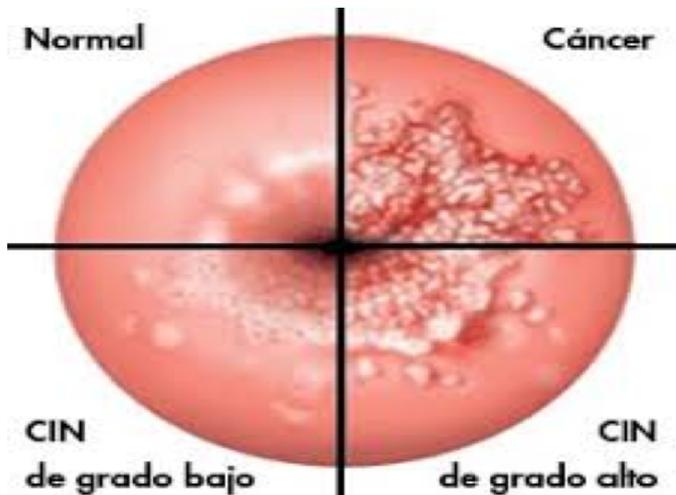
Por lo tanto, se recomienda evitar el tratamiento con rituximab en estos pacientes debido al riesgo elevado de complicaciones infecciosas graves.

El TAR se puede administrar de forma segura con quimioterapia (el esquema más frecuentemente utilizado es CHOP +/- rituximab). Sin embargo, ciertos medicamentos antivirales pueden interferir con el metabolismo de las terapias contra el cáncer, comúnmente por inhibición de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa) o inducción de CYP3A4 (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos).^(74,75) Por lo tanto, deben considerarse alternativas efectivas para el TAR existente con el objetivo de minimizar las toxicidades y las interacciones farmacológicas. En general, se recomienda evitar zidovudina, cobicistat y ritonavir. Cualquier cambio en la terapia antiviral debe realizarse en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas.

1.3.2.3 CARCINOMA DE CÉRVIX

La infección persistente con el VPH de alto riesgo conduce al desarrollo de cáncer cervical y es más frecuente en mujeres con diagnóstico de VIH (MIV) que, en la población general, ⁽⁷⁶⁾ además, la incidencia de cáncer de cuello uterino es aproximadamente de 3 a 5 veces mayor en PIV. ⁽⁷⁷⁾

Figura 47. Tipos lesiones cervicales uterinas.

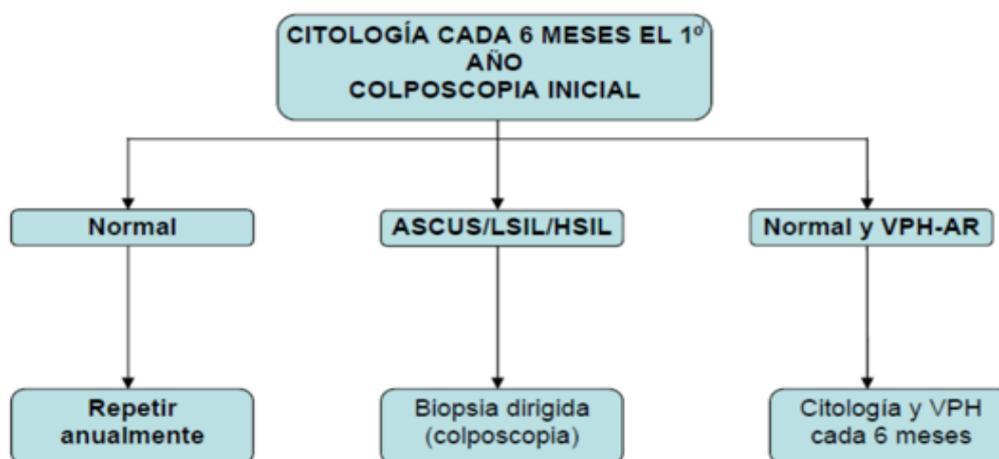


Las lesiones cervicales premalignas son comunes en MIV. Las opciones de tratamiento para las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) incluyen crioterapia, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa y conización con cuchillo frío.

El tratamiento de estas lesiones es generalmente seguro y efectivo independientemente del estado del VIH ⁽⁷⁸⁾. Sin embargo, la extensión endocervical es más frecuente entre MIV. Por lo tanto, la escisión de asa es menos efectiva, con tasas de recurrencia más altas en MIV que en pacientes VIH negativos. ⁽⁷⁹⁾

Las MIV con CIN o cáncer cervical invasivo deben evaluarse para determinar el efecto de la oncogénesis por VPH, incluido el cáncer anal o el cáncer de vulva.

Figura 48. Propuesta de algoritmo de cribado para cáncer de cérvix en MIV.



Por otro lado, debe tratarse a las MIV y cáncer de cuello uterino según las pautas habituales indicadas en la población general, incluido el uso de quimioterapia concurrente con tratamiento radioterápico. No se recomiendan modificaciones del tratamiento oncológico en función únicamente del estado del VIH.

Las MIV y cáncer de cérvix pueden presentar mal estado general debido al VIH, el proceso oncológico y otras causas, y la razón de este deterioro del estado general debe tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones acerca del tratamiento. Por ejemplo, el TAR puede mejorar el estado general si el deterioro está asociado al VIH.

Por último, estas pacientes se deben derivar a un especialista en VIH para asegurarse de que estén en tratamiento con un régimen eficaz de TAR y valorar las interacciones farmacológicas que pueden ocurrir.

Alguna evidencia sugiere que el TAR reduce el riesgo de infección persistente por VPH y la prevalencia de CIN, precursor del cáncer cervical.^(80,81) Además, el inicio del TAR puede reducir la progresión de la CIN y la incidencia de cáncer cervical. Sin embargo, falta evidencia de que la incidencia de cáncer de cuello uterino en MIV haya disminuido significativamente en la era del TAR.⁽⁸²⁾

En el año 2010, el cáncer de cuello uterino representó aproximadamente el 1% de los cánceres diagnosticados en la población con VIH en EEUU. Aunque es probable que esta cifra sea tan baja solo porque la población estadounidense con VIH es principalmente masculina. Sin embargo, el cáncer de cuello uterino es un problema de salud importante en los países en desarrollo que luchan con una alta prevalencia de VIH y VPH.

Una revisión sistemática publicada en 2015 identificó solo 8 estudios (3 prospectivos y 5 retrospectivos) que abordan el tratamiento del cáncer de cuello uterino en MIV.⁽⁸³⁾ Las tasas de toxicidad hematopoyética grado 1 y 2 fueron más altas en MIV que en pacientes VIH negativos. Los eventos de grado 3 y 4 que diferían según el estado del VIH fueron la anemia (4% en MIV vs. 2%) y las reacciones gastrointestinales (5% en MIV vs. 2%). Esta revisión sistemática también encontró que las MIV que comenzaron el TAR temprano tenían más probabilidades de completar el tratamiento oncológico y los datos adicionales también sugieren que las MIV que tienen cáncer cervical tienen mayor probabilidad de experimentar toxicidad hematológica y menos probabilidades de completar un ciclo de quimioterapia que la población general.

1.3.3 TNDS: EPIDEMIOLOGÍA, SCREENING Y RECOMENDACIONES TERAPEÚTICAS

Los TNDS constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾. Aunque sean de muy diversa etiología comparten una serie de características comunes que son importantes a la hora de establecer el pronóstico y la actitud terapéutica.

Como ya se ha comentado anteriormente, habitualmente son tumores que aparecen en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o metástasis en el momento del diagnóstico. Su progresión es rápida, lo que condiciona un peor pronóstico y una alta tasa de recidivas.⁽⁸⁶⁾

En general, los PIV que desarrollan cáncer tienen una tasa de mortalidad más alta en comparación con la población general oncológica. Las razones de este aumento de la mortalidad incluyen diagnósticos tardíos, estadio avanzado del cáncer, otras comorbilidades e inmunosupresión en los PIV.⁽⁸⁷⁾

El manejo es difícil y se ve influido por muchos factores, entre los que destacan como más importantes: la presencia de otras comorbilidades asociadas, la posible existencia de linfadenopatía reactiva que puede conducir a pensar que la neoplasia está en estadios más avanzados, y las interacciones medicamentosas entre los citostáticos y las diferentes pautas de TAR empleadas.⁽⁸⁸⁾ Además, existe una disparidad significativa en el tratamiento oncológico entre los PIV y la población general, ya que muchos PIV no reciben ningún tratamiento contra el cáncer.⁽⁸⁹⁾ Los resultados de una encuesta a 500 oncólogos médicos y oncólogos radioterapéuticos en Estados Unidos publicada en 2015 sugieren que la falta de pautas consensuadas y educación contribuyen a mantener un cuidado subóptimo, que a menudo se ofrece a los PIV con cáncer.⁽⁹⁰⁾

Por último, el tipo de tumor varía, en ocasiones, según la vía de adquisición del VIH, los hábitos de vida y la localización geográfica de los pacientes. Los más importantes y los que aparecen de forma repetida en todas las series son el LH, el hepatocarcinoma, el carcinoma de pulmón y la neoplasia de canal anal.^(91,) Entre los menos frecuentes destacan los carcinomas de laringe, los tumores testiculares, los de mama, los de vulva y el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva.

1.3.3.1 CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es el TNDS más común en los PIV. En el año 2010, el cáncer de pulmón representó aproximadamente el 11% de los cánceres diagnosticados en PIV. El riesgo de cáncer de pulmón es aproximadamente de 2 a 5 veces mayor en PIV que en la población general. Algunos datos sugieren que la incidencia de cáncer de pulmón en PIV ha estado disminuyendo desde el comienzo de la era de TAR,⁽⁹²⁾ pero otros estudios demuestran un aumento.⁽⁹³⁾ Además la mortalidad también aumenta en los PIV que padecen cáncer de pulmón en comparación con pacientes VIH negativos con cáncer de pulmón, siendo al igual que en la población general la causa de muerte de origen tumoral más frecuente en series recientes de PIV y TNDS.^(94,95)

Las razones del peor pronóstico en casos de VIH y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en comparación con la población general siguen sin estar claras. Un gran estudio reciente basado en el registro de cáncer en los Estados Unidos mostró que 1058 PIV con cáncer de pulmón experimentaron una mortalidad específica por cáncer más alta en comparación con 327.866 pacientes no infectados por VIH con cáncer de pulmón incluso después de la estratificación según el estadio y el tratamiento [HR 1,28; 95% IC 1.14–0.144], lo que sugiere un papel desempeñado por la inmunodepresión persistente⁽⁹⁶⁾. Sin embargo, de 2001 a 2004 en Francia, la tasa de supervivencia a 5 años en PIV con carcinoma de pulmón fue similar en comparación con la población general (17% versus 17%)⁽⁹⁷⁾.

Su aparición parece ser dependiente de la edad, la duración de la infección, la existencia de enfermedad pulmonar previa y el consumo de tabaco.

El tabaquismo es un factor de riesgo bien conocido para el cáncer de pulmón, y la prevalencia del tabaquismo es mayor en los PIV que en población general⁽⁹⁸⁾. Por lo tanto, fumar probablemente contribuya al aumento del riesgo de cáncer de pulmón en los PIV, sin embargo, es probable que la inmunosupresión también desempeñe un papel importante en estos casos^(99, 100). En general, los PIV que fuman y toman TAR tienen de 6 a 13 veces más probabilidades de morir de cáncer de pulmón que de causas relacionadas con el SIDA.⁽¹⁰¹⁾

Aunque la mayoría de los carcinomas que se diagnostican en los PIV aparecen en fumadores, algunos autores han encontrado que cuando se ajustan todas las variables, el VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta neoplasia ya que, entre otras cosas, podría amplificar el papel carcinogénico del tabaco.⁽¹⁰²⁾

La mayoría de los casos aparecen en pacientes más jóvenes que en la población general, con un predominio de varón/mujer de 10/1 y con recuentos de linfocitos T CD4 por mm³ entre 150 y 300.⁽¹⁰³⁾

Las manifestaciones clínicas y la evolución no difieren de las observadas en la población general con diagnóstico de carcinoma de pulmón y los síntomas iniciales suelen ser tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis, aunque con mayor frecuencia presentan ya en el momento del diagnóstico enfermedad local agresiva o metástasis a distancia.

Su localización más frecuente es periférica, el CPCNP representa el 86%–94% de los casos de cáncer de pulmón por VIH como en la población general y el adenocarcinoma es el tipo histológico más común⁽¹⁰⁴⁾. Se desconoce la incidencia de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el reordenamiento de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) en el CPCNP del VIH. Sin embargo, se espera una baja prevalencia de acuerdo con las características demográficas de la población VIH-CPCNP. De hecho, tales mutaciones se observan con mayor frecuencia en fumadores en la población general.

Debido al riesgo aumentado de desarrollar cáncer de pulmón en los PIV, la detección precoz del cáncer de pulmón juega un papel importante en esta población. En el NLST (National Lung Screening Trial), el cribado con tomografía computarizada (TC) de tórax helicoidal de dosis baja anual en fumadores de alto riesgo se asoció con una reducción en la mortalidad específica por cáncer de pulmón⁽¹⁰⁵⁾. Sin embargo, los datos disponibles sobre el papel del cribado de cáncer de pulmón en los PIV son limitados.⁽¹⁰⁶⁾ Un estudio reciente, el ANRS EP48 HIV CHEST, demostró que la TC de tórax era un procedimiento seguro y efectivo para detectar cánceres de pulmón, la mayoría de ellos en etapas tempranas y en fumadores de alto riesgo infectados con VIH⁽¹⁰⁷⁾. Sin embargo, otro ensayo de detección de cáncer de pulmón en 224 fumadores actuales o anteriores infectados por VIH no fue convincente, dado que, en este estudio, solo se detectó un cáncer de pulmón en 678 pacientes/año⁽¹⁰⁸⁾.

Por este motivo, actualmente, el panel de expertos recomienda que la detección del cáncer de pulmón se realice en PIV según los mismos criterios utilizados en la población general.

Además, recomiendan que en todos los pacientes con diagnóstico de CPCNP se realice una prueba de VIH si no se ha realizado previamente. Los PIV deben ser derivados a un especialista en VIH si aún no tienen una atención establecida.

Por otro lado, los pacientes con CPCNP y VIH pueden ser más propensos a tener nódulos pulmonares benignos, por lo que debemos tener en cuenta el granuloma infeccioso o la tuberculosis como posibles diagnósticos diferenciales. Se debe realizar un estudio de enfermedades infecciosas para las lesiones en el pulmón, y se debe considerar el tratamiento de otros posibles diagnósticos (y posibles complicaciones) antes de la biopsia. Por ejemplo, si se sospecha el SK pulmonar, las biopsias deben realizarse teniendo en cuenta el riesgo aumentado de sangrado. Además, en las biopsias de pulmón se deben realizar cultivos para detectar bacterias, hongos y micobacterias.

Además, deben considerarse las causas benignas de linfadenopatía en los PIV con diagnóstico de cáncer de pulmón. Del mismo modo, el estudio de las lesiones cerebrales en pacientes con CPCNP e inmunosupresión avanzada relacionada con el VIH debe incluir una evaluación de enfermedades infecciosas para descartar procesos infecciosos (p. ej., Toxoplasmosis) y otras neoplasias malignas como el LNH, y su tratamiento pueden considerarse antes de realizar la biopsia.

Algunos estudios han demostrado que los resultados en PIV y cáncer de pulmón son similares a los de los pacientes con cáncer de pulmón sin VIH⁽¹⁰⁹⁾. Sin embargo, otros estudios han encontrado disparidades en el tratamiento y / o supervivencia del cáncer.⁽¹¹⁰⁾ Por ejemplo, un análisis encontró que los PIV diagnosticados con cáncer de pulmón entre 1995 y 2009 tenían menos probabilidades de recibir tratamiento contra el cáncer y una mortalidad específica por cáncer de pulmón más alta. El efecto del VIH sobre la mortalidad específica por cáncer de pulmón se redujo parcialmente en aquellos que recibieron tratamiento oncológico. Además, un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico que comparó los resultados después de la resección en 22 PIV y cáncer de pulmón con los resultados después de la resección en 2430 pacientes con cáncer de pulmón y estado de VIH desconocido desde 1985 hasta 2009 mostró que el grupo de PIV tenía más complicaciones pulmonares postoperatorias e infecciosas ($P = .001$ y $P < .001$, respectivamente), una progresión más rápida de la enfermedad ($P = .061$) y una supervivencia inferior ($P = .001$).⁽¹¹¹⁾ En contraste, otro estudio encontró que los PIV en los que se realizó una resección del cáncer de pulmón entre 2000 y 2016 experimentaron complicaciones similares a la población general a corto plazo.⁽¹¹²⁾

En general, el Panel de expertos de las guías NCCN recomienda que los PIV sean tratados según las pautas estándar para la población general con diagnóstico de CPCNP. En esas pautas, el estado general del paciente se tiene en cuenta al tomar decisiones de tratamiento. En pacientes con VIH y CPCNP, el VIH, el cáncer de pulmón u otras causas pueden ocasionar un deterioro del estado general, por lo que se recomienda también tener en cuenta la razón del mal estado general al tomar las decisiones sobre el tratamiento. Por ejemplo, si el deterioro del estado general es el resultado de síntomas relacionados con su patología oncológica que pueden revertirse con la terapia contra el cáncer, se debe considerar seriamente el inicio del tratamiento. Del mismo modo, el tratamiento con TAR puede mejorar el estado general relacionado con el VIH. Al igual que en otros tipos de cáncer, las modificaciones de la terapia contra el cáncer no deben realizarse únicamente en función del estado del VIH. Además, se debe ofrecer dejar de fumar a todos los PIV y diagnóstico de cáncer de pulmón.

Las recomendaciones terapéuticas se basan en las guías de práctica clínica de CPCNP en la población general⁽¹¹³⁾. La cirugía debe ser el tratamiento de elección en la enfermedad en estadio temprano. A los pacientes con enfermedad localmente avanzada se les debe ofrecer quimiorradioterapia. En la enfermedad metastásica de primera línea, los pacientes deben ser examinados para detectar mutaciones EGFR, reordenamiento de ALK, Ros-1 y PDL-1. En su ausencia se indican regímenes de quimioterapia estándar, con especial atención a las interacciones farmacológicas^(114,115). Los estudios prospectivos deben promoverse. En julio de 2015 se presentó un estudio multicéntrico fase II dedicado al CPCNP del VIH para evaluar el tratamiento con carboplatino y pemetrexed (NCT01296113 [Trials.gov](https://clinicaltrials.gov) clínico). Además, el Instituto Nacional del Cáncer (INC) realizó un estudio farmacocinético fase I con erlotinib para el CPCNP avanzado en PIV (NCT02134886 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

La evaluación preclínica in vivo mostró que los inhibidores de CYP3A4 alteran la concentración de erlotinib: ritonavir produjo un aumento importante (3 veces) del área bajo la curva de erlotinib. En consecuencia, a la espera de los resultados del ensayo NCT02134886, erlotinib debe usarse con precaución en pacientes con un régimen antirretroviral que contiene ritonavir.

Para el tratamiento de segunda línea en la enfermedad avanzada, dos ensayos de fase III han demostrado una mejora en la SG en la población general con inhibidores del punto de control inmunitario (nivolumab) en comparación con docetaxel con un mejor perfil de toxicidad (respectivamente, 9,2 versus 6 meses, HR, 0,59; IC del 95%: 0,44 a 0,79 para CPCNP escamoso y 12,2 frente a 9,4 meses, HR 0,73; IC del 96%: 0,59 a 0,89 para CPCNP no escamoso) [48, 49]. La eficacia y la seguridad de esta nueva terapia deben demostrarse en VIH-CPCNP. Actualmente se está reclutando un estudio de fase I de ipilimumab más nivolumab en tumores sólidos avanzados asociados al VIH (NCT02408861 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)). Dado el impacto potencial de estas terapias sobre la infección por VIH, existe una necesidad urgente de realizar nuevos estudios prospectivos.

1.3.3.2 CÁNCER DE CANAL ANAL

Los PIV con carcinoma anal son más jóvenes que los pacientes no infectados por el VIH con una edad media al diagnóstico de 45 versus 60 años, respectivamente. La mayoría de los PIV con cáncer anal son HSH.

El cáncer anal en PIV es una neoplasia con importancia creciente y se asocia con una infección anal persistente, aproximadamente en el 90% de los casos, por los genotipos oncogénicos del VPH, especialmente el 16 y el 18, lo que probablemente se deba a estados crónicos de supresión inmune. Los estudios han demostrado que los PIV tienen una probabilidad aumentada de aproximadamente 15 a 35 veces mayor de ser diagnosticadas de cáncer anal en comparación con la población general.⁽¹¹⁶⁾ El análisis de la base de datos de un hospital francés sobre el VIH también mostró un riesgo muy elevado de cáncer anal en PIV, incluso en aquellos que estaban en TAR y cuyos recuentos de células T CD4 eran elevados.⁽¹¹⁷⁾ En este análisis, las tasas de incidencia estandarizadas entre los PIV y los HSH VIH negativos fueron 109.8 (IC 95%, 84.6–140.3). En general, el cáncer anal representa aproximadamente el 10% de los cánceres diagnosticados en PIV, y el riesgo actual de cáncer anal en PIV se eleva aproximadamente de 15 a 19 veces sobre la población general de los Estados Unidos. En el estudio EDITH V, Abramowitz et al. informaron que los PIV tenían una mayor proporción de infección por VPH múltiple que los pacientes no infectados por VIH. La proporción de infecciones múltiples por VPH fue significativamente mayor entre los PIV que entre los no infectados por el VIH (56.0% versus 19.6%, respectivamente)⁽¹¹⁸⁾.

Alguna evidencia sugiere que el TAR puede estar asociado con una disminución en la incidencia de neoplasia intraepitelial anal de alto grado (NIA) y su progresión a cáncer anal. Sin embargo, la incidencia de cáncer anal en PIV no ha disminuido mucho.

La precocidad en las relaciones sexuales, las infecciones de transmisión sexual, la coinfección con VIH y la existencia de verrugas genitales o anales favorecen su desarrollo. Estas últimas son la manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH y están generalmente originadas por los genotipos 6 y 11, que no tienen carácter oncogénico. Sin embargo, no es excepcional la infección por varios genotipos, lo que sí produciría un aumento en el riesgo de desarrollar neoplasia anal.

La neoplasia intraepitelial anal de todos los grados afecta a aproximadamente el 70%–80% de los HSH infectados por VIH, con NIA entre el 25%–50%. En esta población, se ha informado que las tasas de progresión de la enfermedad desde la NIA hasta el cáncer anal invasivo son de aproximadamente el 15%.⁽¹¹⁹⁾

En el 90% de los casos es un carcinoma escamoso y los síntomas son dolor local y tenesmo. En ocasiones pueden detectarse masas o nódulos en la zona anal. La extensión, al igual que en el carcinoma de cérvix, es fundamentalmente local, con afectación de ganglios inguinales.

Los PIV tienen un mayor riesgo de NIA en comparación con los pacientes VIH negativos.⁽¹²⁰⁾ La NIA puede ser un precursor del cáncer anal, y el tratamiento de la NIA puede prevenir el desarrollo de cáncer anal. Debido a que es una enfermedad en la que el diagnóstico precoz condiciona el pronóstico, muchos médicos realizan el cribado en PIV de displasia anal, a pesar de que no existen pautas definitivas para la detección precoz de cáncer anal en PIV y faltan ensayos controlados aleatorios que demuestren que tales programas de cribado son eficaces para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer anal.

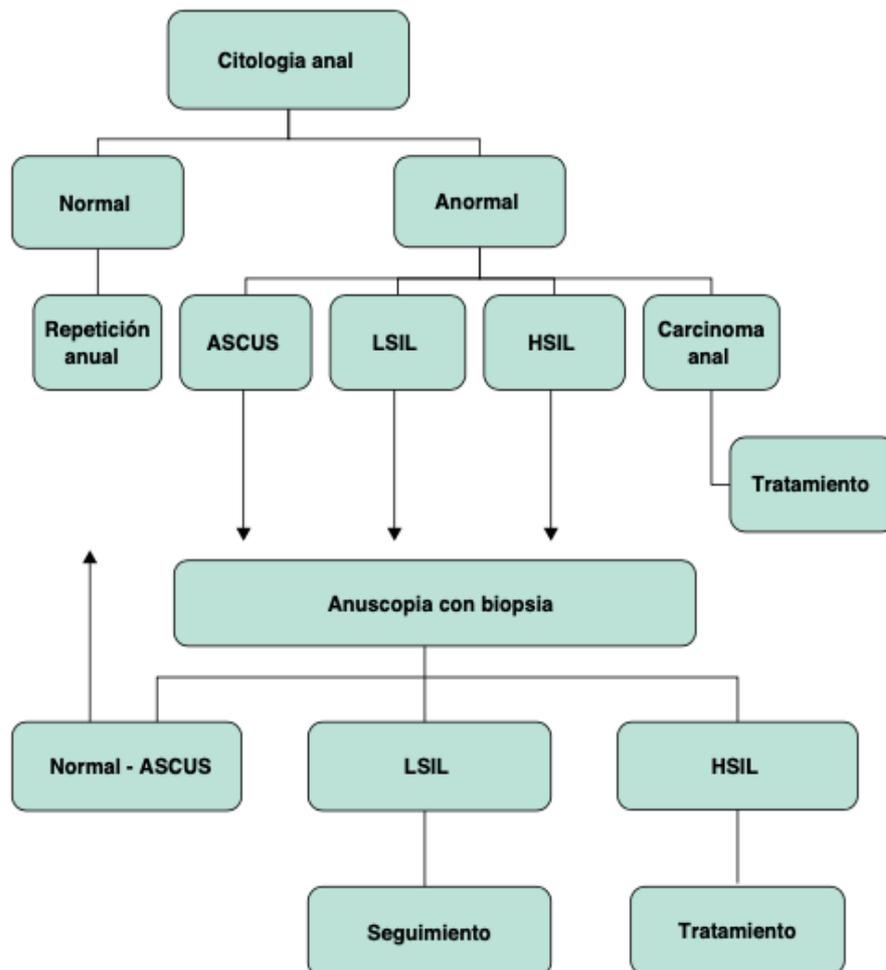
Los métodos de detección precoz incluyen citología anal, anoscopia de alta resolución y examen rectal digital anual.

La detección de personas con NIA consiste en realizar pruebas de citología anal (pruebas de Papanicolaou) y un examen anal digital. Si el examen anal digital revela una lesión macroscópica o la prueba de Papanicolaou anal revela alguna anomalía, se debe realizar una anoscopia de alta resolución.

Además, un punto importante en la prevención del cáncer anal es la administración de la vacuna frente al VPH, ya que, si se generaliza su uso, probablemente en unos años se consiga disminuir de forma significativa la infección por VPH y, secundariamente, los tumores que de ella se derivan.

En la siguiente figura se esquematiza una propuesta para el diagnóstico y el tratamiento de la displasia anal asociada al VPH para el cribado del carcinoma anal. (Figura 49)

Figura 49. Esquema para el diagnóstico y el tratamiento de la displasia anogenital asociada al VPH para cribado del carcinoma anal en PIV. ⁽¹²¹⁾ ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.



Se utilizan múltiples métodos para tratar la displasia anal, incluida la terapia tópica (es decir, fluorouracilo, imiquimod), escisión y ablación. Estos tratamientos son seguros en los PIV y eficaces a corto plazo. Sin embargo, el tratamiento de la displasia anal en PIV se asocia con un mayor riesgo de recurrencia en comparación con pacientes VIH negativos.

En un ensayo controlado aleatorio de HSH VIH positivos, se encontró que la electrocauterización (ablación) es mejor que la terapia tópica en el tratamiento de la displasia anal, aunque las tasas de recurrencia aún eran altas.⁽¹²²⁾ El subgrupo con NIA perianal pareció responder mejor al imiquimod que aquellos con NIA intraanal. Otro ensayo asignó al azar a 120 pacientes con NIA a ablación o monitorización activa.⁽¹²³⁾ La resolución completa o parcial de la lesión fue más común en el grupo de tratamiento (82% vs. 47%; IC 95%, 16%–50%; $P < .001$). Los eventos adversos incluyeron dolor anal leve o moderado y sangrado. Además, el gran ensayo ANCHOR, fase III, aleatorizado y en curso, compara el tratamiento tópico o ablativo con la monitorización activa en PIV con NIA. El objetivo primario es el tiempo de desarrollo del cáncer anal, y se estima que el estudio se completará en el año 2022 (clinicaltrials.gov NCT02135419).

El Panel de expertos de las guías NCCN recomienda que todos los pacientes con cáncer anal se hagan la prueba del VIH si no tienen una infección por VIH documentada. La carga viral y el recuento de células T CD4 deben determinarse en PIV con diagnóstico de cáncer anal. Se ha demostrado que los recuentos bajos de células T CD4 antes del tratamiento del cáncer anal se asocian con un mayor riesgo de toxicidad hematológica aguda.⁽¹²⁴⁾ Además los PIV y cáncer anal deben derivarse a un especialista en VIH si aún no se ha establecido la atención específica.

La enfermedad relacionada con el VPH en los PIV suele ser multifocal. Por lo tanto, las MIV y diagnosticadas de cáncer anal deben someterse a un examen colposcópico por parte de un ginecólogo para evaluar la presencia de enfermedad vulvar, vaginal o cervical.

El tratamiento de elección, además de la administración de TAR, es la cirugía, aunque también tienen su indicación la radioterapia y la quimioterapia según la extensión del tumor.

Para el cáncer anal localizado (tamaño tumoral ≤ 2 cm sin afectación ganglionar), se recomienda radioterapia exclusiva. Para el cáncer anal localmente avanzado (tamaño tumoral > 2 cm o afectación de ganglios linfáticos), la terapia estándar combina radioterapia con quimioterapia concurrente con 5-FU-Mitomicina C.

Se ha informado que los PIV presentan una menor tolerancia al tratamiento con tasas más altas de toxicidad aguda severa cutánea, gastrointestinal y hematológica durante la quimiorradioterapia, lo que lleva a un tiempo de tratamiento general más prolongado en comparación con los pacientes no infectados por el VIH⁽¹²⁵⁾.

La mayoría de los ensayos realizados en PIV y cáncer anal son retrospectivos, y algunos de estos encontraron peores resultados en PIV. Sin embargo, la mayoría de los estudios han encontrado que los resultados son similares en PIV y la población general. Por ejemplo, en un estudio de cohorte retrospectivo de 1.184 pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas del ano entre 1998 y 2004 (15% con diagnóstico de infección VIH), no se observaron diferencias con respecto a la tolerancia del tratamiento o las tasas de supervivencia a 2 años en comparación con los pacientes VIH negativo.⁽¹²⁶⁾

Además, un estudio que incluía una población de casi 2 millones de pacientes con cáncer, 6459 PIV, no encontró un aumento en la mortalidad específica por cáncer de canal anal en PIV. Se han incluido otros estudios recientes fase II con PIV y cáncer anal ^(127,128), aunque el número de PIV incluidos en estos ensayos han sido pequeños y los resultados de eficacia y seguridad parecen similares independientemente del estado del VIH.

Las nuevas técnicas de radiación, como la radioterapia de intensidad modulada o la terapia de arco volumétrica modulada, pueden disminuir la toxicidad inducida por la radioterapia, hematológica, intestinal o cutánea.

La recaída localizada o la enfermedad persistente después de la quimiorradioterapia se tratan mediante resección abdominoperineal con una colostomía ílica permanente.

La quimioterapia combinada con 5-FU más cisplatino es el régimen de tratamiento más común utilizado para el cáncer anal recurrente o metastásico.

Dado estos resultados, se recomienda que los PIV y cáncer de canal anal sean tratados de acuerdo con las mismas pautas recomendadas para el carcinoma anal en la población general, y que las modificaciones del tratamiento oncológico no deben realizarse únicamente en base al estado del VIH. Siempre que sea posible, se recomienda el manejo de estos pacientes en centros con experiencia específica y un enfoque multidisciplinario, a fin de proporcionar una atención óptima. El deterioro del estado general en PIV y cáncer anal puede deberse al VIH, el cáncer u otras causas. La causa de este deterioro debe considerarse al tomar decisiones de tratamiento y el tratamiento con TAR puede mejorar el estado relacionado con el VIH.

El ensayo de fase II AMCO45 evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con cetuximab / cisplatino / 5-FU y RT en PIV y carcinoma anal de células escamosas. Los resultados preliminares de este ensayo y un ensayo similar en pacientes inmunocompetentes (ECOG 3205), fueron alentadores con una toxicidad aceptable y tasas de SLP a 2 años del 92% (IC 95%, 81% –100 %) y 80% (IC 95%, 61% –90%) en las poblaciones inmunocompetentes y PIV, respectivamente. ⁽¹²⁹⁾

Los resultados a más largo plazo de los ensayos E3205 y AMCO45 se publicaron en 2017. En un análisis post hoc del ensayo E3205, la tasa de progresión locorregional anual fue del 21% (IC 95%, 7% –26%). ⁽¹³⁰⁾

Las toxicidades asociadas con el régimen del ensayo E3205 (pacientes inmunocompetentes) fueron sustanciales, con toxicidad grado 4 en el 32% de la población del estudio y 3 muertes asociadas al tratamiento (5%). En el estudio AMCO45 (PIV), la tasa de progresión locorregional a 3 años fue del 20% (IC 95%, 10% –37%) según la estimación de Kaplan-Meier. La toxicidad grado 4 y la tasa de mortalidad asociadas al tratamiento fueron similares a las observadas en el ensayo E3205, 26% y 4%, respectivamente. Por lo tanto, la adición de cetuximab a la quimiorradiación estándar, no se recomienda en PIV o sin VIH con cáncer anal actualmente.

Varios estudios retrospectivos han objetivado una SG a 5 años del 62% al 67% después de la quimiorradioterapia en PIV, que es comparable con la tasa de pacientes no infectados por el VIH (Tabla 10). Sin embargo, algunos estudios han reportado altas tasas de recurrencia local (30-60%) y baja preservación del esfínter en PIV en comparación con pacientes no infectados por el VIH (25%-30%). Esta tasa de recurrencia local más alta observada en algunos estudios puede deberse a una menor tolerancia a la quimiorradioterapia entre los PIV.

Tabla 15. Resultados de estudios de cáncer anal en PIV tratados durante la era del TAR.

TABLA 15. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE CÁNCER ANAL EN PIV TRATADOS DURANTE LA ERA DEL TAR.							
AUTORES	FECHA DE PUBLICACIÓN	PACIENTES (N)	TRATAMIENTO	MEDIANA DE SEGUIMIENTO (MESES)	TASA DE RESPUESTA CLINICA COMPLETA	TASA DE CONTROL LOCAL	TASA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL
Cleator et al. (131)	2000	12	RCT 5-FU/MMC	58	82%	64%	60% (5 Años)
Stadler et al. (132)	2004	8	RCT 5-FU/CDDP	24	50%	75%	67% (3 Años)
Wexler et al. (133)	2008	32	RCT 5-FU MMC O CDDP	35	91%	84%	65% (5 Años)
Oehler-Janne et al. (134)	2008	40	RCT 5-FU MMC O CDDP	36	92%	38%	61% (5 Años)
Seo et al. (135)	2009	10	RCT 5-FU/MMC	37.2	100%	94%	92% (3 Años)
Hogg et al. (136)	2009	21	RCT 5-FU/MMC	37	81%	71%	73% (3 Años)
Abramowitz (137)	2010	44	RCT 5-FU/CDDP	27	82%	87%	85% (3 Años)
Fraunholz et al. (138)	2010	21	RCT 5-FU/MMC	53	81%	59%	67% (5 Años)
Munoz-Bongrand et al. (125)	2011	20	RCT 5-FU/CDDP	32.5	70%	50%	39% (5 Años)

RCT: Radioquimioterapia / 5-FU: 5-Fluoracilo / CDDP: Cisplatino / MMC: Mitomicina C

El seguimiento después del tratamiento del cáncer anal en PIV debe realizarse como en la población general, pero realizando una anoscopia más frecuente. En esta población, se recomienda realizar una anoscopia cada 3–6 meses durante 3 años. Un pequeño estudio retrospectivo de 93 pacientes con cáncer anal encontró que las tasas de recurrencia no se vieron influenciadas por el estado del VIH.⁽¹³⁹⁾

Sin embargo, un estudio de cohorte retrospectivo a nivel nacional de 142 PIV y cáncer anal en estadio I-III encontró que en aquellos con un recuento postratamiento más bajo de células T CD4 tuvieron un mayor riesgo de recurrencia del cáncer.

La citología anal regular también se puede considerar para la detección precoz de displasia anal en PIV con antecedentes de cáncer anal, aunque faltan datos que informen de su valor en la detección de cáncer anal recurrente. Posteriormente, si se identifica un NIA, se debe realizar una anoscopia de alta resolución, si está disponible.

Además, los PIV diagnosticados de cáncer anal deben recibir asesoramiento sobre los riesgos de infertilidad y derivarse para recibir asesoramiento sobre fertilidad, según corresponda y si mantienen relaciones sexuales anales se debe valorar fisioterapia pélvica posterior al tratamiento.

1.3.3.3 LINFOMA DE HODGKIN

Los PIV tienen de 5 a 14 veces más probabilidades de ser diagnosticadas de LH que las personas no infectadas. La incidencia de LH en PIV aumentó hasta 2002, pero en los estudios que evaluaron las tendencias de incidencia desde 1996 hasta 2010 o 2012 se objetivó que estaba disminuyendo. La evidencia sobre el papel de la inmunosupresión en el desarrollo del linfoma es contradictoria. (140,141)

El LH se clasifica en LH con predominio de linfocitos nodulares y LH clásico. Solo el LH clásico se ha relacionado con la infección por VIH. El LH clásico se subclasifica como esclerosis nodular, rica en linfocitos, celularidad mixta y con deficiencia de linfocitos. En los PIV el tipo de LH más frecuente diagnosticado es el de celularidad mixta o, con menos frecuencia, esclerosis nodular, aunque está aumentando claramente, y depleción de linfocitos.

A diferencia de los pacientes sin VIH, casi el 90% de los casos de LH en PIV están asociados con el VEB (en población general se objetiva únicamente en el 25-57%). En PIV es más frecuente la presentación de la enfermedad en situación más avanzada (estadios III y IV, de la clasificación de Ann Arbor en más del 90% de los casos), agresiva y con peor estado funcional.

Los pacientes con enfermedad en estadio limitado (I o II) representan del 20% al 35% de todos los casos. Sin embargo, tienen tasas de respuesta y supervivencia a corto plazo similares a las de la población general cuando reciben tratamiento oncológico estándar. (142)

Los síntomas B, que incluyen fiebre, sudoración nocturna y / o pérdida de peso de más del 10% del peso corporal, son comunes en los PIV que tienen LH.

Aparecen en el 50% de la población general, se observan en más del 80% de los LH asociados al VIH. También pueden indicar una infección oportunista concurrente si los recuentos de linfocitos T CD4 son bajos.

La afectación extraganglionar es la norma, y entre el 50-100% de los casos existe invasión de médula ósea. Existe afectación mediastínica en menos del 25% de los pacientes. En la población general es la manifestación clínica fundamental (más del 50%).

Se recomienda que todos los pacientes con diagnóstico reciente de LH se hagan la prueba de VIH si no se ha realizado previamente y los PIV deben remitirse a un especialista en VIH. El uso de TAR eficaz se ha asociado con una mayor supervivencia específica del cáncer y una SG en los PIV con LH. (143)

En cuanto al pronóstico no está tan claramente establecido el papel pronóstico de la cifra de linfocitos T CD4, pero el LH aparece en estadios más precoces de la infección por VIH y los enfermos con CD4 superiores a 200/mm³ pueden evolucionar más favorablemente.

Además, otros factores de buen pronóstico son: el tipo histológico de esclerosis nodular, la ausencia de enfermedad extraganglionar, la ausencia de síntomas B, el uso de TAR, la respuesta completa objetivada en la tomografía de emisión de positrones (PET) tras los ciclos iniciales de quimioterapia y un bajo índice de Hasenclever, si bien estos dos últimos parámetros no están claramente estandarizados en PIV. En la serie de Berenguer et al. (144), el único factor relacionado con la supervivencia fue alcanzar la remisión completa.

Por el contrario, se consideran factores de mal pronóstico: tener un diagnóstico previo de sida, la existencia de citopenias pretratamiento y no alcanzar la remisión completa tras el inicio de la quimioterapia, observándose enfermedad residual en el PET tras dos ciclos de quimioterapia.

El diagnóstico y la estadificación del LH en PIV debe realizarse como en la población general, pero se deben considerar las causas benignas de linfadenopatía y lesiones orgánicas, más frecuentes en PIV.

La mortalidad por cáncer puede ser similar entre PIV y pacientes VIH negativos con LH. Sin embargo, las disparidades en el tratamiento administrado dan como resultado un aumento de la mortalidad en PIV cuyo cáncer no se trata.

Se ha demostrado que el tratamiento con esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), con radioterapia complementaria sobre campo afecto o áreas tumorales voluminosas, es seguro y efectivo en los PIV y LH, con resultados oncológicos similares a los pacientes VIH negativos, con tasas de remisión completa superiores al 90%.

En los estadios I o II, el tratamiento estándar consiste en la administración de dos a cuatro ciclos de quimioterapia con esquema ABVD, de acuerdo con los factores pronósticos recogidos durante la estadificación, seguido de irradiación en el campo afecto.

En estadios avanzados, se recomienda la administración de seis a ocho ciclos de ABVD. Además, el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos como soporte después de ABVD es controvertido en pacientes sin VIH, pero es necesario en PIV debido al aumento de la toxicidad hematológica que causa retrasos frecuentes en la administración de ABVD.

También se han observado buenos resultados con el esquema Stanford V (doxorrubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona). Por otro lado, el esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) también es activo, pero se asocia con más toxicidad y mortalidad relacionada con el tratamiento que los esquemas de tratamiento Stanford V y ABVD.

Con este esquema se conseguía una tasa de SG a 2 años del 87%, aunque con un 7% de mortalidad tóxica. Por esta razón, ABVD debe mantenerse como el tratamiento estándar de elección, pero si se usa BEACOPP no se deben administrar más de seis ciclos.

Cuando se usan estos regímenes, se debe evitar el TAR con toxicidades superpuestas o interacciones directas con la quimioterapia siempre que sea posible. Las interacciones farmacológicas son comunes en pacientes con LH y VIH. Por ejemplo, una interacción clínicamente significativa entre vinblastina y ritonavir/lopinavir se ha asociado con neurotoxicidad. De manera similar, vinblastina y ritonavir pueden asociar toxicidad hematológica.

Por lo tanto, se recomienda que los PIV deben recibir tratamiento estándar para el LH y que las modificaciones al tratamiento oncológico no deben realizarse únicamente según el estado del VIH. El deterioro del estado general en los PIV que tienen LH puede deberse al VIH, cáncer u otras causas y al tomar decisiones de tratamiento la causa del deterioro debe tenerse en cuenta. El tratamiento con TAR puede mejorar este deterioro relacionado con el VIH.

El esquema ABVD es menos tóxico que Stanford V o BEACOPP y, por lo tanto, puede preferirse en PIV. Extrapolando a partir de datos aleatorizados en la población general con LH, la bleomicina se puede suspender después de 2 ciclos en personas con VIH que tienen LH en estadio avanzado y realizarse reevaluación con PET-TAC.

También es razonable suspender la bleomicina en pacientes con síntomas de insuficiencia respiratoria o disminución en la capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono (DLCO). Por último, el uso rutinario de factores de crecimiento no se recomienda durante el tratamiento de ABVD debido a la preocupación sobre posibles interacciones adversas / toxicidad pulmonar con bleomicina, aunque pueden ser necesarios en PIV especialmente si los recuentos de células T CD4 son bajos y en el contexto de neutropenia severa prolongada o fiebre neutropénica. De manera similar, los antibióticos profilácticos y la reducción de la dosis en los primeros ciclos pueden considerarse en PIV con recuentos bajos de células T CD4.

El estándar de tratamiento en pacientes con LH refractario o recurrente parece ser seguro y efectivo tanto en PIV como en pacientes VIH negativos, es decir, tratamiento de rescate seguido de terapia de dosis altas y trasplante de células madre autólogas.

Se ha demostrado que la infección por VIH no afecta al injerto, y los eventos adversos tempranos y a largo plazo ocurren de manera similar a los observados en pacientes no infectados por VIH. Ahora hay nuevos medicamentos disponibles para pacientes con VIH negativo, como brentuximab vedotin, que se puede usar de la misma manera en PIV.

1.3.3.4 HEPATOCARCINOMA

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer primario de hígado más frecuente y, según el informe de la OMS, la cuarta causa más común de muerte. El riesgo de CHC es siete veces mayor en PIV que en la población general.

Entre 1996 y 2009, hubo un aumento en la proporción de PIV con cirrosis infectados con VIH, cirrosis descompensada y CHC.

Existen múltiples factores predisponentes para el desarrollo de un CHC, pero los más importantes y más directamente relacionados con su desarrollo en los PIV son: la infección por VHB y/o VHC, la presencia de cirrosis y el consumo de alcohol y tabaco.

Aunque estos virus comparten los mecanismos de transmisión y conviven en el mismo paciente, antes de la era TAR no parecía haberse incrementado la incidencia del CHC en los PIV, probablemente por fallecimiento de los mismos en etapas precoces de la infección.

Sin embargo, en el momento actual las enfermedades oportunistas han disminuido como causa de mortalidad y la hepatopatía ocupa un lugar preferente dentro de las causas de muerte en todas las series de PIV. Por este motivo, no es de extrañar que en pocos años se prevea un incremento en el diagnóstico de CHC en aquellos sujetos en los que el TAR haya conseguido aumentar su supervivencia.

En PIV coinfectados con VHC o VHB, el riesgo de desarrollar CHC es común y significativamente mayor, como resultado de la hepatitis viral crónica. Todavía se sabe poco sobre las interacciones entre el VIH y el VHB y / o el VHC a largo plazo: la coinfección por VIH parece acelerar la progresión de la enfermedad y reducir la eficacia de las terapias contra el VHC y el VHB. Sin embargo, no está claro si la infección por VIH aumenta directamente la probabilidad de CHC en pacientes con hepatitis viral. Además de los posibles efectos indirectos del riesgo de CHC a través de mejorar la reconstitución inmune y la supervivencia, se sabe que el TAR tiene algunos efectos hepatotóxicos directos, especialmente entre los PIV con infección crónica por VHB o VHC

En cuanto al impacto del VIH en el desarrollo tumoral hepático, los estudios realizados en ratones han informado de un posible papel oncogénico para el gen Tat del VIH. Sin embargo, en humanos no hay evidencia de un papel directo del VIH en el desarrollo de CHC.

En un gran estudio retrospectivo, Giordano et al ⁽¹⁴⁵⁾ mostraron que las tasas de CHC no fueron más altas en PIV que en la población general. Sin embargo, en otro estudio de cohorte retrospectivo se objetivó que los PIV tenían un mayor riesgo de desarrollar CHC que los PIV negativos, pero el estado del VIH no se asoció de forma independiente con el cáncer después de ajustar el VHC y el abuso de alcohol. De todos modos, la inmunosupresión inducida por el VIH puede acelerar la fibrosis hepática y exacerbar el riesgo de desarrollar HCC. Gp120 puede modular el fenotipo de las células estrelladas hepáticas humanas de forma profibrogénica y aumentar las vías relacionadas con el factor de necrosis tumoral (FNT), haciendo que los hepatocitos sean más susceptibles a la apoptosis.

Además del riesgo elevado de desarrollar CHC, los PIV pueden tener una mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con el CHC. Algunos estudios demostraron que los pacientes coinfectados con VIH-VHC desarrollan cirrosis hepática más rápido que los individuos mono infectados con VHC, y que, en estos pacientes, el CHC es más agresivo.

Por otro lado, los que no se sometieron a un programa de screening mostraron un estadio tumoral más avanzado e insuficiencia hepática o descompensación de la cirrosis que los diagnosticados mediante la detección precoz. Por lo tanto, los programas activos de detección precoz de CHC en PIV pueden conducir a una mejor supervivencia (61% versus 15% a los 36 meses) ⁽¹⁴⁶⁾.

Las guías de la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado), la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) y la AASLD (Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática) recomiendan la detección precoz en pacientes con hepatitis y coinfección por VIH con un grado de recomendación 1B.

Si bien el mantenimiento de una respuesta viral sostenida en pacientes infectados con VHC se asocia con un riesgo menor de desarrollar descompensación clínica, el riesgo de desarrollar un CHC no se elimina por completo, pero disminuye en un 50% -75% después de la eliminación del VHC. Los nuevos regímenes anti-VHC sin interferón con una corta duración del tratamiento y menos efectos secundarios, disponibles en pacientes infectados y coinfectados por VHC a partir de 2015, deberían disminuir de manera similar el riesgo de CHC en estos pacientes.

Las manifestaciones clínicas fundamentalmente son dolor en el hipocondrio derecho (95%), anorexia (30%), pérdida de peso (35%) y fiebre de origen desconocido (30-40%). En la exploración física suelen observarse signos de hepatopatía crónica como hepatomegalia (90%) y ascitis (50%).

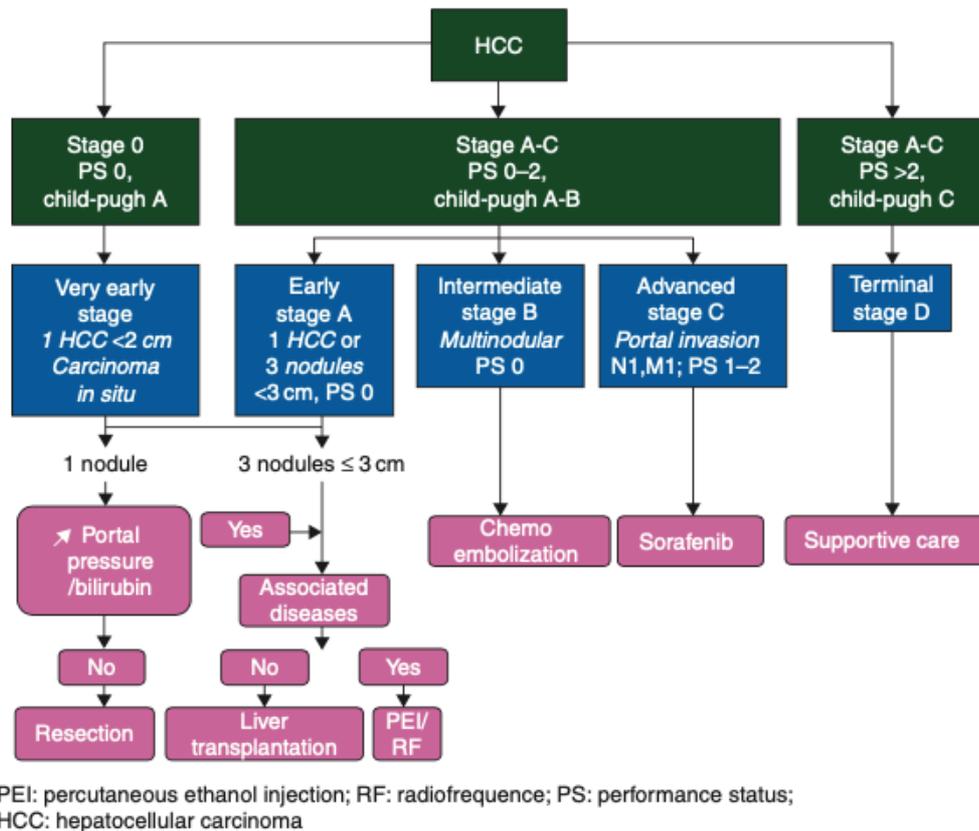
Los pacientes coinfectados por VIH y virus hepatotropos (VHB y/o VHC) deben recibir tratamiento basándose en los mismos criterios y con los mismos fármacos que los indicados en la población general, ya que es la forma más eficaz de prevenir la aparición del carcinoma hepatocelular.

Una vez que se ha desarrollado, debe intentar extirparse en los casos en que el tumor esté localizado y sea resecable quirúrgicamente. En los que no se puede realizar una resección quirúrgica, el trasplante hepático, la quimioembolización o el tratamiento oncológico sistémico son las únicas alternativas.

En cuanto al tratamiento curativo, según el sistema de estadificación de la Clínica de Barcelona del cáncer de hígado (BCLC), el trasplante de hígado (TH), la resección o la ablación por radiofrecuencia se recomiendan como opciones de tratamiento temprano del CHC (Figura 50).

El TH debe considerarse en pacientes con una lesión solitaria <5 cm o tres nódulos <3 cm (Criterios de Milán) que no son adecuados para la resección. El CHC representa una indicación creciente de TH en PIV que cumplen estos criterios.

Figura 50. Tratamiento curativo y paliativo del CHC según el sistema de estadificación de la Clínica de Barcelona del cáncer de hígado (BCLC).



Cuando se anticipa un largo tiempo de espera (> 6 meses) para el TH, se puede ofrecer a los pacientes resección hepática adicional, ablación local mediante radiofrecuencia o quimioembolización para minimizar el riesgo de progresión tumoral.

Los resultados de un estudio de casos y controles en pacientes con CHC programados para un TH (21 PIV y 65 controles no infectados por VIH) demostraron que había una tendencia hacia una mayor tasa de abandono entre los PIV en comparación con los no infectados por el VIH (23% versus 10%) en la lista de espera para un TH, a pesar de que ambos grupos presentaban estadios iniciales del tumor similares⁽¹⁴⁷⁾. La SG después del TH a 1 y 3 años alcanzó el 81% y el 74% en PIV, en comparación con el 93% y el 85% en pacientes no infectados por VIH, respectivamente (P = 0.08).

Por el contrario, en otro estudio, no se observaron diferencias en la recurrencia del CHC (7% versus 14%, respectivamente) o las tasas de supervivencia (65% versus 70% a los 3 años) entre los 30 PIV y los 125 controles no infectados por VIH que se sometieron a un TH por CHC⁽¹⁴⁸⁾.

Los criterios para considerar el TH en PIV se han descrito recientemente y son similares a los aplicados a pacientes no infectados por VIH, excepto aquellos que hacen referencia a las características inmunológicas y virológicas específicas (Tabla 16)⁽¹⁴⁹⁾.

Tabla 16. Criterios inmunológicos y virológicos necesarios para considerar el trasplante de hígado en PIV.

TABLA 16. CRITERIOS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS NECESARIOS PARA CONSIDERAR EL TRASPLANTE DE HÍGADO EN PIV.
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
No infecciones oportunistas definitorias de SIDA en el año anterior Recuento de células CD4 > 200 células / μ l o > 100 células / μ l en casos de intolerancia al TAR
CRITERIOS VIROLÓGICOS
Carga viral de VIH indetectable (<50 copias / ml) en los últimos 12 meses u opciones terapéuticas efectivas para la infección por VIH durante el período posterior al trasplante

Por otro lado, en cuanto al tratamiento no curativo, para los PIV, los candidatos para realización de quimioembolización transarterial incluyen aquellos con función hepática Child-Pugh A o B y aquellos con CHC en estadio intermedio, BCLC B, incluidos pacientes con tumores no resecables, multinodulares o grandes (como se recomienda para pacientes no infectados por VIH).

Se evidenció un curso clínico más agresivo del CHC en un grupo coinfectado por VIH / VHC, objetivándose una disminución en la supervivencia. En un análisis multivariado reciente, el nivel de α -fetoproteína, la clasificación Child-Pugh C y el tamaño del nódulo más grande fueron identificados como factores pronósticos independientes, mientras que el estado del VIH no se asoció con la supervivencia ⁽¹⁵⁰⁾.

Debido a la ausencia de grandes ensayos aleatorios, es difícil confirmar la eficacia y la tolerancia del tratamiento de referencia, sorafenib, en PIV en curso de TAR. Sin embargo, en un estudio reciente en el que participaron 27 pacientes se objetivó una mediana de SG de 12,8 meses y un tiempo de progresión de 5,1 meses con esta combinación, similar a los resultados informados en el estudio pivotal SHARP.

Lo mismo se aplica a la tolerancia (eventos adversos grado 3–4) observada: diarrea 14.8%; hipertensión 11%; síndrome cutáneo mano-pie 14.9%; todo lo cual sugiere que este tratamiento también puede aportar beneficio en PIV. Sin embargo, la mayoría de los PIV están excluidos de los ensayos clínicos, en parte debido al riesgo de posibles interacciones farmacológicas y efectos secundarios.

La vigilancia de los pacientes con riesgo de CHC debe realizarse mediante ecografía abdominal cada 6 meses. El diagnóstico no invasivo de CHC (es decir, sin biopsia hepática) solo es posible en pacientes cirróticos y requiere técnicas de imagen de vanguardia (TC multidetector de fase múltiple y / o resonancia magnética con contraste dinámico), con identificación del patrón vascular típico del CHC (hipervascular en la fase arterial con lavado en las fases venosa portal o retardada).

En conclusión, la prevención y el diagnóstico precoz son puntos clave para el manejo del CHC, pero, en la actualidad, no existen pautas universales, especialmente en PIV. La prevención primaria debe consistir en evitar el consumo de alcohol y la vacunación contra el VHB. La prevención secundaria se basa en el uso de ecografía y determinación de alfafetoproteína cada seis meses.

1.3.3.5 CARCINOMA DE MAMA

Los casos de carcinoma de mama publicados en MIV son escasos. Su incidencia no se encuentra incrementada y en la mayoría de las pacientes no existe una inmunosupresión tan profunda como para pensar que su presencia pueda influir en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, la evolución de las pacientes es peor y el comportamiento del tumor es muy agresivo, con una supervivencia menor a la observada en las mujeres VIH negativas para el mismo grupo de edad.

En varias series que estudian TNDS se observa que el cáncer de mama tiene una frecuencia menor de la esperada. Este hallazgo sería compatible con la idea de que la activación inmune puede facilitar la carcinogénesis y que, por existir inmunodepresión, se reduce este riesgo.

Un interesante estudio de casos-contróles de Hessol et al. ⁽¹⁵¹⁾ ha encontrado que esta baja incidencia está específicamente ligada a las variantes de VIH con tropismo CXCR4. Este receptor es esencial para la reparación tisular y con frecuencia lo expresan también las células hiperplásicas o neoplásicas de la mama, por lo que su presencia podría tener un cierto papel protector, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo.

La detección precoz se basa, al igual que en el resto de las mujeres, en la autoexploración mamaria y, fundamentalmente, en la realización de una mamografía cada 2 años a partir de los 50 años. Una vez diagnosticado el cáncer, su tratamiento no difiere del administrado en la población general, por lo que, si la infección por VIH está controlada, debe realizarse cirugía, radioterapia y/o quimioterapia con fines curativos.

1.3.3.6 NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES

Las neoplasias gastrointestinales son muy frecuentes en la población general, al igual que sucede con el cáncer de pulmón. Por ello no es de extrañar que, con el aumento de la supervivencia que se consigue con el TAR, se produzca un incremento de las mismas en los PIV y que, como sucede con otras neoplasias, se diagnostiquen en sujetos más jóvenes y con marcadores de mal pronóstico.

El más frecuente en todas las series es el adenocarcinoma colorrectal, y en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se hace en situación clínica muy evolucionada y con metástasis. El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Los datos sobre la incidencia y la historia natural del CCR en PIV son limitados.

El CCR está aumentando su incidencia en los PIV. De hecho, la incidencia anual de CCR aumentó de 0.65 por 1000 pacientes / años en la era anterior al TAR a 2.34 por 1000 pacientes / años entre 1997 y 2002. Teniendo en cuenta que el VIH es ahora una enfermedad crónica, muchos pacientes viven lo suficiente como para desarrollar CCR; sin embargo, pocos estudios han evaluado la incidencia de CCR en cohortes VIH positivas y la mayoría de ellos han excluido que el riesgo de CCR se incremente entre los PIV.

Una limitación importante es la falta de datos sobre las tasas de detección de CCR en los PIV. De hecho, Reinhold et al. descubrieron que los PIV tenían menos probabilidades de someterse a un examen de detección de CCR (sigmoidoscopia flexible, análisis de sangre oculta en heces, enema de bario con contraste) que los sujetos no infectados. Como consecuencia, la detección reducida puede haber llevado a una incidencia subestimada de CCR en los estudios basados en la población con VIH publicados hasta ahora.

Los datos disponibles sugieren que los PIV con CCR presentan una enfermedad más avanzada y a una edad más temprana que las personas sin VIH.

Teniendo en cuenta que el CCR es especialmente adecuado para la realización de screening, ya que los adenomas premalignos exhiben una progresión lenta a malignidad y, a menudo, son identificables y tratables de manera visible a través de la colonoscopia, la investigación futura debe abordar específicamente el tema de la detección precoz en PIV, para determinar la edad adecuada para iniciar los programas de cribado, la frecuencia de detección y la técnica de detección más rentable para este subgrupo de sujetos.

Otro tumor gastrointestinal importante es el adenocarcinoma gástrico, que representa el 85% de las neoplasias de esta localización. En los PIV suele presentarse como enfermedad diseminada, con una mediana de supervivencia inferior a seis meses. En la mayoría de los artículos publicados se considera que es una coincidencia diagnóstica más que una relación directa con el VIH, aunque hay casos en los que se considera que la inmunodepresión juega un papel importante en su génesis.

1.3.3.7 NEOPLASIAS PANCREÁTICAS

El cáncer de páncreas (CP) es la cuarta y quinta causa más común de muerte relacionada con el cáncer entre los hombres en los Estados Unidos y en Europa, respectivamente.

Dentro del GICAT (Grupo Cooperativo Italiano de tumores y SIDA) se han informado datos de 16 PIV con CP ⁽¹⁵²⁾. Se compararon estos pacientes (proporción 1: 2) con 32 pacientes VIH negativos afectados por CP, según el sexo y el año de diagnóstico de cáncer. Todos los pacientes tenían adenocarcinoma pancreático confirmado histológicamente.

Esta serie es la primera que describe las características clínicas, los datos relacionados con el VIH, el tratamiento y los datos de supervivencia de CP en PIV. En cuanto a los resultados, los PIV eran significativamente más jóvenes ($p = 0.009$), con una edad media de 49 años, que el grupo control (59.5 años) y la población general (75 años). Este hecho podría explicarse en parte por una exposición anterior a factores de riesgo, como el tabaquismo y la ingesta de alcohol en PIV en comparación con pacientes VIH negativos.

En segundo lugar, hubo un predominio de varones en los PIV en contraste con los datos reportados en la literatura donde la incidencia es igual en ambos sexos.

Además, en el análisis multivariante, los PIV en comparación con los pacientes VIH negativos tenían un mayor riesgo de presentar mal estado general ($PS \geq 2$) ($OR = 8.50$; IC 95%: 1.23-58.54). El mal estado general probablemente se asoció solo en parte a la inmunodepresión relacionada con el VIH. La mayoría de los pacientes con CP tenían su infección por VIH bajo control según lo objetivado en 11 pacientes (68.8%) con recuento de células CD4 positivas $> 200 / \text{mm}^3$ y 7 pacientes (58.3%) con carga viral < 50 copias / ml, respectivamente.

Sin embargo, el 37.5% de los PIV con CP presentaban coinfección por VHC, 3 pacientes (18.7%) tenían coinfección por VHB y 2 pacientes (12.5%) tenían una coinfección por VHB-VHC. Además, la mayoría de los PIV eran ADVPs (56,3%). Existe un papel claro de las coinfecciones y enfermedades relacionadas, junto con una exposición anterior a factores de riesgo y un mayor número de comorbilidades que podrían explicar el deterioro del estado general en PIV.

Por un lado, se ha observado un claro predominio de PIV con enfermedad metastásica (81,2%), en comparación con el grupo de control donde la mayoría de los pacientes se diagnosticaron en estadios I-III (según el sistema de estadificación TNM).

Sin embargo, el riesgo aumentado de realizar el diagnóstico de CP en un estadio avanzado en PIV ($OR = 6,33$; IC del 95%: 1,50 26,73) fue significativo en el análisis univariante, pero careció de significación estadística en el análisis multivariado ($OR = 2,14$; IC del 95%: 0.33-13.88; $p = 0.42$). De forma similar al grupo control, se estima que el 50% de los pacientes con CP en la población general presenta enfermedad metastásica, otro 35% presenta enfermedad localmente avanzada, no resecable quirúrgicamente y aproximadamente el 15% presenta un tumor potencialmente resecable.

Probablemente, el diagnóstico más frecuente de CP en PIV en estadio IV es consecuencia de la poca conciencia sobre la mortalidad y morbilidad secundaria a tumores malignos en PIV durante la era del TAR.

Por otro lado, debido a su presentación metastásica en el momento del diagnóstico y al deterioro del estado general, 7 PIV (43,7%) fueron sometidos a cirugía, con solo un caso tratado con cirugía estándar, mientras que en el grupo control la mayoría de los pacientes (81,3%) se sometieron a cirugía y, entre ellos, 16 pacientes fueron tratados con cirugía estándar.

Estos son los primeros datos reportados en la literatura sobre características clínicas, datos relacionados con el VIH, tratamiento y supervivencia del CP en PIV.

Los PIV son una población particular con riesgo de cáncer, en los que se deben tratar, cuando esté indicado, las comorbilidades y coinfecciones, e implementar, en práctica clínica, la detección sistemática de factores de riesgo como el tabaquismo y el abuso del alcohol. Por último, según estos datos, aunque con un número limitado de PIV en la era del TAR, se objetiva que pueden recibir quimioterapia y / o radioterapia con una toxicidad aceptable.

1.3.3.8 OTROS

NEOPLASIAS DE VAGINA Y VULVA

Los carcinomas de vagina y vulva son mucho menos frecuentes que el de cérvix y su pico de incidencia en la población general se sitúa entre los 60 y los 80 años. De forma excepcional se diagnostican en mujeres menores de 45 años, y dentro de estas la mayoría son portadoras de VIH. La neoplasia vulvar y vaginal intraepitelial son precursoras del cáncer de vagina y vulva, y son también más frecuentes en mujeres con infección por VIH. Puesto que la mayoría de las pacientes están asintomáticas o presentan únicamente prurito vulvar o flujo vaginal, es muy importante la exploración ginecológica rutinaria para establecer un diagnóstico precoz.

Al igual que en el caso de las lesiones de cérvix, la incidencia y la severidad de las lesiones vulvares y vaginales premalignas se correlacionan con la inmunodepresión. Por ello, además de la escisión quirúrgica de las lesiones, la administración de TAR es fundamental para el control de la enfermedad.

CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO

El 20% de los tumores de cabeza y cuello están relacionados con la infección por el VPH. Se originan sobre todo en las amígdalas palatinas y linguales, y el serotipo 16 es el que se asocia con un riesgo mayor. Histológicamente son tumores pobremente diferenciados y su pronóstico es mejor que el de los tumores de cabeza y cuello no relacionados con el VPH.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA CONJUNTIVA

Es un tumor poco frecuente de etiología multifactorial. La exposición a la luz ultravioleta y la infección por VIH predisponen a su desarrollo. Es más frecuente en África que en los países del hemisferio norte, probablemente por la mayor exposición a la luz solar. La sintomatología fundamental de este tumor es hiperemia y crecimiento conjuntival. El tratamiento de elección es la cirugía con la extirpación total del globo ocular.

1.4 RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL VIH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

1.4.1 SCREENING VIH

En Estados Unidos, una de cada siete personas que son VIH positivos no lo saben,⁽¹⁵³⁾ por lo que no reciben la atención clínica que necesitan para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH, y sin saberlo pueden transmitir el VIH.

Por lo tanto, siguiendo las indicaciones de los centros de control y prevención de enfermedades recomiendan realizar, a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer, screening de infección VIH, siempre que ellos acepten y no se haya realizado previamente, debido a que esta determinación puede mejorar los resultados clínicos.⁽¹⁵⁴⁾

La determinación del VIH es particularmente importante en pacientes oncológicos, porque la identificación de la infección por el VIH tiene el potencial de mejorar los resultados clínicos.⁽¹⁵⁵⁾

En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de más de 3000 pacientes diagnosticados con cáncer, el 1.1% presentaba infección por VIH.⁽¹⁵⁶⁾

Sin embargo, los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo en el MD Anderson Cancer Center reveló que la tasa de determinación de VIH entre 2007 y 2009 fue solo del 19,3%.⁽¹⁵⁷⁾

El análisis de los datos del sistema de vigilancia de factores de riesgo conductual de 2009 mostró que solo el 41% de los pacientes oncológicos menores de 65 años en EEUU informaron haber sido sometidos a la determinación del VIH.⁽¹⁵⁸⁾

La raza, otras características demográficas y el tipo de tumor influyeron en la probabilidad de realización de la determinación del VIH en ambos estudios.

Actualmente, y tras analizar estos datos, se respalda la recomendación de los centros de control y prevención de enfermedades de que a todos los pacientes diagnosticados con cáncer que no lo rechacen expresamente debe realizarse la prueba del VIH si aún no se sabe que tienen una infección por VIH documentada.

Las pruebas son particularmente importantes en el contexto del SK sospechado o confirmado o del linfoma primario del sistema nervioso central, dado que el riesgo de estos cánceres en los Estados Unidos es aproximadamente 250 a 500 veces mayor en PIV en comparación con la población general VIH negativa.

1.4.2 TRATAMIENTO VIH

Las pautas actuales recomiendan comenzar el TAR en cualquier PIV independientemente del recuento de linfocitos CD4 ⁽¹⁵⁹⁾.

De hecho, el control temprano de la replicación del VIH está asociado con una supervivencia óptima, menos comorbilidades y una reducción del riesgo en la transmisión del VIH.

El TAR en los PIV que tienen cáncer debe iniciarlo y mantenerlo un especialista en VIH, en colaboración con el equipo de oncología. Si el paciente ya ha comenzado el TAR, debe continuarse durante el tratamiento del cáncer, aunque pueden ser necesarias modificaciones.

Para los pacientes que aún no han comenzado el TAR, debe iniciarse ≥ 7 días antes del inicio del tratamiento oncológico o el tiempo suficiente después de que se haya iniciado la terapia contra el cáncer para que sea posible distinguir entre los efectos adversos atribuibles a la quimioterapia frente a los relacionados con el TAR.

Las interrupciones del TAR durante el tratamiento oncológico generalmente deben evitarse, ya que aumentan el riesgo de compromiso inmunológico, infecciones oportunistas y muerte. El TAR se debe modificar según sea necesario en función de las interacciones farmacológicas o las toxicidades superpuestas con la terapia contra el cáncer. (Tabla 17)

Tabla 17. Toxicidades secundarias al TAR.

TABLA 17. TOXICIDADES SECUNDARIAS AL TAR.	
FÁRMACOS	TOXICIDADES
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIN)	
Tenofovir	Disminución de la densidad mineral ósea, osteomalacia, riesgo aumentado de fracturas, disminución del filtrado glomerular, síndrome de Fanconi
Emtricitabina / Lamivudina	Cefalea, diarrea, náuseas, disminución del filtrado glomerular, hipersensibilidad
Abacavir	Rash cutáneo, náuseas, diarrea, cardiopatía isquémica, síndrome de hipersensibilidad sistémica (dependiente de HLA B * 5701)
Estavudina	Pancreatitis, esteatosis, neuropatía periférica, lipodistrofia, dislipemia, hiperlactatemia
Didanosina	Pancreatitis, esteatosis, neuropatía periférica, lipodistrofia, hiperlactatemia, cardiopatía isquémica, venopatía portal obliterante
Zidovudina	Pigmentación ungueal, náuseas, esteatosis, miopatía, rabdomiolisis, dislipemia, hiperlactatemia, anemia, lipodistrofia
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINN)	
Rilpivirina	Rash cutáneo, hepatitis, disminución del filtrado glomerular, depresión, cefalea, alteraciones del sueño
Efavirenz	Rash cutáneo, hepatitis, mareo, alteraciones del sueño, depresión, dislipemia, ginecomastia, teratogénesis, disminución en plasma de la vitamina D
Nevirapina	Rash cutáneo, hepatitis, hipersensibilidad sistémica (dependiente de CD4 y género)
Etravirina	Rash cutáneo

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)	
Atazanavir	Colelitiasis icterica, disminucion del filtrado glomerular, nefrolitiasis, nauseas, diarrea, dislipemia
Darunavir	Rash cutaneo, dislipemia
Lopinavir	Dislipemia, nauseas, diarrea, disminucion del filtrado glomerular, cardiopatia isquemica
Indinavir	Sequedad cutanea, distrofia ungueal, ictericia, nefrolitiasis, grasa abdominal, dislipemia, diabetes mellitus, nauseas, diarrea, cardiopatia isquemica
Fosamprenavir	Dislipemia, rash cutaneo, nauseas, diarrea, cardiopatia isquemica
Saquinavir	Dislipemia, nauseas, diarrea
Tipranavir	Dislipemia, hepatitis, hemorragia intracraneal, diabetes mellitus, nauseas, diarrea
INHIBIDORES DE TRANSFERENCIA DE CADENA DE INTEGRASA (IIG)	
Raltegravir	Nauseas, miopatia, rabdomiolisis, cambios de humor Rash cutaneo, nauseas, cefalea, disminucion del filtrado glomerular debido a la inhibicion de la secrecion de la creatinina tubular renal sin afectar la filtracion glomerular, sindrome de hipersensibilidad sistémica (<1%)
Dolutegravir	Nauseas, vomitos, hiperbilirrubinemia, cefalea, disminucion del filtrado glomerular debido a la inhibicion de la secrecion de la creatinina tubular renal sin afectar la filtracion glomerular
Elvitegravir	
INHIBIDORES DE FUSIÓN	
Enfuvirtida	Hipersensibilidad, nodulos
INHIBIDORES DE CCR5	
Maraviroc	Precaucion en caso de coinfeccion por hepatitis, dafio hepatico preexistente y en pacientes con insuficiencia cardiaca

Se deben usar preferiblemente los siguientes: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN), tales como abacavir, emtricitabina o lamivudina; inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), principalmente rilpivirina; todos los inhibidores de integrasa (INI), excepto elvitegravir y antagonistas de CCR5.

El manejo de la administración conjunta de fármacos antirretrovirales y citotóxicos a menudo requiere el conocimiento y la experiencia de profesionales expertos, para reducir las interacciones farmacológicas y mantener el control del virus, con decisiones basadas en el historial de tratamiento y las pruebas de resistencia a los fármacos.

Las pruebas de laboratorio, la carga viral del VIH y la monitorización del recuento de células T CD4 generalmente se deben realizar de acuerdo con las habituales en los PIV.

Sin embargo, es posible que se necesiten pruebas de carga viral del VIH más frecuentes (por ejemplo, una vez al mes durante los primeros 3 meses y luego cada 3 meses) si se administra terapia sistémica contra el cáncer, especialmente si se anticipa que el tratamiento causará linfopenia.

En el contexto de la linfopenia asociada a quimioterapia la monitorización de la carga viral del VIH refleja con mayor precisión el control del VIH en comparación con el recuento de células T CD4. Por otro lado, la gravedad de la supresión del recuento de linfocitos T CD4 informa del riesgo de desarrollar infecciones oportunistas.

1.4.3 PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

La aparición de infecciones oportunistas en PIV ha disminuido en la era del TAR, principalmente porque la administración de TAR eficaz reduce el riesgo de infección a medida que aumentan los recuentos de células T CD4. Además, las mejoras en la profilaxis y el tratamiento de infecciones oportunistas en PIV han reducido aún más el riesgo. Aun así, las infecciones oportunistas representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en los PIV.

El riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas y virales es elevado en pacientes oncológicos, que pueden experimentar inmunosupresión como resultado del tratamiento del cáncer y, a veces, de la enfermedad oncológica en sí (p. Ej., Hipogammaglobulinemia en leucemia linfocítica crónica o mieloma múltiple).

En particular, la quimioterapia puede causar neutropenia, que es un factor de riesgo importante para el desarrollo de infecciones. La frecuencia y la gravedad de la infección son inversamente proporcionales al recuento de neutrófilos, con un mayor riesgo de infección grave y sepsis (aproximadamente 10%–20%) con recuentos de neutrófilos por debajo de 100 células / mm³.

Los nuevos tratamientos dirigidos también se asocian con inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

Los PIV pueden ser más susceptibles a complicaciones infecciosas después de la quimioterapia que la población general no infectada por VIH,⁽¹⁶⁰⁾ y los recuentos bajos de células T CD4 parecen aumentar el riesgo de neutropenia febril.⁽¹⁶¹⁾ Además, los datos muestran que ciertos regímenes de quimioterapia pueden causar una disminución mantenida de linfocitos T CD4 y un mayor riesgo de infecciones oportunistas.⁽¹⁶²⁾ Sin embargo, otros regímenes parecen tener efectos similares sobre la mielosupresión y las complicaciones infecciosas en PIV y VIH negativos con cáncer.

En general, se recomienda que los PIV que tienen cáncer reciban la profilaxis indicada según su estado de VIH y el tratamiento oncológico. Además, si se produce una neutropenia febril a pesar de la profilaxis, se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

Las recomendaciones específicas para PIV que reciben terapia contra el cáncer para las cuales se prevé la aparición de una inmunosupresión severa / mielosupresión son las siguientes:

- Soporte con factores de crecimiento mieloide: Se requiere el apoyo de factores de crecimiento mieloide en regímenes que son de alto riesgo para el desarrollo de neutropenia febril, están muy recomendados en regímenes que tienen un riesgo intermedio de neutropenia febril, y debe considerarse seriamente en regímenes de bajo riesgo de neutropenia febril en PIV. La neutropenia preexistente y / o los recuentos bajos de linfocitos T CD4 aumentan el riesgo de fiebre neutropénica asociada a la quimioterapia. El apoyo con factores de crecimiento mieloide se recomienda en los casos que presenten estos factores de riesgo.

- Profilaxis de infección por microorganismos gramnegativos: Se debe realizar el tratamiento con quinolonas o equivalente durante los períodos de neutropenia. Por ejemplo, Ciprofloxacino 500–750 mg vía oral (VO) cada 12 horas o levofloxacino 500–750 mg VO diario.

- Profilaxis del virus del herpes simple (VHS) / virus de la varicela zóster (VVZ): Se debe continuar hasta completar la terapia contra el cáncer. Por ejemplo, aciclovir 400–800 mg VO dos veces al día o valaciclovir 500 mg VO dos veces al día.

- Profilaxis de neumonía por pneumocystis jiroveci y toxoplasmosis: El tratamiento se debe mantener hasta que los recuentos de células T CD4 se recuperen a ≥ 200 células / mm³ durante ≥ 3 meses de duración después de completar la terapia contra el cáncer. Por ejemplo, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) 800 mg / 160 mg VO tres veces por semana o dapsona 100 mg VO diariamente. Se recomienda evitar TMP / SMX mientras el paciente está en tratamiento con metotrexato. La detección de la deficiencia de G6PD es necesaria.

- Profilaxis del complejo Mycobacterium avium (MAC): Si se prevé más de 1 mes de inmunosupresión significativa (recuento de células T CD4 < 100 células / mm³), se recomienda encarecidamente la profilaxis frente a infecciones por MAC. Esta profilaxis se debe mantener hasta que los recuentos de células T CD4 se recuperen a ≥ 100 células / mm³ durante ≥ 3 meses de duración después de la finalización de la terapia oncológica. Por ejemplo, azitromicina 1200 mg VO una vez por semana.

- Profilaxis de infección por Cándida: Por ejemplo, fluconazol y / o nistatina.

- Profilaxis antimicótica: Durante los períodos de neutropenia prolongada (≥ 7 días) los antifúngicos azólicos pueden presentar interacciones con TAR y quimioterapia. Los azoles generalmente se deben mantener desde un mínimo de 24 horas antes y hasta 24 horas después de la administración de la terapia oncológica que se metaboliza a través de CYP3A4. Por ejemplo, Fluconazol 400 mg VO diarios o posaconazol 300 mg VO dos veces al día el día 1, seguido de 300 mg VO diariamente posteriormente o voriconazol 200 mg VO dos veces al día.

- Se recomienda consultar con un especialista en VIH en pacientes con coinfección por hepatitis u otra infección oportunista. La consulta con un especialista en enfermedades hepáticas también debe considerarse en el contexto de una enfermedad hepática avanzada.

VHB: Todos los PIV deben estar en TAR. En esta situación, el TAR debería incluir medicamentos para tratar el VHB y el VIH. Si no puede incluir medicamentos en el TAR que tratan tanto el VIH como el VHB, la terapia contra el VHB será dirigida por un especialista en VIH. Esto probablemente incluirá TDF (tenofovir, disoproxil, fumarato) 300 mg VO al día o TAF (tenofovir, alafenamida) 25 mg VO al día o entecavir 0.5–1 mg VO al día. La duración de la profilaxis, si no forma parte del TAR, debe ser de un año después del trasplante o post-rituximab

- Fiebre inexplicable u otro episodio infeccioso: Se recomienda consultar a un especialista en VIH en PIV con fiebre neutropénica en el contexto de la administración de la profilaxis apropiada. Las infecciones oportunistas incluyen neumonía por pneumocystis jiroveci y CMV como causa de fiebre son más probables en PIV que reciben quimioterapia. Se recomienda, en la consulta con el especialista en VIH, mantener en estos casos un alto índice de sospecha y realizar pruebas tempranas de detección de infecciones oportunistas.

1.5 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN PIV

1.5.1 INTERACCIONES: TAR Y TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Las interacciones farmacológicas entre la terapia oncológica y los antirretrovirales se observaron por primera vez con el aumento de la incidencia de mucositis en PIV que tenían LNH y que fueron tratados tanto con el IP saquinavir como con el régimen de quimioterapia ciclofosfamida / doxorubicina / etopósido ⁽¹⁶³⁾.

Las interacciones farmacológicas implicadas en el tratamiento de PIV con diagnóstico de neoplasia no solo conciernen a los agentes antineoplásicos, sino a todos los tratamientos que pueden referirse al manejo de la enfermedad del cáncer, tales como antieméticos, analgésicos, terapia con corticoesteroides o agentes antimicrobianos. (Tabla 18)

Tabla 18. Interacciones farmacológicas: Recomendaciones para el uso de fármacos antirretrovirales en asociación con los principales agentes oncológicos.

TABLA 18. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: RECOMENDACIONES PARA EL USO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN ASOCIACIÓN CON LOS PRINCIPALES		
AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	ANTIRRETROVIRALES NO RECOMENDADOS O QUE REQUIEREN UNA MONITORIZACIÓN ESPECÍFICA ESTRECHA Y/O AJUSTE DE DOSIS SI SE ADMINISTRAN CONJUNTAMENTE; POTENCIALES INTERACCIONES	ANTIRRETROVIRALES AUTORIZADOS Y MONITORIZACIÓN CLÍNICA; NO SE ESPERA INTERACCIÓN CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA
AGENTES ALQUILANTES	Potenciadores de inhibidores de proteasa (IP) Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) excepto rilpivirina	Rilpivirina
Ciclofosfamida		Etravirina solo con bendamustina Raltegravir, dolutegravir, elvitegravir / cobicistat solo con bendamustina
Ifosfamida	Elvitegravir / cobicistat con ciclofosfamida / ifosfamida	Maraviroc (b), enfuvirtida
Bendamustina	Zidovudina Tenofovir con ifosfamida (a)	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN) excepto zidovudina
ANTRACICLINAS	Potenciadores de IP ITINN	Raltegravir, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtida ITIN excepto zidovudina
Daunorrubicina		
Doxorrubicina	Elvitegravir / cobicistat	
Epirubicina	Zidovudina	
ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS	Zidovudina con dactinomicina	Potenciadores de IP ITINN Elvitegravir / cobicistat, raltegravir, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtida ITIN (zidovudina solo con bleomicina)
Bleomicina		
Dactinomicina		
ANTIMETABOLITOS	Zidovudina	Potenciadores de IP ITIN (c) Elvitegravir / cobicistat, raltegravir, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtida ITIN (a, d) excepto zidovudina
Metotrexate		
Pemetrexed		
Citarabina		
Capecitabina		
Fluoracilo		
Gemcitabina		
Mercaptopurina		
INMUNOSUPRESORES, INMUNOMODULADORES	Potenciadores de IP Elvitegravir / cobicistat con everolimus / temsirolimus ITINN (e) Zidovudina	Elvitegravir / cobicistat solo con procarbina / dacarbina Raltegravir, dolutegravir, maraviroc (b), enfuvirtida ITIN excepto zidovudina
Dacarbina		
Everolimus		
Procarbina		
Temsirolimus		
ANTICUERPOS MONOCLONALES		Todos los antirretrovirales (zidovudina puede considerarse según los fármacos acompañantes)
Alemtuzumab		
Bevacizumab		
Cetuximab		
Rituximab		
Panitumumab		
Trastuzumab		
DERIVADOS DEL PLATINO	Elvitegravir / cobicistat con cisplatino Zidovudina, tenofovir (a)	Potenciadores de IP ITINN Elvitegravir / cobicistat solo con carboplatino / oxaliplatino Raltegravir, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtida ITIN excepto zidovudina y tenofovir
Cisplatino		
Carboplatino		
Oxaliplatino		

INHIBIDOR DEL PROTEASOMA Bortezomib	Potenciadores de IP ITINN excepto rilpivirina Elvitegravir / cobicistat Zidovudina	Rilpivirina Raltegravir, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtida ITIN excepto zidovudina
TAXANOS Docetaxel Paclitaxel	Potenciadores de IP ITINN excepto rilpivirina Elvitegravir / cobicistat Zidovudina	Rilpivirina (b) Raltegravir (b), dolutegravir (b), maraviroc (b), enfuvirtida ITIN excepto zidovudina
INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA I Y II Etoposido Irinotecan	Potenciadores de IP ITINN excepto rilpivirina Elvitegravir / cobicistat Zidovudina	Rilpivirina Raltegravir, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtida ITIN excepto zidovudina
INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA Imatinib Dasatinib Erlotinib Gefitinib Lapatinib Nilotinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	Potenciadores de IP ITINN (e) Elvitegravir / cobicistat Zidovudina	Raltegravir (b), dolutegravir (b), maraviroc (b), enfuvirtida ITIN excepto zidovudina
ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Potenciadores de IP ITINN excepto rilpivirina Elvitegravir / cobicistat Zidovudina	Rilpivirina (b) Raltegravir (b), dolutegravir (b), maraviroc (b), enfuvirtida ITIN excepto zidovudina

- (a) Posible nefrotoxicidad aditiva de tenofovir con derivados de ifosfamida, pemetrexed, metotrexato y platino. Se recomienda una estrecha vigilancia de la función renal.
- (b) Posible aumento y / o disminución de la exposición a antirretrovirales debido a efectos inhibidores leves o moderados de varios agentes antineoplásicos sobre isoenzimas CYP.
Se puede recomendar la monitorización clínica y farmacológica.
- (c) La rilpivirina inhibe la secreción tubular renal activa de creatinina y debe usarse con precaución en combinación con metotrexato y pemetrexed.
Se recomienda una estrecha vigilancia de la función renal.
- (d) Potencial competencia o inhibición del metabolismo de capecitabina y 5-fluorouracilo por ITIN, excepto abacavir, que puede conducir a una mayor toxicidad por fluorouracilo.
Relevancia clínica desconocida.
- (e) La rilpivirina puede autorizarse bajo supervisión específica en algunos casos, de acuerdo con los agentes anticancerígenos administrados.
Potenciadores de IP, IP asociados con ritonavir (atazanavir / r, darunavir / r, fosamprenavir / r, indinavir / r, lopinavir / r, saquinavir / r, tipranavir / r).
ITINN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina).
ITIN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina).

El potencial de los antirretrovirales para causar interacciones farmacológicas también es bien conocido y se ha documentado a fondo.

Las interacciones farmacológicas dependen de varios factores, incluida la vía de eliminación y el efecto sobre transportadores o enzimas metabolizadoras de ambos fármacos involucrados.

Dependiendo del mecanismo de interacción, estas pueden dar como resultado una exposición disminuida y una eficacia reducida del fármaco antineoplásico o antirretroviral; o mayor exposición y mayor toxicidad del fármaco oncológico o agente antirretroviral.

En general, los inhibidores enzimáticos aumentan la exposición al sustrato y, por lo tanto, aumentan la toxicidad, mientras que los inductores enzimáticos disminuyen la exposición al sustrato y reducen la eficacia. Una excepción a esta regla son los profármacos (por ejemplo, irinotecán y ciclofosfamida) donde el metabolito es el agente activo. En estos casos, las interacciones farmacológicas se revertirían (es decir, los inhibidores enzimáticos disminuyen la eficacia y los inductores enzimáticos aumentan la toxicidad).

Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar en dos categorías:

- Interacciones farmacocinéticas causadas por vías metabólicas y transportadores compartidos entre los antirretrovirales y los medicamentos contra el cáncer. Estos se refieren principalmente al sistema enzimático del citocromo P450 (CYP), particularmente a la isoenzima CYP3A4 / 5. Otras isoenzimas, como CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 o la enzima UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) de fase II, también pueden ser motivo de preocupación. Estas interacciones generalmente se producen debido a la inhibición o inducción de isoenzimas CYP o UGT1A1 por los antirretrovirales, lo que conduce a un aumento o disminución de la exposición al metabolismo de los sustratos farmacológicos a la misma enzima.

Las clases de fármacos antirretrovirales con mayor riesgo de interacciones farmacocinéticas son los inhibidores de la proteasa (IP) y los ITINN. Los IP son inhibidores potentes del CYP3A (excepto tipranavir), siendo el ritonavir el más potente, lo que puede aumentar la exposición de varios agentes antineoplásicos, lo que lleva a toxicidades agudas graves.

Por el contrario, los ITINN, excepto la rilpivirina, y el tipranavir, son inductores de CYP3A, lo que puede aumentar el riesgo de fracaso del tratamiento al disminuir la exposición a los medicamentos contra el cáncer. Por otro lado, los INI, como raltegravir con casi ninguna interacción farmacológica y dolutegravir, con la excepción de elvitegravir que utiliza como estimulador cobicistat, ofrecen un perfil favorable de interacción fármaco-fármaco, en parte debido a un metabolismo predominante a través de glucuronidación por UGT1A1.

Pequeñas series de casos han demostrado que el TAR basado en INI es superior a otros regímenes de TAR durante la terapia contra el cáncer.

En uno de estos estudios, se revisaron los datos de 154 PIV con cáncer tratados en el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas entre 2001 y 2012 ⁽¹⁶⁴⁾. Los ITINN y los INI tuvieron una eficacia antiviral comparable. La actividad de estas dos clases fue superior a la actividad antiviral de los IP, además los INI fueron mejor tolerados durante la terapia oncológica.

Por tanto, los IP potenciados, los ITINN y el elvitegravir / cobicistat generalmente deben evitarse en los regímenes de quimioterapia que incluyen fármacos metabolizados por CYP3A.

Un estudio de fase I / farmacocinético en 19 PIV con cáncer encontró que aquellos pacientes que recibieron TAR basada en ritonavir experimentaron una mayor toxicidad a una dosis más baja de sunitinib que aquellos que recibieron TAR no basada en ritonavir ⁽¹⁶⁵⁾.

Además, un análisis retrospectivo de PIV con LH mostró que la terapia concomitante basada en ritonavir para el VIH y la vinblastina pueden provocar una toxicidad neurológica irreversible.

- Las interacciones farmacodinámicas son causadas por efectos sinérgicos o antagonistas y pueden conducir a toxicidades superpuestas o disminución de la eficacia del tratamiento.

Las interacciones farmacodinámicas conciernen particularmente a los ITIN. La zidovudina, que ya no se usa en los países occidentales, debe evitarse debido a su mayor riesgo de mielotoxicidad con todos los fármacos oncológicos, mientras que el tenofovir no debe administrarse junto con agentes nefrotóxicos potentes, como el cisplatino, el metotrexato y la ifosfamida.

Si no se puede encontrar un sustituto de tenofovir, su administración debe ir acompañada de un estrecho seguimiento de la función renal del paciente.

La rilpivirina, asociada con la prolongación del intervalo QT a dosis supraterapéuticas, debe usarse con precaución en combinación con medicamentos que tienen el potencial de aumentar el intervalo QT o en pacientes con riesgo de taquicardia (Torsades de Pointes).

En la tabla 19 se enumeran para cada clase de fármaco todos los tipos de enzimas y transportadores involucrados, independientemente de la prevalencia de interacciones farmacológicas clínicas.

Tabla 19. Interacciones entre la terapia sistémica contra el cáncer y el tratamiento antirretroviral según la clase de fármaco antirretroviral.

TABLA 19. INTERACCIONES ENTRE LA TERAPIA SISTÉMICA CONTRA EL CÁNCER Y EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SEGÚN LA CLASE DE FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL.				
CLASE DE FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL	RUTAS PRIMARIAS DE METABOLISMO / ELIMINACIÓN	EFEECTO SOBRE CYP450 / TRANSPORTADORES	POTENCIAL DE INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS	
			EFECTOS DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS EN EL TAR	EFEECTO DEL TAR EN LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIN)	<ul style="list-style-type: none"> Excreción renal UDP-glucuronosiltransferasas Transportadores de unión a ATP Transportadores de solutos. 	Sin efecto conocido o sin efecto clínicamente relevante a través de transportadores de unión a ATP	Interacción improbable o posible	Interacción improbable o posible
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS (ITIN)	<ul style="list-style-type: none"> Excreción renal Transportadores de unión a ATP Transportadores de solutos. 	Inhibidor de la enzima CYP450 y transportadores de unión a ATP	Interacción potencialmente significativa	Posible interacción
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIN)	<ul style="list-style-type: none"> Enzimas CYP450 UDP-glucuronosiltransferasas Transportadores de unión a ATP 	Inhibidores e inductores de la enzima CYP450 y transportadores	Interacción potencialmente significativa	Interacción potencialmente significativa o interacción potencialmente crítica
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH-1 (IP)	<ul style="list-style-type: none"> Enzimas CYP450 Transportadores de unión a ATP UDP-glucuronosiltransferasa 	Inhibidores e inductores de enzimas CYP450, transportadores de unión a ATP y transportadores de solutos	Interacción potencialmente significativa	Probable Interacción clínicamente significativa o interacción potencialmente crítica
INHIBIDORES DE TRANSFERENCIA DE CADENA DE INTEGRASA (IG)	<ul style="list-style-type: none"> UDP-glucuronosiltransferasas Transportadores de unión a ATP Transportadores de solutos. 	Inhibidores e inductores de enzimas CYP450, transportadores de unión a ATP y transportadores de solutos	Interacción potencialmente significativa	Interacción potencialmente significativa o interacción potencialmente crítica
INHIBIDORES DE FUSIÓN INHIBIDORES DE ENTRADA (ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOKINAS)	<ul style="list-style-type: none"> Catabolismo Enzimas CYP450 Transportadores de unión a ATP Transportadores de solutos. 	Sin efecto conocido o sin efecto clínicamente relevante Sin efecto conocido o sin efecto clínicamente relevante a través de transportadores de unión a ATP	Interacción improbable o posible Interacción potencialmente significativa o interacción potencialmente crítica	Interacción improbable o posible Interacción improbable o posible
REGÍMENES POTENCIADOS CON RITONAVIR O COBICISTAT	<ul style="list-style-type: none"> Enzimas CYP450 Transportadores de unión a ATP 	Inhibidores e inductores de enzimas CYP450, transportadores de unión a ATP y transportadores de solutos	Interacción potencialmente significativa	Probable Interacción clínicamente significativa o interacción potencialmente crítica

Además, puede ser problemática la coadministración de los regímenes de TAR y las terapias contra el cáncer que no están involucradas en las mismas vías metabólicas debido a la superposición de toxicidades. En este contexto, un problema importante es la neuropatía, que está asociada con muchos fármacos oncológicos (por ejemplo, agentes de platino, taxanos, alcaloides de la vinca, brentuximab) y ciertos ITIN (por ejemplo, didanosina, estavudina).

Otro ejemplo es la neutropenia, que puede ser un efecto secundario de los IP potenciados y los INI y es un efecto secundario común de muchos regímenes de quimioterapia. Otras toxicidades superpuestas de la terapia del cáncer y el TAR pueden afectar el hígado, el sistema cardiovascular y los riñones.

A pesar de la posibilidad de interacciones farmacológicas y toxicidades superpuestas, ciertos antirretrovirales pueden coadministrarse de forma segura con quimioterapia. Los oncólogos médicos y especialistas en VIH, junto con los farmacéuticos deben revisar la terapia contra el cáncer propuesta y el TAR para detectar posibles interacciones y problemas de toxicidad superpuestos antes del inicio de la terapia. Además, puede ser necesaria la modificación del TAR o el tratamiento contra el cáncer o un mayor control.

Con el desarrollo continuo de nuevos TAR, a menudo hay alternativas efectivas disponibles para los pacientes cuando se espera que el TAR utilizado actualmente afecte al metabolismo o comparta toxicidades con las terapias oncológicas sistémicas. La consulta con un especialista en VIH para elegir o adaptar los regímenes de TAR es esencial.

Si existe una interacción potencial, se recomiendan las siguientes opciones (en orden de preferencia):

1. Sustitución por un antirretroviral diferente con menos potencial de interacciones farmacológicas.
2. Selección de un régimen alternativo de terapia oncológica con menos potencial de interacciones farmacológicas.
3. Interrupción temporal del TAR, pero solo controlado en una consulta con el especialista en VIH del paciente y solo si:

A: Las opciones anteriores no son recomendables, la intención del tratamiento oncológico es curativa y el tratamiento quimioterápico es de corta duración; o

B: Las opciones anteriores no son recomendables, la neoplasia maligna tiene un mal pronóstico y el objetivo del tratamiento es paliativo.

1.5.2 INMUNOTERAPIA

El tratamiento de los cánceres en PIV es complejo debido a la inmunosupresión subyacente y al riesgo de infecciones. A menudo, el diagnóstico de algunas de estas neoplasias malignas se realiza al mismo tiempo que el diagnóstico de VIH / SIDA, lo que complica las decisiones de tratamiento, especialmente cuando los recuentos de CD4 son extremadamente bajos. La presencia de coinfecciones oportunistas y de otro tipo como la hepatitis B y la hepatitis C agravan aún más la situación.

Desde la introducción del TAR, los resultados en los PIV han mejorado significativamente y son casi comparables a los pacientes sin VIH / SIDA. Esto ha llevado al consenso de que los PIV deben ser tratados de la misma manera que los pacientes sin VIH / SIDA. Sin embargo, los PIV incluidos en los ensayos clínicos no siempre reflejan el espectro de PIV vistos en la práctica clínica habitual. Por ejemplo, en el ensayo clínico de Boué et al. los pacientes fueron excluidos si presentaban alguno de los siguientes factores pronósticos: recuento de células CD4 inferior a 100 /mm³, antecedentes previos de infecciones oportunistas y puntuación en el índice de Karnofsky inferior a 60 o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor de 2. Además, los pacientes con hepatitis viral activa no podían ser incluidos ⁽¹⁶⁶⁾. Esto podría explicar los mejores resultados observados en este estudio en relación con otros estudios (SG a 2 años del 40%).

A pesar del aumento en la incidencia de cáncer, el acceso al tratamiento estándar contra el cáncer continúa siendo menor en los PIV. Las razones detrás de esta restricción incluyen las preocupaciones de los oncólogos sobre la seguridad de los fármacos contra el cáncer y la esperanza de vida en el contexto de la infección por el VIH, así como las preocupaciones de los especialistas en VIH sobre la eficacia y la tolerancia de estos medicamentos cuando se combinan con los antirretrovirales.

Los riesgos de administrar quimioterapia en el contexto de inmunosupresión justifican un cambio de paradigma en la forma en que debemos tratar los tumores malignos en PIV. Una de las propuestas es que, junto con el TAR, los pacientes con neoplasias asociadas al VIH / SIDA e inmunodeficiencia grave sean tratados con inmunoterapia.

En los últimos años hemos sido testigos de un progreso sin precedentes en el tratamiento del cáncer con anticuerpos monoclonales terapéuticos que restauran el control inmunitario de los tumores al bloquear los puntos de control inmunitario en los linfocitos infiltrantes de tumores.

Los anticuerpos de bloqueo contra las proteínas del punto de control inmunitario, como PD-1 (y su ligando PD-L1) o CTLA-4, se han desarrollado para estimular las respuestas inmunitarias específicas del cáncer.

Estas nuevas terapias han producido remisiones del cáncer a largo plazo en algunos pacientes con tumores avanzados e incluso algunas curas, mientras que los efectos secundarios son manejables. Las proteínas del punto de control inmunitario son receptores inhibitorios en los linfocitos que median sus efectos supresores mediante la unión a ligandos como PD-L1 en las células circundantes. En general, esta cascada de señalización negativa se induce cuando las células inmunes se exponen de manera persistente a antígenos, por ejemplo, los derivados de células cancerosas o infecciones persistentes por virus. Es una respuesta fisiológica para evitar la activación excesiva de las células inmunes que podría conducir a patologías autoinmunes.

Sin embargo, en pacientes con cáncer y pacientes con infecciones virales crónicas, la regulación positiva de las proteínas inhibidoras del punto de control en las células T, incluida PD-1, conduce a la inhibición de las respuestas antitumorales y antivirales y, por lo tanto, a una reducción de la vigilancia tumoral o virológica.

Las proteínas del punto de control inmunitario, como PD1, desempeñan un papel activo en la mediación del agotamiento de las células T tanto en el cáncer como en las infecciones crónicas. Tras la interacción con sus ligandos, por ejemplo, PD-L1, se activa una cascada de señalización negativa dentro de la célula T que bloquea la activación mediada por el receptor de la célula T. Como consecuencia, la célula T pierde su función efectora y, por lo tanto, su capacidad para matar células cancerosas o proporcionar citocinas para una homeostasis inmunológica adecuada. Una vez que la interacción entre la proteína del punto de control y su ligando se interrumpe, por ejemplo, mediante un anticuerpo de bloqueo, las células T pueden, al menos parcialmente, recuperar las funciones efectoras y, por lo tanto, participar nuevamente en la vigilancia del cáncer o el virus.

Por lo tanto, los PIV y cáncer deberían beneficiarse de la inmunoterapia con anticuerpos anti-punto de control, ya que deberían aumentar las respuestas tanto antitumorales como antivirales. Si bien los efectos antitumorales de los inhibidores de los puntos de control ahora se estudian en una gran cantidad de ensayos clínicos, los estudios sobre el efecto anti-VIH aún son raros y faltan estudios prospectivos.

Los primeros éxitos registrados para los anticuerpos anti-CTLA4 en el melanoma fueron seguidos rápidamente por los anticuerpos anti-PD1 / L1 que mostraron respuestas tumorales duraderas en varios tipos de cáncer, incluidos, además del melanoma, tumores frecuentemente involucrados en PIV como CPCNP, LNH o LH. También en el carcinoma de células de Merkel, tumores de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, así como cualquier tumor con inestabilidad de microsátélites. Los primeros anticuerpos utilizados en la práctica clínica fueron anticuerpos contra PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) y su ligando PD-L1 (durvalumab, atezolizumab y avelumab) y anticuerpos contra CTLA-4 (ipilimumab y tremelimumab).

Estas novedosas terapias lograron una tasa de supervivencia prolongada sin precedentes en pacientes con tumores avanzados que, hasta ahora, tenían una expectativa de vida invariablemente muy corta. Sin embargo, dado que la infección por el VIH fue, y sigue siendo, un criterio de exclusión para participar en ensayos clínicos sobre el cáncer, existe una falta de datos prospectivos sobre la seguridad y la actividad de estos nuevos medicamentos contra el cáncer en los PIV con cáncer.

Estos anticuerpos terapéuticos deberían ser eficientes en PIV con cáncer y la justificación de estos tratamientos se fortalece aún más, ya que la sobreexpresión de PD-1 y otros puntos de control inmunitario en las células T se ha documentado extensamente en la infección por VIH como parte del agotamiento inmunitario característico de la inmunodeficiencia relacionada con el VIH, particularmente en las células T dirigidas contra el propio VIH y los virus oncogénicos, como el VEB o los virus hepatotrópicos ^(167,168).

Por lo tanto, el espectro de acción de estos anticuerpos debería ser aún más amplio en este contexto y ayudar a restaurar el control inmune de los tumores VEB, VHB o VHC positivos. Además, también se propone la posibilidad de que estos anticuerpos reactiven las células CD4 infectadas de forma latente y expresen estos puntos de control inmunitarios y ayuden a eliminar los reservorios del VIH como parte de un régimen combinado para la cura del VIH.

La primera indicación de que los inhibidores del punto de control podrían usarse para aumentar la inmunidad antiviral y reducir las cargas virales provino de un experimento con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) en ratones. Las infecciones con el clon 13 de LCMV condujeron al agotamiento de las células T citotóxicas CD8 específicas de LCMV y la persistencia del virus ⁽¹⁶⁹⁾. Las células agotadas expresaron PD1 en su superficie. La administración in vivo de anticuerpos anti-PD-L1 que inhiben parcialmente la señalización mediada por PD1, revirtió las células T agotadas a células efectoras y condujo a la reducción del título de virus en los diferentes órganos infectados. Los estudios posteriores demostraron que el agotamiento de las células T es un fenómeno general en condiciones de exposición persistente a antígenos, como en infecciones crónicas por VIH, VHB o VHC, y que los inhibidores de punto de control ex vivo pueden recuperar funciones efectoras específicas de antígeno.

Se sugirió un beneficio terapéutico potencial para los humanos después de observar los beneficios para la salud de la administración de anti-PD1 a monos infectados con el virus de la inmunodeficiencia simia, un sistema modelo que se parece mucho a las infecciones por VIH en humanos.

Es importante enfatizar que las células T efectoras específicas de virus solo pueden dirigirse a las células infectadas que también producen antígenos virales. Las células infectadas de forma latente, como las células T CD4 infectadas con VIH no activadas, guardan silencio con respecto a la producción de antígeno viral y, por lo tanto, no presentan péptidos virales en el contexto de las principales proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que serían necesarias para activar una célula T respuesta. Del mismo modo, las células infectadas de forma latente no son susceptibles a los medicamentos antivirales comunes en uso. Esta población celular, también conocida como reservorio viral, es, por lo tanto, un obstáculo importante para la erradicación del virus.

A pesar de estas experiencias alentadoras de modelos animales, los estudios de inhibidores de puntos de control en PIV son muy limitados hoy en día.

Recientemente, se informó del primer caso de un paciente VIH positivo con CPCNP cuyo reservorio viral del VIH disminuyó durante el tratamiento con nivolumab (anticuerpo anti-PD-1) ⁽¹⁷⁰⁾. El paciente tuvo una reactivación transitoria del virus después de 30 días de infusión de nivolumab y un aumento persistente en las células T CD8 + específicas del VIH. El ADN viral asociado a las células disminuyó de 369 copias por millón de células en el día 0 a 30 copias en el día 120. Sin embargo, algunos meses después, otro grupo informó la falta de una disminución del reservorio del VIH en tres pacientes con cáncer tratados con anticuerpos anti-PD-1, nivolumab o pembrolizumab, aunque uno de los pacientes logró una respuesta completa al cáncer ⁽¹⁷¹⁾.

Además, no hubo cambios en los niveles de viremia plasmática residual, ARN de VIH asociado a células o ADN de VIH asociado a células. Los recuentos de células T CD4 y CD8 se mantuvieron estables durante la terapia. Del mismo modo, un informe preliminar sobre los primeros 14 pacientes incluidos en un ensayo clínico con pembrolizumab no mostró ningún efecto sobre el ARN del VIH en plasma dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento ⁽¹⁷²⁾.

Le Garff y col. también informó un caso sin cambios en la viremia plasmática residual durante las primeras 12 semanas de tratamiento con nivolumab ⁽¹⁷³⁾.

Por el contrario, otro informe del caso de un paciente con melanoma describió una disminución cíclica de la viremia plasmática residual después de cada infusión durante 12 semanas consecutivas con una disminución general de la carga viral de 60 a 5 copias / ml ⁽¹⁷⁴⁾. Los efectos de la terapia sobre los recuentos de células T CD4 y la proliferación de células T CD8 específicas del VIH también fueron divergentes entre los pacientes (Tabla 20).

Tabla 20. Casos y estudios de inhibidores del punto de control inmunitario en PIV con cáncer.

TABLA 20. CASOS Y ESTUDIOS DE INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO EN PACIENTES CON VIH Y CÁNCER								
AUTOR	FECHA	TIPO ARTÍCULO	TIPO TUMOR (n)	NÚMERO DE PACIENTES (n)	INHIBIDOR DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO (n)	SEGURIDAD	RESPUESTA OBJETIVA TUMORAL	ACTIVIDAD ANTIVIRAL
Davar (175)	2015	Caso reportado	Melanoma	1	Pembrolizumab (1)	No toxicidad	Progresión	No reportada
								Disminución del ARN del VIH en plasma Aumento del ARN del VIH celular Aumento del recuento de CD4 Aumento del recuento de CD8 (transitorio)
Wightman (174)	2015	Caso reportado	Melanoma	1	Ipilimumab (1)	No toxicidad	No especificado	
								ARN del VIH en plasma estable Aumento del ADN del VIH celular (transitorio) Aumento del recuento de CD4 y CD8 (transitorio) Aumento de CD8 anti VIH (transitorio)
Le Garff (173)	2017	Caso reportado	Carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP)	1	Nivolumab (1)	Hepatotoxicidad G1	Enfermedad estable	
								Aumento transitorio del ARN del VIH en plasma Disminución del ADN del VIH celular Recuento de CD4 y CD8 estable Aumento de CD8 anti VIH
Guihot (170)	2018	Caso reportado	CPCNP	1	Nivolumab (1)	No toxicidad	Enfermedad estable	
								ARN del VIH en plasma estable ADN del VIH celular estable Recuento de CD4 y CD8 estable
Scully (171)	2018	Caso reportado	Cabeza y cuello (2) Escamoso de piel (1)	3	Nivolumab (2) Pembrolizumab (1)	Psoriasis G1 (1)	Respuesta completa (1) No especificado (2)	No aumento de CD8 anti VIH
Heppt (176)	2017	Serie retrospectiva	Melanoma (9) Merkel (1)	10	Pembrolizumab (3) Nivolumab (1) Ipilimumab (3) Ipilimumab + Nivolumab (1)	Colitis G3 (ipi-nivo) (n 1) Miositis G4 (ipi-nivo) (n 1) G1-2 (n 5) Diarrea G2 (n 1) Hepatitis G1 (n 1)	Respuesta completa (2) Respuesta parcial (1)	Aumento del recuento de CD4 (n 1/5)
Lavole (177)	2018	Serie retrospectiva	CPCNP	10	Nivolumab	Diarrea G2 (n 1) Hepatitis G1 (n 1)	Respuesta parcial (2) Enfermedad estable (4) Progresión (4)	Recuento de CD4 estable
Uldrick (172)	2018	Análisis intermedio de un ensayo clínico prospectivo	Linfoma (3) Kaposi (1) Anal (5) Amígdala (1) CPCNP (2) Vejiga (1) Hepatocarcinoma (1) Páncreas (1) Colangiocarcinoma (1)	17	Pembrolizumab	Anemia G3 (3) Hepatitis G3 (2) Neutropenia G3 (1) Neumonitis G2 (2) Neumonitis G1 (1) Hipotiroidismo G2 (4) Hipotiroidismo G1 (2)	Respuesta parcial (2) Enfermedad estable (4) Progresión (4)	ARN del VIH en plasma estable (n 14) Aumento del recuento de CD4 (no significativo)

Por lo tanto, la respuesta de los PIV tratados con inhibidores del punto de control es muy heterogénea y no está necesariamente relacionada con la actividad antitumoral.

Por otro lado, si la eficacia y la buena tolerancia de los anticuerpos anti-PD1 / L1 observados en poblaciones VIH negativas se mantendrán en PIV es una pregunta pendiente de responder y hay varios estudios en curso o que comenzarán pronto para intentar responder a estas incógnitas. De hecho, otro desafío es evaluar su tolerancia con precaución ya que, en este contexto, estos anticuerpos terapéuticos podrían provocar un síndrome de restauración inmune grave al restablecer rápidamente la competencia inmune.

Es particularmente importante verificar su tolerabilidad intestinal ya que los tejidos linfoides intestinales se ven afectados de manera duradera por las alteraciones inmunitarias relacionadas con el VIH y el uso de anticuerpos anti-CTLA-4 está muy limitado en pacientes con melanoma VIH negativo por la colitis severa inducida por la reactivación de los linfocitos de la mucosa intestinal. Una vez que se confirme la buena tolerancia y eficacia de los bloqueadores de los puntos de control inmunitario en PIV, se puede esperar un cambio rápido en el manejo clínico de los PIV oncológicos con el uso de estos anticuerpos convirtiéndose en una prioridad contra el VIH.

Los estudios retrospectivos mencionados anteriormente en pacientes con cáncer infectados por VIH tratados con anticuerpos anti-PD-1 o anti-CTLA-4 no informaron de toxicidades inesperadas. Se comunicaron toxicidades de grado 3–4 en ocho casos. En su mayoría fueron eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario y todos fueron reversibles. Se registraron eventos adversos de grado 1 a 2 en 16 pacientes. Por lo tanto, parece que los PIV tienen una tolerancia similar a los inhibidores del punto de control, en comparación con la población no infectada por el VIH. Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva de los casos publicados, se necesita más confirmación en estudios prospectivos.

En cuanto a la actividad antitumoral de inhibidores de punto de control en pacientes con cáncer infectados por VIH un reciente estudio retrospectivo de casos y controles describió el inmunofenotipo de 24 muestras de CPCNP en PIV. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la expresión de PD-L1 dentro de los tumores frente a las muestras de control, se observó una correlación positiva entre la expresión de PD-L1 y la densidad de los linfocitos infiltrantes de tumores.

Además, el análisis de expresión de ARN del tejido tumoral de cinco casos infectados por VIH y tres controles demostró un enriquecimiento de las transcripciones involucradas en la quimiotaxis (CCL18), presentación de antígeno (HLA-A, HLA-DRA), citotoxicidad de células T (LAMP-1) y activación de macrófagos (SPP1) que respalda la hipótesis de que estos tumores podrían tener una mayor sensibilidad a la inmunoterapia. Esto sugiere que los cánceres en los PIV pueden tener un inmunofenotipo más favorable y, por lo tanto, responderían mejor a la terapia con anticuerpos anti PD-1 / PD-L1 que los de pacientes no infectados por VIH.

Las respuestas al cáncer en los estudios retrospectivos solo se han informado en 24 de los 44 pacientes con cáncer infectados por el VIH tratados con inhibidores de punto de control. Seis pacientes tuvieron una respuesta objetiva, incluidas tres respuestas parciales (dos CPCNP y un melanoma) y tres respuestas completas (un melanoma, un carcinoma de Merkel, un cáncer de cabeza y cuello). Estas tasas son similares a las reportadas para la población general tratada con anticuerpos anti-PD-1 en monoterapia (rango 20–40%). La duración de las respuestas se ha descrito solo en dos casos con respuestas parciales extendidas más allá de los 18 y 8 meses, respectivamente.

En junio de 2018, se completó el reclutamiento del primer estudio prospectivo de durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1) en PIV tratados con TAR con tumores sólidos (ensayo DURVAST; NCT03094286). Este estudio de fase II, dirigido por el Grupo Español de Cáncer de Pulmón en colaboración con el Instituto de Investigación del SIDA IrsiCaixa en Badalona (España), tiene como objetivo analizar la tolerancia al durvalumab en los PIV con afecciones oncológicas, así como su actividad antitumoral y antiviral como objetivos secundarios, respectivamente. (Tabla 21)

Tabla 21. Ensayos clínicos en curso o con resultados recientes en pacientes con cáncer y VIH.

TABLA 21. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O CON RESULTADOS RECIENTES EN PACIENTE CON CÁNCER Y VIH						
FECHA DE INICIO DEL ESTUDIO	ESPONSOR	ENSAYO	FASE	INHIBIDOR DEL PUNTO DE CONTROL INMUNE	NÚMERO DE PACIENTES	TIPO DE TUMOR
ago-15	Instituto nacional del cáncer (INC)	NCT02408861	II	Nivolumab + Ipilimumab	84	Tumores sólidos Hodgkin
feb-16	INC	NCT02595866 "CITN-12"	II	Pembrolizumab	60	Tumores sólidos
ago-16	Bristol Myers	NCT02869789 "Checkmate 817"	IV	Nivolumab + Ipilimumab	Cohorte VIH (CPCNP)	Carcinoma de pulmón de célula no pequeña
mar-17	Grupo español de cáncer de pulmón	NCT03094286 "DURVAST"	II	Durvalumab	20	Tumores sólidos
nov-17	Grupo francés de oncología torácica IFCT-CHIVA2	NCT03304093	II	Nivolumab	30	CPCNP segunda línea
nov-17	Agencia nacional francesa de investigación sobre el SIDA y la hepatitis viral	NCT03354936 "OncoVIHAVC"	Observacional (más estudio translacional)	Inhibidor del punto de control inmune	No conocido	Tumores sólidos

Los subestudios de biomarcadores predictivos incluyeron los fenotipos inmunes y cambios de células inmunes circulantes (subconjuntos de células T, B y NK), así como el análisis de la composición del microambiente tumoral a partir de muestras de tejido. También se analizó si durvalumab tiene algún efecto sobre el tamaño del reservorio del VIH-1 y sobre la reactivación del VIH-1. En el congreso ASCO (American Society of Clinical Oncology) de junio de 2019 se presentaron los resultados de este estudio, en el que se demuestra que durvalumab es igual de seguro y activo en PIV. El 40% de los pacientes tratados, un 70% con cáncer de pulmón, tuvieron beneficio clínico. Además, ninguno presentó toxicidades graves relacionadas con el fármaco.

Otros ensayos en curso están probando la actividad de los inhibidores de punto de control en PIV con cáncer. En noviembre de 2017, el grupo francés de oncología torácica IFCT-CHIVA2 inició un ensayo de fase II de pembrolizumab para CPCNP en PIV en segunda línea. Otros dos estudios prospectivos del INC están en curso con el objetivo de probar la tolerabilidad y la actividad de nivolumab más ipilimumab (NCT02408861) y pembrolizumab (NCT02595866) en PIV con tumores sólidos. Del mismo modo, se reclutará una cohorte de PIV en el ensayo CheckMate 817 (NCT02869789), un estudio de fase IV de la combinación de ipilimumab y nivolumab en CPCNP.

En la actualidad, solo uno de estos estudios ha mostrado resultados preliminares. Durante la Conferencia de 2018 sobre retrovirus e infecciones oportunistas, los investigadores del estudio del INC de pembrolizumab en tumores sólidos informaron un buen perfil de seguridad en los primeros 17 pacientes reclutados de 80 del plan inicial.

Debido a la falta de datos prospectivos, los médicos en Francia han constituido el grupo CANCEVIH, que es una red nacional multidisciplinaria. Están realizando un registro retrospectivo de casos tratados en Francia con anticuerpos anti-PD-1 / PD-L1 o anti-CTLA-4. Los resultados de este registro y los ensayos en curso ayudarán a aclarar no solo la tolerabilidad de los inhibidores de los puntos de control en PIV, sino también la actividad antitumoral y antiviral, si la hay.

Como conclusión, a pesar de las preocupaciones anteriores sobre la seguridad de los inhibidores del punto de control inmunitario en pacientes con cáncer con infección por VIH, los datos derivados de varios informes de casos y análisis retrospectivos respaldan la noción de que estos medicamentos tienen un perfil de toxicidad aceptable en esta población de pacientes.

Sin embargo, el número de pacientes aún es pequeño y los datos se derivan en su mayoría de análisis retrospectivos, por lo tanto, debemos considerar los resultados como las primeras indicaciones prometedoras. Los resultados de los ensayos prospectivos en curso aclararán estas dudas.

Se han observado respuestas al cáncer, incluidas respuestas parciales y completas, en seis (25%) de los 24 PIV estudiados. Por lo tanto, la infección por VIH como tal no excluye un beneficio terapéutico de los inhibidores del punto de control. A partir del fenotipo inmunitario del microambiente tumoral, incluso se pueden sospechar condiciones favorables para la respuesta. Sin embargo, una vez más, se necesitan más datos de estudios con tipos de cáncer definidos en PIV para sacar conclusiones significativas.

Los datos preclínicos con inhibidores del punto de control sugieren un mejor control del virus debido al aumento de las células T CD8 específicas del virus y los beneficios terapéuticos para los PIV. No obstante, los datos clínicos disponibles en humanos muestran una gran heterogeneidad en la respuesta anti-VIH. No se ha observado un aumento masivo ni una eliminación del VIH, pero hubo evidencia de mejores respuestas de células T específicas de VIH y reducción de reservorios de VIH en algunos pacientes.

En este contexto, se debe tener en cuenta que la terapia con inhibidores de bloqueo del punto de control se administra a pacientes con TAR, por lo que sus niveles de virus están bien controlados. Esto aumenta la probabilidad de expansión de las células T efectoras sobre las de las células T reguladoras que expresan PD1⁽¹⁷⁸⁾, sin embargo, el antígeno residual del VIH todavía es necesario para la estimulación específica. Cómo se puede proporcionar terapéuticamente un ambiente de estimulación óptimo in vivo es completamente desconocido y necesita más exploración.

En conjunto, los PIV con cáncer pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario. Parece que no experimentarán efectos adversos más severos. Se recomienda encarecidamente la colaboración y el intercambio de conocimientos entre los especialistas en cáncer y VIH para aumentar las opciones de terapia y el acceso a nuevas terapias contra el cáncer para PIV sin discriminación.

1.5.3 RADIOTERAPIA

El estado del VIH por sí solo no debe ser un criterio para la toma de decisiones con respecto a la radioterapia (RT). La RT debe ofrecerse como parte del enfoque del manejo del cáncer cuando esté indicado, ya sea con intención curativa o paliativa.

Los estudios anteriores mostraron un aumento de la toxicidad relacionada con la RT en PIV, particularmente en pacientes con recuentos de células T CD4 < 200 células / mm³.

Este riesgo puede ser menor en PIV tratados con TAR contemporáneo, particularmente aquellos con recuentos de células T CD4 > 200 células / mm³.⁽¹⁷⁹⁾ De hecho, datos más recientes sugieren que la RT en ciertos tipos de cáncer (p. ej. cáncer anal) es efectiva y bien tolerada en los PIV. Sin embargo, para otros tipos de cáncer, los datos son insuficientes para recomendar un cambio de la terapia estándar (p. ej. cáncer de pulmón).

Los datos sobre el uso de radiación en los PIV que tienen cáncer anal son particularmente robustos, con más de 20 estudios clínicos publicados.⁽¹⁸⁰⁾

Un estudio de cohorte retrospectivo incluyó 175 PIV y 1009 pacientes VIH negativos con cáncer anal en la era del TAR. No se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia después del tratamiento de quimiorradiación según el estado del VIH.

Además, un estudio prospectivo de 36 pacientes con cáncer anal que incluyó 14 PIV no encontró diferencias en SG o en toxicidades agudas o tardías.

En resumen, cuando la RT está indicada en el tratamiento de pacientes oncológicos, el estado del VIH por sí solo no debe ser un criterio para la toma de decisiones con respecto al tratamiento.

Se recomienda que se preste especial atención para limitar la dosis sobre las membranas mucosas, la piel y la médula ósea utilizando técnicas específicas como la RT de intensidad modulada (IMRT) o la RT estereotáctica corporal (SBRT) en PIV, según se considere oportuno.

Además, se requiere precaución y monitorización adicionales con el uso de quimiorradiación concurrente en PIV. Por último, el soporte nutricional, el control del dolor y otras medidas de apoyo deben usarse para minimizar las interrupciones de la RT en esta población.

1.5.4 CIRUGIA

El estado del VIH por sí solo no debe ser un criterio para la toma de decisiones con respecto a las intervenciones quirúrgicas.

Los datos más antiguos de la cirugía anorrectal para la enfermedad benigna (p. ej. hemorroides, fístulas) indican que los PIV pueden experimentar una cicatrización tardía de la herida, especialmente si el recuento de células T CD4 es $< 50 / \text{mm}^3$. Sin embargo, otros informes demuestran que los PIV que se someten a cirugía anorrectal no tienen complicaciones en la cicatrización de las heridas. Además, un estudio de PIV que requirió procedimientos invasivos encontró que las tasas de infección de la herida no estaban asociadas con el estado del VIH en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos⁽¹⁸¹⁾.

Otros estudios recientes también han demostrado que la cirugía en tumores malignos comunes (p. ej., cáncer anal, cáncer de próstata, cáncer colorrectal) en PIV son seguros y efectivos y debe considerarse cuando esté indicada como parte del tratamiento oncológico.

En particular, los datos sugieren que el tratamiento quirúrgico en PIV con cáncer anal en estadio temprano o cáncer anal recurrente es seguro y efectivo.

Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de 1725 pacientes estadounidenses con cáncer anal (18% VIH positivos) en los que se realizó una resección abdominoperineal no se observaron diferencias en la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria o los costes de hospitalización basados en el estado del VIH⁽¹⁸²⁾. Sin embargo, las hemorragias postoperatorias ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de PIV (5,1% frente a 1,5%; $p = 0,05$).

El trasplante de hígado en el CHC en el contexto de la infección por VIH también parece ser factible. Un estudio multicéntrico en Italia comparó los resultados del trasplante de hígado en 30 PIV y 125 pacientes VIH negativos con CHC. El estado del VIH no afectó a la SG o a las tasas de recurrencia del cáncer.

Todos los pacientes quirúrgicos deben ser tratados con precauciones universales, y no es necesario tomar precauciones especiales o modificar las pruebas pre o postoperatorias en PIV. Se ha objetivado que otras comorbilidades o el estado general (p. ej. disfunción orgánica, estado nutricional) son predictores más fiables del resultado quirúrgico que los recuentos de células T CD4 o la carga viral del VIH en los PIV. Los datos que muestran que los recuentos bajos de células T CD4 están asociados con un peor pronóstico son inconsistentes y no se ha demostrado de manera concluyente que la supresión viral mejore los resultados quirúrgicos.

Como hemos comentado los últimos datos demuestran que los resultados clínicos, la duración de la estancia hospitalaria y las complicaciones tras una cirugía son similares entre los PIV y la población general.

Por estos motivos se recomienda que el estado del VIH por sí solo no se considere un criterio para la toma de decisiones con respecto a las intervenciones quirúrgicas en pacientes con cáncer, independientemente del procedimiento.

1.5.5 TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los pacientes con SIDA a menudo sufren fatiga, pérdida de peso, dolor, anorexia y ansiedad. El TAR puede causar efectos secundarios que incluyen náuseas / vómitos, diarrea, estreñimiento, tos, disnea, insomnio y depresión.⁽¹⁸³⁾ Además, el cáncer y su tratamiento también pueden causar todos estos síntomas.

En los PIV con diagnóstico de cáncer deben tenerse en cuenta algunas consideraciones especiales. Por ejemplo, para los regímenes de tratamiento oncológico que incluyen agentes asociados con náuseas / vómitos tardíos, los esteroides pueden usarse brevemente como premedicación o después de la quimioterapia. Sin embargo, el uso general de esteroides en la terapia antiemética debe limitarse en PIV porque puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas.

Además, el riesgo de infecciones en los PIV aumenta durante el tratamiento del cáncer.⁽¹⁸⁴⁾ La profilaxis de las infecciones oportunistas, por lo tanto, desempeña un papel fundamental en la atención de los PIV que tienen cáncer.

El riesgo de complicaciones infecciosas en PIV se reduce con un mejor control del VIH y una profilaxis de las infecciones agresivas; por lo tanto, el TAR debe iniciarse y / o continuarse durante la terapia contra el cáncer.

Algunos TAR seleccionados pueden administrarse de manera segura con la terapia sistémica oncológica. Con el desarrollo continuo de nuevos fármacos antirretrovirales, a menudo hay alternativas efectivas disponibles para los pacientes, cuando se espera que los antirretrovirales pautados previamente afecten al metabolismo o compartan toxicidades con las terapias sistémicas contra el cáncer.

Todos los cambios o iniciación de TAR deben realizarse en consulta con un especialista en VIH.

Existe un mayor riesgo de mucositis oral, esofagitis y colitis secundaria debido a la sensibilidad de la mucosa e infecciones oportunistas. Es apropiado un alto índice de sospecha y pruebas tempranas de detección de infecciones oportunistas, incluidos hongos y citomegalovirus (CMV).

Por otro lado, los pacientes que desean preservar la fertilidad deben remitirse a oncofertilidad para valorar las diferentes opciones.

Por último, en general, las vacunas de virus vivos no deben administrarse en PIV con recuentos de células T CD4 <200 células /mm³. Los PIV de 50 años o más pueden recibir la nueva vacuna recombinante contra el virus del herpes zoster.

1.5.6 TÉCNICAS DE IMAGEN

La interpretación de las imágenes para el estudio, la estadificación y la vigilancia de los PIV que tienen cáncer se complica por la mayor incidencia de lesiones no malignas que pueden confundirse con la propagación o recurrencia del cáncer.

La linfadenopatía observada en un PET-TAC puede ser maligna o puede ser el resultado de infecciones oportunistas o del VIH directamente.

En el caso de las lesiones pulmonares pueden ser malignas o pueden ser el resultado de infecciones oportunistas, reacciones farmacológicas o activación inmunológica.

Por último, las lesiones cerebrales pueden ser malignas o pueden ser el resultado de infecciones oportunistas, complicaciones vasculares o hidrocefalia.

Las infecciones oportunistas y las adenopatías relacionadas con el VIH son más comunes en pacientes con cargas virales más altas y recuentos más bajos de linfocitos T CD4.

Debe considerarse la opción de realizar un estudio de enfermedades infecciosas apropiado en PIV cuyas imágenes muestran linfadenopatía o lesiones en el bazo, pulmones, cerebro, huesos, hígado y tracto gastrointestinal, especialmente en presencia de un recuento bajo de células T CD4 y síntomas B concurrentes.

Las lesiones de etiología incierta deben biopsiarse para confirmar la histología oncológica.

1.6 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Es un hecho que, a día de hoy, existe limitada información de los TNDS en los PIV y su relación con la infección.

La incidencia de las diferentes neoplasias en los PIV se ha analizado correctamente en diversas series, sin embargo, se ha estudiado poco sobre el pronóstico y los factores que influyen en este, tanto antes del diagnóstico de la neoplasia maligna (por ejemplo, la situación inmunitaria del paciente), como posteriormente al diagnóstico (TDS o TNDS, tratamiento oncológico...)

Además, objetivamos la ausencia de estudios en los que se realice una comparación directa entre la mortalidad de la patología tumoral en los PIV frente a la población general.

Esta escasa información nos ha motivado a plantear la realización de este trabajo.

1.7 HIPÓTESIS

Pretendemos valorar si se relaciona una situación inmunitaria deteriorada con peor pronóstico en PIV que desarrollaron tanto un TDS como un TNDS.

1.8 OBJETIVOS

1.8.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es analizar retrospectivamente la SG de una cohorte unicéntrica de PIV desde el diagnóstico de una neoplasia maligna, comparando el pronóstico en función de la clasificación, TDS o TNDS, y según la cifra de linfocitos T CD4 superior o inferior/igual a 200/mm³.

1.8.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de los PIV que desarrollaron una o varias neoplasias malignas durante los últimos 16 años.
- Comparar las diferencias de los PIV que desarrollaron un TDS frente a los que fueron diagnosticados de un TNDS.
- Analizar la aparición de segundas neoplasias en este grupo de población.
- Comparar las diferencias existentes en cuanto a SG desde el diagnóstico de la infección VIH y tras el de la neoplasia maligna, entre los pacientes diagnosticados de TDS y los que presentaron TNDS.
- Comparar la mortalidad secundaria a los tumores diagnosticados entre nuestra cohorte de PIV y cáncer y la población española de referencia, en función del tipo de neoplasia.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 POBLACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

El sector sanitario Zaragoza 3, de la Comunidad Autónoma de Aragón, incluye los centros de atención sanitaria que a continuación se detallan ⁽¹⁸⁵⁾:

ATENCIÓN PRIMARIA (CENTROS DE SALUD): Alagón, Bombarda, Borja, Cariñena, Casetas, Delicias Norte, Delicias Sur, Ejea de los Caballeros, Épila, Gallur, Herrera de los Navarros, La Almunia de Doña Godina, María de Huerva, Miralbueno, Oliver, Sádaba, Sos del Rey Católico, Tarazona, Tauste, Univérsitas, Utebo y Valdefierro.

ATENCIÓN ESPECIALIZADA (CENTROS DE ESPECIALIDADES): C.M.E. Inocencio Jiménez, C.M.E. Ejea y C.M.E. Tarazona.

ATENCIÓN ESPECIALIZADA (HOSPITALES): Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Centro de Rehabilitación Psicosocial Ntra. Sra. del Pilar.

SALUD MENTAL: Unidad de Salud Mental Cinco Villas (Ejea), Unidad de Salud Mental-Consultas Externas Hospital Clínico Universitario, Unidad de Salud Mental Delicias y Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil Hospital Clínico Universitario.

El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa es el hospital de referencia del área 3, y dentro de este el servicio de enfermedades infecciosas centraliza el control y tratamiento de la infección VIH de este sector.

La selección de los pacientes incluidos se realizó, tras solicitar permiso a la dirección y la unidad de documentación y archivos del centro, a través de revisión de historias clínicas reconocidas por la Unidad de Codificación, con diagnósticos de infección VIH y neoplasia maligna.

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, sobre una cohorte de 788 PIV controlados por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, 133 PIV que desarrollaron una neoplasia maligna, durante un período de dieciséis años, comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2016.

2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Los criterios de inclusión registrados en el estudio fueron:

Pacientes mayores de 18 años.

Serología de VIH positiva previa o simultánea al diagnóstico tumoral.

Diagnóstico de neoplasia (tanto TDS como TNDS) con confirmación anatomo – patológica de malignidad.

Fecha del diagnóstico dentro del período comprendido entre el 1/1/2000 – 31/12/2016.

- Los criterios de exclusión son los siguientes:

Menores de 18 años.

Lesiones tumorales con características anatomo – patológicas de benignidad o sin confirmación histológica.

Ausencia de disponibilidad de la historia clínica del paciente para su correcta revisión.

2.3 VARIABLES A ESTUDIO.

Se recogieron los siguientes datos:

2.3.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

- EDAD (Años)
- SEXO (Varón /Mujer).
- HÁBITOS TÓXICOS:

Se analizaron los datos en relación al consumo tabaco, alcohol o drogas por vía parenteral de los pacientes incluidos en el estudio en el momento inmediatamente anterior al diagnóstico de neoplasia, dividiéndolos en varios subgrupos con la siguiente estratificación:

TABACO: No fumador / Ex fumador / Fumador < 1 paq. /día / Fumador 1 – 2 paq. /día / Fumador > 2 paq. /día.

ALCOHOL: No conocido / No consumo alcohol / Consumo de alcohol ocasional / Consumo de alcohol habitual.

ADVP: No conocido / No ADVP / ADVP / Ex – ADVP.

- COINFECCIÓN VIRAL:

Incluimos la existencia o no de coinfección viral por VHB, VHC, VEB o VPH en cualquier momento entre el diagnóstico de la infección por VIH y el de tumor.

2.3.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN VIH

- TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN VIH:

Se analiza el tiempo en años desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el diagnóstico de neoplasia. Durante la recogida de datos evidenciamos la ausencia, en muchas de las historias clínicas, del día exacto en el que se realizó el diagnóstico de VIH, por ese motivo se toma de forma general el día 15 del mes y año específico en cada paciente como fecha completa del diagnóstico.

Se distribuyen los datos en varias subcategorías: Diagnóstico simultáneo / < 10 años / 10 – 20 años / > 20 años.

- CATEGORIA C PREVIA:

Se clasifica a los pacientes incluidos en este trabajo según la categoría clínica a la que perteneciesen en función del estadio de su infección VIH previo al diagnóstico de cáncer entre las descritas por los Centros para el Control de Enfermedades Infecciosas de la OMS. ⁽¹⁸⁶⁾

- SITUACIÓN INMUNOVIROLÓGICA:

En este apartado se incluyen tres variables relacionadas con la situación inmunoviológica del paciente. Estos datos son muy importantes ya que indican la situación inmunológica en la que se encuentra el paciente, indicando mayor predisposición a adquirir infecciones oportunistas o tumores, especialmente TDS, aunque también hay cierta relación con el desarrollo de TNDS.

Los criterios que indican una peor situación son un recuento de linfocitos TCD4 $< 200 / \text{mm}^3$, carga viral detectable o cociente CD4/CD8 < 1 .

LINFOCITOS T CD4: No conocido / $< 200 / \text{mm}^3$ / $200 - 500 / \text{mm}^3$ / $> 500 / \text{mm}^3$.

CARGA VIRAL: No conocido / Indetectable / $20 - 10000$ copias de RNA/ml / > 10000 copias de RNA/ml.

COCIENTE CD4 / CD8: No conocido / < 1 / ≥ 1 .

- TAR PREVIO:

Recogemos si el paciente se encontraba en TAR y el tipo de tratamiento que se le administraba en el momento previo al diagnóstico tumoral. Debemos tener en cuenta que el TAR se define como el uso de al menos tres antirretrovirales de conformidad con las directrices publicadas.

Los subgrupos incluidos son los siguientes: No conocido / No TAR / ITIN + inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (ITINt) + IP / ITIN + ITINt + ITINN / ITIN + IP / ITIN + ITINt / Otros: IP, ITIN + ITINN, IP + INI, ITINN + IP + INI.

2.3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA NEOPLASIA

- TIPO DE NEOPLASIA:

Los tumores se definieron en dos grupos. El primero, TDS, al que pertenecían el SK, el carcinoma de cérvix (Incluyendo la CIN) y los LNH; el resto de tumores se clasificaron como TNDS.

- CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO:

Incluye la clínica presentada por el paciente al realizar el diagnóstico tumoral. Los síntomas y signos descritos con mayor frecuencia son los siguientes:

- Lesiones cutáneas
- Masas en diferentes localizaciones
- Síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso)
- Clínica respiratoria (tos, disnea, hemoptisis y dolor torácico)
- Clínica digestiva (hemorragia digestiva y dolor abdominal)
- Clínica ginecológica (metrorragia)
- Síndrome febril
- Clínica urológica (hematuria)
- Clínica neurológica (cefalea, inestabilidad, afasia, hemiparesia y diplopía)
- Alteraciones hematológicas.

- ESTADÍO AL DIAGNÓSTICO:

La mayoría de tumores incluidos en nuestro estudio se estadificaron según la 8ª edición de la clasificación TNM, basada en la evaluación de tres componentes: T, tamaño tumoral, N, extensión tumoral a ganglios y M, extensión tumoral a distancia, según las recomendaciones del INC en base a la 8ª edición de la AJCC (American Joint Committee on Cancer).⁽¹⁸⁸⁾

La agrupación de los pacientes por estadios se ha realizado en función de las tasas de supervivencia observadas por el National Cancer Data Base (Commission on Cancer of the American College of Surgeons and the American Cancer Society) dividiendo a los pacientes en cuatro grupos: estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV.

Sin embargo, para la estadificación de los linfomas se utilizó la clasificación de Ann Arbor ya que ha sido adoptada oficialmente por la AJCC y en tumores ginecológicos de útero, ovario, vagina y vulva se utilizó el sistema creado por la FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics).

- TRATAMIENTO NEOPLASIA:

Quimioterapia, radioterapia, tratamiento invasivo (cirugía, trasplante o quimioembolización), hormonoterapia y TAR (como tratamiento específico de la patología tumoral).

- EVOLUCIÓN:

Se dividió a los pacientes incluidos según su situación clínica en el momento de la recogida de datos del estudio. Exitus (fallecimiento), resolución, si se encontraban en respuesta completa o progresión, si estaban recibiendo tratamiento tanto activo como paliativo, pero persistía afectación tumoral.

- SEGUNDA NEOPLASIA:

Se definió como segundo tumor a la aparición, simultánea o no, de otra neoplasia distinta, con histología maligna, en el mismo o diferente órgano que el primero, excluyéndose la posibilidad de que uno fuera la metástasis del otro.

- FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE LA NEOPLASIA:

Dividiéndose los pacientes en dos grandes grupos según el año de diagnóstico de la patología tumoral, uno entre 2000 – 2008 y el segundo entre 2009 – 2016, pudiendo observar las diferencias en cuanto al diagnóstico de TDS o TNDS según el tiempo transcurrido desde la generalización del TAR.

2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento y análisis estadístico de los datos recogidos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS.

Se ha tomado como significatividad estadística en todos los casos p-valores $< 0,05$.

Se realizó un estudio estadístico descriptivo univariado.

Las variables cualitativas se presentan mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría.

Para las variables cuantitativas se exploró si siguen o no una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, dando indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

En la fase analítica: se realizó un análisis bivariado.

La asociación entre factores se ha investigado mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas son cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher); comparaciones de medias cuando una de ellas es cuantitativa (t de Student, ANOVA), y si no siguen distribución normal con pruebas no paramétricas (test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis).

En cuanto al análisis multivariado: Adicionalmente se construyeron modelos multivariantes de regresión.

Por último, se realizó el análisis de supervivencia: Los análisis de supervivencia se han llevado a cabo mediante el método de Kaplan-Meier y para las comparaciones de supervivencia entre grupos se ha usado el test de log-rank. Se completó el análisis con la construcción de modelos de regresión multivariante (modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox).

Los modelos han ajustado una función de supervivencia que se representa gráficamente.

Estos modelos nos permiten evaluar la influencia de ciertos factores en la supervivencia, ante la presencia de otras variables como el tipo de neoplasia etc... es decir, corrigiendo el efecto debido a estos factores.

En las tablas de supervivencia se incluyen los casos censurados que corresponden a los pacientes incluidos en nuestro estudio en los que existe una pérdida de seguimiento o en los que el tiempo de seguimiento termina antes de producirse el evento, que correspondía al fallecimiento.

La SG se calculó desde el diagnóstico de la neoplasia maligna hasta la última fecha de seguimiento previa al final del período de observación del estudio o hasta producirse el evento final, que en nuestro estudio correspondía al fallecimiento.

En nuestro estudio el análisis de supervivencia se realizó para evaluar la influencia de la cifra de linfocitos T CD4 igual o inferior a $200/\text{mm}^3$ en la supervivencia, corrigiendo el efecto producido por la presencia de otras variables de confusión, en este caso la edad, el sexo y la carga viral, que según lo expuesto en series previas también podrían estar relacionadas con el pronóstico tanto en TDS como en TNDS.

Para valorar el pronóstico los PIV de la cohorte se dividieron en grupos: TDS, TNDS, recuento de linfocitos T CD4 inferior o igual a 200/mm³ y recuento mayor a 200/mm³.

Las cifras de la incidencia y mortalidad de cáncer, en función del grupo de edad y el tipo de neoplasia diagnosticada, en la población general de España se obtienen del informe GLOBOCAN 2012 ⁽¹⁸⁹⁾.

Este ha sido publicado por parte de la IARC que es el organismo especializado para el cáncer de la OMS, con los datos del año 2012 los cuales son los más actualizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia (1, 3 y 5 años) y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes en 184 países, lo que supone una valiosa visión de lo que representa la carga del cáncer en el mundo. Con estas cifras hemos realizado el análisis estadístico comparativo, mediante tasas de mortalidad, entre los datos obtenidos en nuestra cohorte de pacientes y los datos de la población española de referencia

2.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS, FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES

2.5.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El Comité de Ética de Investigación Clínica de la comunidad autónoma de Aragón (CEICA) evaluó y emitió un dictamen favorable a la realización del proyecto en su reunión del día 06/07/2016, acta nº 13/2016 ya que considera que el proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, del 3 de Julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.

Este estudio no ha llevado a cabo experimentación con humanos ni animales ni ha requerido la obtención de muestras biológicas ya que los datos se han obtenido de forma retrospectiva mediante la revisión de historias clínicas.

2.5.2 FINANCIACIÓN

Se declara que no ha habido financiación específica para la realización de este estudio.

2.5.3 CONFLICTO DE INTERESES

Se declara no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este estudio.

3. RESULTADOS

3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIADO

Se seleccionaron según los criterios de inclusión y exclusión antes descritos 149 neoplasias en 133 PIV cuyas características generales se describen a continuación.

3.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes incluidos eran varones, 68,4% (91 pacientes), mientras que sólo un 31,6% (42 pacientes) eran mujeres. El rango de edad fue amplio, desde 21 años hasta 71 años, con una edad media al diagnóstico de la patología tumoral de aproximadamente 46 años +/- 10 años. (45,74 años, 44,86 – 46,62).

Si analizamos los hábitos tóxicos, en nuestra cohorte el 65,4% de los PIV eran fumadores, la mayor parte de los pacientes incluidos fumaban más de un paquete/día, suponiendo el 57,1% (76 pacientes). Además, un 16,6% (22 pacientes) eran ex fumadores o fumaban menos de un paquete/día.

En cuanto al consumo de alcohol cabe destacar que el 53,4% (71 pacientes) referían no consumir alcohol frecuentemente frente al 27,1% (36 pacientes) que consumían bebidas alcohólicas habitualmente y el 12,8% (17 pacientes) que sólo lo hacían de forma ocasional.

El 51,1% (68) de los pacientes referían no consumir drogas por vía parenteral actualmente, negando también su consumo en el pasado. El 45,4% (58 pacientes) reconocían consumo de drogas por vía parenteral anteriormente o en el momento del diagnóstico tumoral.

En cuanto a la coinfección con virus oncogénicos, el 36,1% (48 pacientes) presentaban en el momento del diagnóstico de la patología neoplásica una serología de VHB con el antígeno de superficie (HbsAg) positivo y el 50,4% (67 pacientes) de los pacientes de nuestro estudio presentaban en la determinación de la serología del VHC un resultado de ARN viral positivo.

Entre los 67 pacientes anteriormente comentados con VHC positivo, se recogieron datos sobre el genotipo del virus que padecían, si se había realizado en algún momento tratamiento frente a este y la eficacia de la terapia en los casos en los que se administró. El genotipo más frecuente fue el 1 presente en el 12% de los pacientes, seguido del 4 que aparecía en el 9%. Sin embargo, en el 23,3% de los casos no se recogía este dato en la historia clínica. Sólo el 13,5% (18 pacientes) recibió tratamiento frente al VHC en el momento del diagnóstico y se obtuvo respuesta en el 6% de los casos (8 pacientes).

Únicamente el 14,3% (19) de los pacientes incluidos tuvieron resultado positivo en la determinación de la infección por VPH, mientras que en el 18,8% (25 pacientes) era negativo y en el 66,9% (89 pacientes) se desconocía o no se había realizado. Los datos obtenidos de la infección por VEB son similares en nuestra población a los de la infección por VPH. El resultado de infección por VEB positiva se produjo en el 7,5% (10 pacientes) mientras que fue negativa en el 62,4% (83 pacientes) y no era conocida en el 30,1% de casos (40 pacientes).

Estos datos se recogen en la tabla 22.

Tabla 22. Análisis descriptivo univariado. Características epidemiológicas y clínicas.

Tabla 22. Análisis descriptivo univariado: Características epidemiológicas y clínicas.		TOTAL PACIENTES
EDAD (años)		45,74 (44,86- 46,62)
SEXO		
	Varón	91 (68,4)
	Mujer	42 (31,6)
TABACO		
	No fumador	35 /26,3)
	Ex fumador	11 (8,3)
	Fumador < 1 paquete/día	11 (8,3)
	Fumador > 1 paquete/día	76 (57,1)
ALCOHOL		
	No conocido	9 (6,8)
	No consumo alcohol	71 (53,4)
	Consumo alcohol ocasional	17 (12,8)
	Consumo alcohol habitual	36 (27,1)
ADVP		
	No conocido	6 (4,5)
	No ADVP	68 (51,1)
	ADVP	4 (3)
	EX ADVP	55 (41,4)
SEROLOGÍA VIRUS HEPATITIS B (VHB)		
	No conocido	14 (10,5)
	Antígeno de superficie VHB (HBsAg) negativo	71 (53,4)
	HBsAg positivo	48 (36,1)
SEROLOGÍA VIRUS HEPATITIS C (VHC)		
	No conocido	12 (9)
	Negativo	54(40,6)
	Positivo	67 (50,4)
		Genotipo 1 16 (12)
		Genotipo 2 1 (0,8)
		Genotipo 3 7 (5,3)
		Genotipo 4 12 (9)
		No conocido 31 (23,3)
		Tratamiento 18 (13,5)
		Respuesta al tratamiento: Resolución 8 (6)
SEROLOGÍA VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)		
	No conocido	89 (66,9)
	Negativo	25 (18,8,)
	Positivo	19 (14,3)
SEROLOGÍA VIRUS EPSTEIN BARR (VEB)		
	No conocido	40 (30,1)
	Negativo	83 (62,4)
	Positivo	10 (7,5)

3.1.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN VIH

El rango de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección VIH hasta el diagnóstico de la enfermedad tumoral fue amplio, entre 0 y 26 años, con una media de 9,5 años (8,84 – 10,16).

Si dividimos la distribución por años en diferentes subgrupos según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección VIH en la cohorte de pacientes obtenemos los siguientes resultados. El diagnóstico de neoplasia y VIH se realizó de forma simultánea en el 15,8% (21 pacientes) de los casos. El tiempo fue inferior a 5 años en el 18,8% (25 pacientes), entre 5 y 15 años en el 42,1% (56 pacientes) y superior a 15 años en tan solo el 23,3% (31 pacientes).

En cuanto a la distribución según la existencia de SIDA previo al diagnóstico neoplásico o no. Fueron incluidos en esta categoría C el 36,1% (48) de los pacientes de nuestro estudio por diagnóstico de tuberculosis y neumonía por pneumocystis jiroveci en su mayoría. También se registraron casos, aunque con menor frecuencia de candidiasis faríngea y esofagitis candidiásica, toxoplasmosis, infección por CMV y VHS, criptococosis diseminada y criptosporidiosis intestinal.

El recuento de linfocitos T CD4 inferior 200/mm³, como ya se ha comentado previamente, es un factor de riesgo añadido a la hora de adquirir infecciones oportunistas. En nuestra cohorte 52 pacientes (39%) tenían un recuento de linfocitos T CD4 inmediatamente previo al diagnóstico tumoral igual o inferior a 200/mm³, dentro del subgrupo de TDS el 60% y en el grupo de TNDS el 38,5%, mientras que en 72 pacientes (54%) era superior a 200/mm³ y en 9 (7%) se desconocía este dato.

En cuanto a la carga viral, el 41% (55) de los pacientes tenía carga viral indetectable en la última determinación realizada antes del diagnóstico de la neoplasia. El 52% (69 pacientes) tenían carga viral detectable, superior a 20 copias de RNA/ml y en el 7% (9 pacientes) se desconocía esta cifra. Como era de esperar, el 76,7% (102 pacientes) mantenía el cociente de linfocitos T CD4/CD8 en rango inferior a 1, mientras que sólo 15 de ellos (11,3%) tenía cifras superiores a 1 y en 16 pacientes (12%) se desconocían estos datos. Podemos ver estos resultados en la tabla 23.

Tabla 23. Análisis descriptivo univariado: Características relacionadas con la infección VIH.

Tabla 23. Análisis descriptivo univariado: Características relacionadas con la infección VIH.		TOTAL PACIENTES
TIEMPO VIH HASTA DIAGNÓSTICO (Años)		9,5 (8,84 - 10,16)
	Diagnóstico simultáneo	21 (15,79)
CATEGORIA C PREVIA		48 (36,1)
CD4		
	< 200	52 (39,1)
CARGA VIRAL (CV)		
	Indetectable	55 (41,4)
COCIENTE LINFOCITOS T CD4/CD8		
	"= o > 1"	15 (11,3)
TAR PREVIO		
	No TAR	38 (28,6)
	ITIN + ITInt + IP	29 (21,8)
	ITIN + ITInt + ITINN	25 (18,8)

En cuanto al tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de cáncer, en nuestro estudio se encontró gran variabilidad, tal y como se muestra en la tabla 24 y figura 51.

Tabla 24 y figura 51. Tipos de tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico de neoplasia maligna.

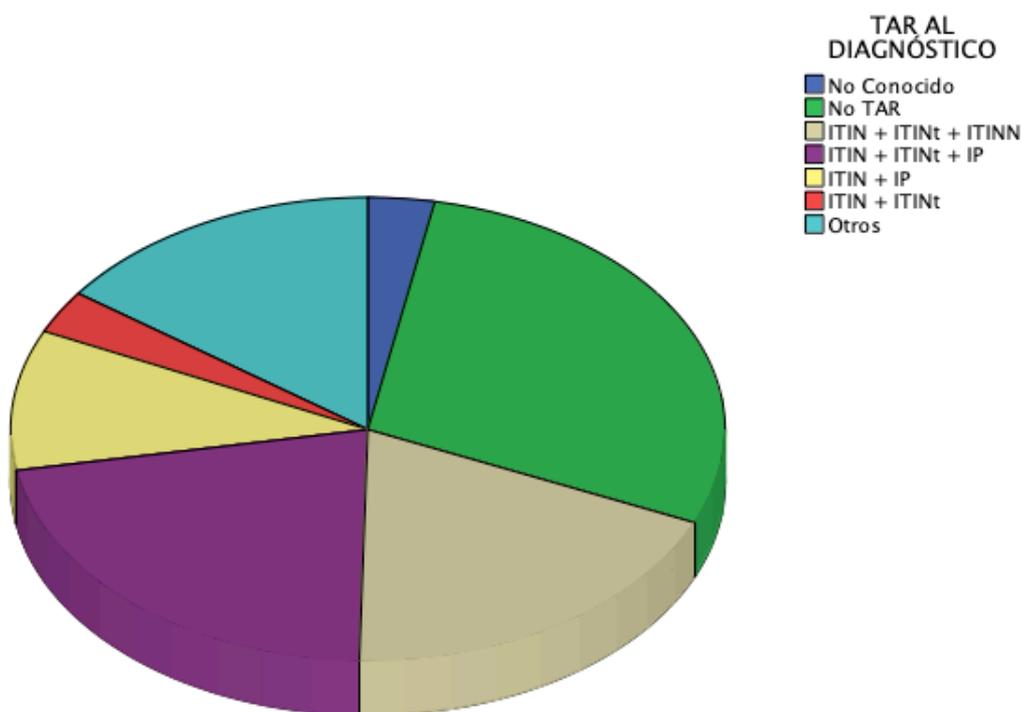
Estadísticos

TAR AL DIAGNÓSTICO

N	Válido	133
	Perdidos	0

TAR AL DIAGNÓSTICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No Conocido	4	3,0	3,0	3,0
No TAR	38	28,6	28,6	31,6
ITIN + ITINt + ITINN	25	18,8	18,8	50,4
ITIN + ITINt + IP	29	21,8	21,8	72,2
ITIN + IP	13	9,8	9,8	82,0
ITIN + ITINt	4	3,0	3,0	85,0
Otros	20	15,0	15,0	100,0
Total	133	100,0	100,0	



Por un lado, 38 pacientes (28,6%) no mantenían TAR en ese momento. Por otro lado, las combinaciones de fármacos antirretrovirales usadas con mayor frecuencia en nuestra población fueron las siguientes: en 29 pacientes (21,8%) el tratamiento antirretroviral administrado era ITIN + ITINt + IP, en 25 pacientes (18,8%) era ITIN + ITINt + ITINN, en 13 (9,8%) la combinación utilizada era ITIN + IP, en 4 de ellos (3%) era ITIN + ITINt, en 20 pacientes (15%) se administraron otras combinaciones y en 4 pacientes (3%) se desconocía el tratamiento.

3.1.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA NEOPLASIA

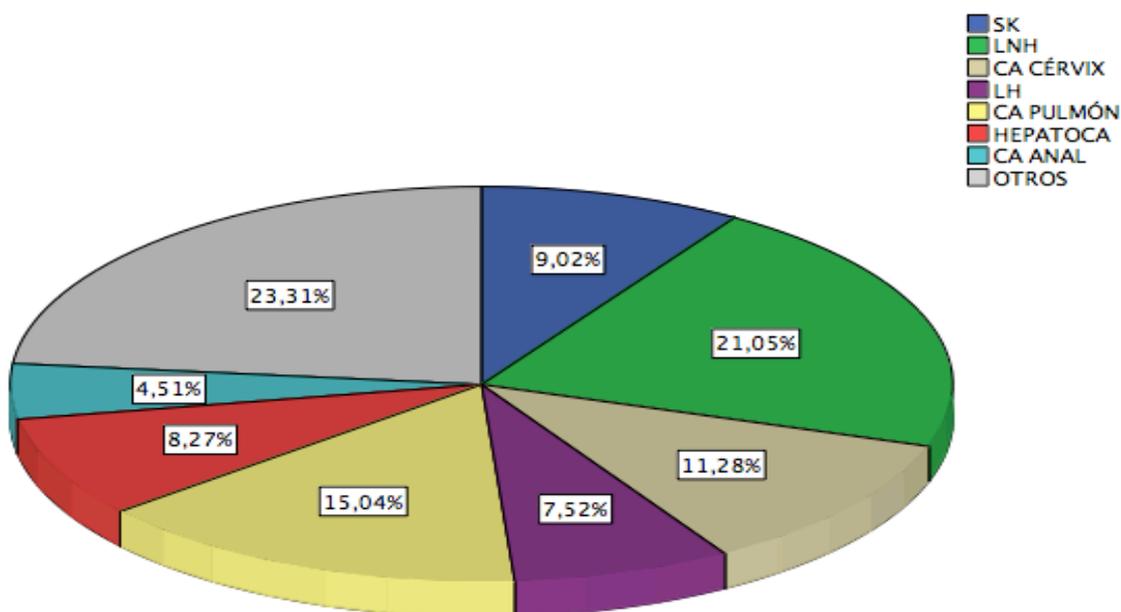
Se diagnosticaron 55 TDS (41,4%) y 78 TNDS (58,6%). El tumor más frecuente fue el LNH (28 pacientes, 21,1%), seguido por el carcinoma de pulmón (20 pacientes, 15%), carcinoma de cérvix (15 pacientes, 11,3%), el SK (12 pacientes, 9%), el hepatocarcinoma (11 pacientes, 8,3%), LH (10 pacientes, 7,5%), otros ginecológicos (6 pacientes, 4,5%: 3 ovario, 2 mama y 1 endometrio), carcinoma de canal anal (6 pacientes, 4,5%) y carcinoma de cabeza y cuello (3 pacientes, 2,3%: 1 laringe, 1 fosas nasales, 1 lengua). Además, hubo otros 22 tumores de diferente histología y localización (carcinoma papilar de tiroides, páncreas, glioma de alto grado, carcinoma urotelial de vejiga, carcinomas de próstata, melanoma, plasmocitoma paravertebral, timoma maligno, astrocitoma anaplásico, adenocarcinoma de recto, plasmocitoma sacro, sarcoma gastrointestinal, hipernefroma, carcinoma de esófago y leucemia mieloide aguda). Estos datos se muestran en la tabla 25 y figura 52.

Tabla 25 y figura 52. Tipo de neoplasia maligna diagnosticada en nuestra cohorte.

Estadísticos

TIPO DE NEOPLASIA		
N	Válido	133
	Perdidos	0

TIPO DE NEOPLASIA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sarcoma de Kaposi	12	9,0	9,0	9,0
	Linfoma no Hodgkin	28	21,1	21,1	30,1
	Carcinoma de Cérvix	15	11,3	11,3	41,4
	Linfoma de Hodgkin	10	7,5	7,5	48,9
	Neoplasia de Pulmón	20	15,0	15,0	63,9
	Hepatocarcinoma	11	8,3	8,3	72,2
	Carcinoma de Canal Anal	6	4,5	4,5	76,7
	Otros Ca. Ginecológicos	6	4,5	4,5	81,2
	Carcinoma de Cabeza y Cuello	3	2,3	2,3	83,5
	Otros	22	16,5	16,5	100,0
	Total	133	100,0	100,0	



Como podemos objetivar en la tabla 26, la clínica al diagnóstico tumoral en nuestra cohorte también era muy variada, las formas más frecuentes de presentación fueron en 24 pacientes (18%) clínica digestiva, en 16 (12%) clínica respiratoria o síndrome constitucional, en 19 (14,3%). Así mismo, en 19 pacientes (14,3%) el diagnóstico se realizó de forma casual.

En relación al estadio de los pacientes en el momento del diagnóstico de la patología tumoral, el más frecuente era el estadio IV (56 pacientes, 42,1%), seguido de estadio I (25 pacientes, 18,8%) y en menor medida estadios II y III. En 33 pacientes (24,8%) se desconocía el estadio inicial.

En cuanto al tratamiento administrado 65 pacientes (48,9%) recibieron quimioterapia, 27 (20,3%) radioterapia, en 50 (37,6%) se realizó cirugía, 2 pacientes (1,5%) hormonoterapia y TAR 23 (17,3%). En nuestro trabajo el exitus se produjo en 74 pacientes (55,6%), resolución en 43 pacientes (32,3%) y progresión en 15 pacientes (11,3%), sólo en 1 caso se desconocía la evolución de la enfermedad neoplásica.

Tabla 26. Análisis descriptivo univariado: Características relacionadas con la neoplasia.

Tabla 26. Análisis descriptivo univariado: Características relacionadas con la neoplasia.		
		TOTAL PACIENTES
TIPO NEOPLASIA		
	TDS	55 (41,4)
	TNDS	78 (58,6)
CLINICA AL DIAGNÓSTICO		
	Diagnóstico casual	19 (14,3)
	Clinica digestiva	24 (18)
	Clinica respiratoria	16 (12)
	Síndrome constitucional	19 (14,3)
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO		
	No conocido	33 (24,8)
	Estadio I	25 (18,8)
	Estadio II	8 (6)
	Estadio III	11 (8,3)
	Estadio IV	56 (42,1)
TRATAMIENTO NEOPLASIA		
	Quimioterapia	65 (48,9)
	Radioterapia	27 (20,3)
	Cirugía	50 (37,6)
	Hormonoterapia	2 (1,5)
	TAR	23 (17,3)
EVOLUCIÓN		
	Exitus	74 (55,6)
	Progresión	15 (11,3)
	Resolución	43 (32,3)
SEGUNDA NEOPLASIA		
	TDS	4 (25)
	TNDS	12 (75)

Por otro lado, 16 pacientes (12%) desarrollaron un segundo tumor. De estos segundos tumores diagnosticados el 25% eran TDS y el 75% TNDS.

Las características de estos pacientes se describen en la tabla 27.

Tabla 27. Características de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH y neoplasia maligna que desarrollaron un segundo tumor maligno.

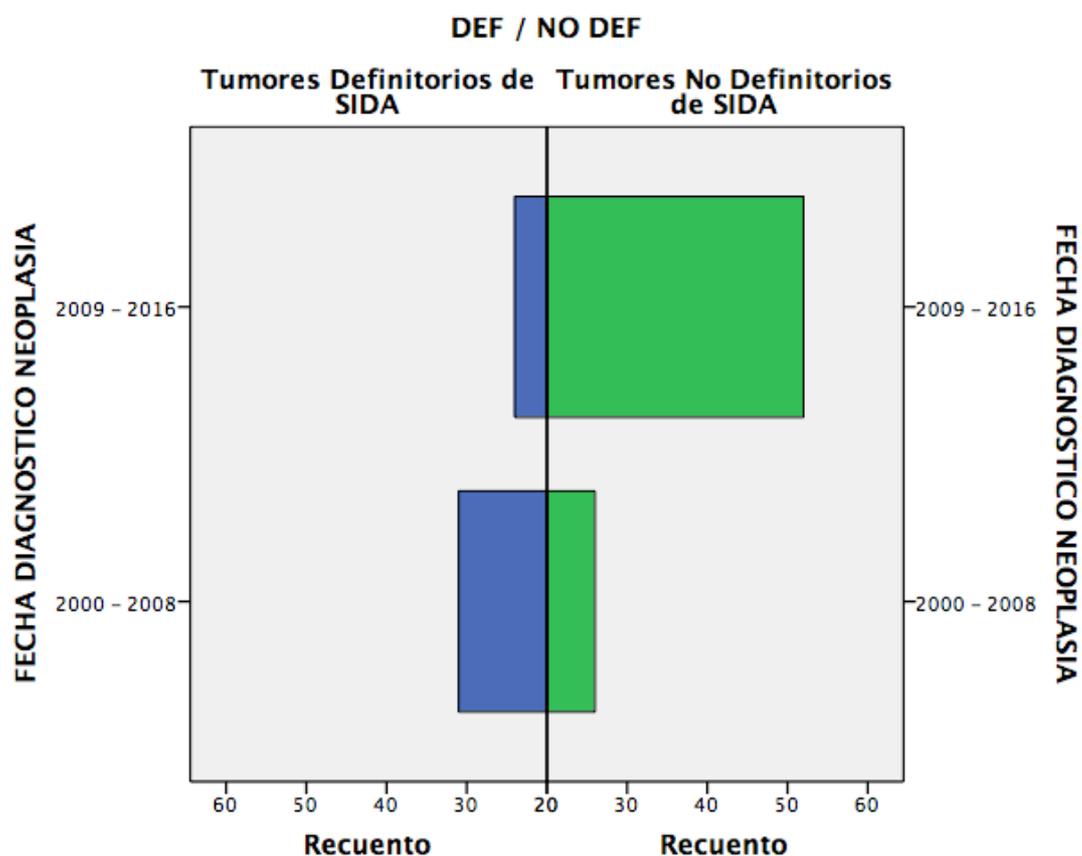
Tabla 27. Características de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH y neoplasia maligna que desarrollaron un segundo tumor maligno.					
PACIENTE	SEXO	EDAD (años)	PRIMERA NEOPLASIA	SEGUNDA NEOPLASIA	FACTOR DE RIESGO
1	Mujer	42	Linfoma No Hoghkin	Carcinoma de Cérvix	Tabaco / VPH
2	Mujer	36	Carcinoma de Mama	Carcinoma de Cérvix	Tabaco / VPH
3	Varón	63	Carcinoma de Vejiga	Neoplasia de Pulmón	Tabaco / Alcohol
4	Varón	52	Carcinoma de Cabeza y Cuello (Laringe)	Carcinoma de Cabeza y cuello (Cavum)	Tabaco / ADVP / VHC
5	Mujer	40	Carcinoma de Cérvix	Melanoma	Tabaco / Alcohol / ADVP / VHB / VHC / VPH
6	Mujer	42	Carcinoma de Cérvix	Carcinoma de Endometrio	Tabaco / Alcohol / ADVP / VHB / VHC / VEB
7	Varón	39	Linfoma No Hoghkin	Sarcoma de Kaposi	VHB
8	Varón	41	Linfoma No Hoghkin	Neoplasia Testicular	Tabaco / Alcohol / ADVP / VHB / VHC
9	Varón	58	Carcinoma de Cabeza y Cuello (Fosas nasales)	Neoplasia de Pulmón	Tabaco / Alcohol / ADVP / VHC
10	Varón	60	Leucemia Mieloide Aguda	Carcinoma de Canal Anal	Tabaco / VHB / VPH
11	Mujer	34	Carcinoma de Cérvix	Carcinoma de Canal Anal	Tabaco / Alcohol / VHC / VPH
12	Mujer	51	Hipemefroma	Carcinoma de Canal Anal	Tabaco
13	Mujer	30	Carcinoma de Cérvix	Carcinoma de Vulva / Carcinoma de Mama	Tabaco / Alcohol / VHB / VHC
14	Varón	40	Linfoma de Hodgkin	Carcinoma de Pulmón	Tabaco / Alcohol / ADVP / VHB / VHC
15	Mujer	48	Carcinoma de Pulmón	Carcinoma de Cérvix / Carcinoma de Vulva	Tabaco / VHB / VHC / VPH
16	Mujer	63	Carcinoma de Canal Anal	Carcinoma de Cérvix	Tabaco / VPH

El número de pacientes con diagnóstico de neoplasia entre 2000 – 2008 y 2009 – 2016 era similar (43,6% vs 56,4%). Si comparamos la fecha del diagnóstico según TDS y TNDS, podemos observar como entre 2000 – 2008 el diagnóstico de TDS fue del 56,4% (31 pacientes) frente al 33,3% de TNDS (26 pacientes), sin embargo, entre 2009 – 2016 nos encontramos con la situación contraria, diagnosticándose un 66,7% (52 pacientes) de TNDS y un 43,6% (24 pacientes) de TDS. Se exponen estos resultados en la tabla 28 y figura 53.

Tabla 28 y figura 53. Diferencias en el tipo de neoplasia maligna diagnosticada según el período de tiempo.

FECHA DIAGNOSTICO NEOPLASIA DEF / NO DEF

			DEF / NO DEF		Total
			Tumores Definitorios de SIDA	Tumores No Definitorios de SIDA	
FECHA DIGNOSTICO NEOPLASIA	2000 - 2008	Recuento	31	26	57
		% dentro de DefvsNoDef	56,4%	33,3%	42,9%
	2009 - 2016	Recuento	24	52	76
		% dentro de DefvsNoDef	43,6%	66,7%	57,1%
Total		Recuento	55	78	133
		% dentro de DefvsNoDef	100,0%	100,0%	100,0%



3.2 ANÁLISIS BIVARIADO

En esta cohorte de 133 pacientes, 55 pacientes (41,4%) tenía un TDS y 78 pacientes (58,6%) un TNDS.

La comparación de las características de ambos grupos según el tipo de tumor desarrollado se recoge en la tabla 29.

Tabla 29. Análisis comparativo entre los pacientes con diagnóstico de TDS y TNDS.

Tabla 29. Análisis comparativo entre los pacientes con diagnóstico de tumor definitorio de SIDA (TDS) y tumor no definitorio de SIDA (TNDS)			
	TDS	TNDS	P
EDAD (Años)	44,22 (42,38 - 46,04)	47,82 (46,76 - 48,88)	0,004
SEXO			0,001
Varón	29 (52,7%)	62 (79,5%)	
Mujer	26 (47,3%)	16 (20,5%)	
TABACO			0,115
Fumador > 1 paq./día	27 (49,1%)	49 (62,8%)	
ALCOHOL			0,019
No Consumo Alcohol	36 (65,5%)	35 (44,9%)	
Consumo Alcohol Habitual	13 (23,6%)	23 (29,5%)	0,455
ADVP			0,016
ADVP	4 (7,3%)	0	
EX ADVP	18 (32,7%)	37 (47,4%)	0,09
VHB			0,956
HbsAg Positivo	20 (36,4%)	28 (35,9%)	
VHC			0,548
Positivo	26 (47,3%)	41 (52,6%)	
Genotipo 1	5 (19,2%)	11 (26,8%)	0,477
Tratamiento	4 (17,4%)	14 (35,9%)	0,121
Respuesta al tratamiento: Resolución	4 (100%)	4 (28,6%)	0,011
VPH			0,114
Positivo	11 (20%)	8 (10,3%)	
VEB			0,448
Positivo	3 (5,5%)	7 (9%)	
TIEMPO VIH HASTA DIAGNÓSTICO (Años)			0,011
Diagnóstico simultáneo	7,67 (6,66 - 8,68)	10,79 (9,94 - 11,64)	
Diagnóstico simultáneo	14 (25,5%)	7 (9%)	0,01
CATEGORIA C PREVIA			0,956
Categoría C Previa	20 (36,4%)	28 (35,9%)	
CD4			0,007
< 200	29 (52,7%)	23 (29,5%)	

CV				
	Indetectable	8 (14,5%)	47 (60,3%)	0
COCIENTE CD4/CD8				
	≥ 1	2 (3,6%)	13 (16,7%)	0,019
TARGA PREVIO				
	NO TAR	25 (45,5%)	13 (16,7%)	0
	ITIN + ITINT + IP	8 (14,5%)	21 (26,9%)	0,089
	ITIN + ITINT + ITINN	6 (10,9%)	19 (24,4%)	0,051
CLINICA AL DIAGNÓSTICO				
	Diagnóstico Casual	10 (18,2%)	9 (11,5%)	0,281
	Clínica Digestiva	6 (10,9%)	18 (23,1%)	0,072
	Clínica Respiratoria	4 (7,3%)	12 (15,4%)	0,157
	Síndrome Constitucional	6 (10,9%)	13 (16,7%)	0,35
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO				
	Estadio IV	20 (36,4%)	36 (46,2%)	0,26
TRATAMIENTO NEOPLASIA				
	Quimioterapia	28 (50,9%)	37 (47,4%)	0,843
	Radioterapia	5 (9,1%)	22 (28,2%)	0,01
	Invasivo	17 (30,9%)	33 (42,3%)	0,169
	Hormonoterapia	0	2 (2,6%)	0,234
	TAR	18 (32,7%)	5 (6,4%)	0
EVOLUCIÓN				
	Exitus	31 (56,4%)	43 (55,1%)	0,888
	Resolución	19 (34,5%)	24 (30,8%)	0,647
SEGUNDA NEOPLASIA				
		7 (12,7%)	9 (11,5%)	0,836
FECHA DIAGNÓSTICO NEOPLASIA				
	2000 - 2008	32 (58,2%)	26 (33,3%)	0,004
	2009 - 2016	23 (41,8%)	52 (66,7%)	

Se encontraron diferencias significativas en los grupos en cuanto a edad ($p < 0,004$) al diagnóstico de la neoplasia, siendo mayor en el grupo de TNDS, y sexo, a favor del porcentaje de varones ($p < 0,001$), de especial relevancia en TNDS.

No se encontraron diferencias en cuanto a la coinfección de virus oncogénicos y al consumo de más de un paquete/día de tabaco. Sin embargo, el porcentaje de ADVP ($p < 0,016$) y la ausencia de ingesta enólica ($p < 0,019$) en el grupo de TDS fue significativamente mayor.

Si analizamos la media del tiempo en años desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el diagnóstico tumoral, en general, es claramente superior en el grupo de TNDS ($p < 0,011$). Sin embargo, por subgrupos podemos ver como el porcentaje de diagnóstico simultáneo de VIH y cáncer fue significativamente mayor en el grupo de TDS ($p < 0,01$).

En cuanto a la situación inmunoviológica, se vieron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo con recuento de linfocitos T CD4 igual o inferior $200/\text{mm}^3$ mayor en el grupo de TDS ($p < 0,007$), en el subgrupo de carga viral indetectable ($p < 0$) y cociente $\text{CD4}/\text{CD8} \geq 1$ ($p < 0,019$) superior en el grupo de TNDS.

En el análisis cuando se estratifica a los pacientes según si el diagnóstico tumoral se ha realizado en la primera mitad del periodo de seguimiento del estudio, comprendido entre los años 2000 – 2008 o en la segunda mitad, entre el 2009 – 2016 se evidencian diferencias significativas en edad, siendo superior en el grupo diagnosticado entre 2009-2016 (p 0,002), al igual que en cuanto al tiempo en años transcurrido desde el diagnóstico de infección VIH hasta el diagnóstico oncológico (p 0,021). Por otra parte, en cuanto a la evolución se observan diferencias importantes, siendo mayor el porcentaje de exitus en el primer grupo (p 0,018).

También se objetivan diferencias relevantes en la situación inmunoviológica, siendo mayor el recuento de linfocitos T CD4 < 200 mm³ en el grupo diagnosticado entre 2000-2008 (p 0,023), mientras que el subgrupo de carga viral indetectable fue superior en el grupo entre 2009-2016 (p 0).

Además, observamos diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes diagnosticados de TDS y TNDS. Así pues, en el primer período es mayor el diagnóstico de TDS mientras que en el segundo es superior el de TNDS (p 0,004). Las características objetivadas se muestran en la tabla 30.

Tabla 30. Análisis comparativo de los PIV y diagnóstico de neoplasia maligna dividido en dos períodos de tiempo.

Tabla 30. Análisis comparativo de los pacientes con infección por VIH y diagnóstico de neoplasia maligna dividido en dos períodos de tiempo.				
		2000 - 2008	2009 - 2016	P
EDAD (Años)		44,03 (42,35 - 45,71)	48,1 (46,97 - 49,23)	0,002
SEXO				0,526
	Varón	38 (65,5%)	53 (70,7%)	
	Mujer	20 (34,5%)	22 (29,3%)	
TABACO				
	Fumador > 1 paq./día	33 (56,9%)	43 (57,3%)	0,96
ALCOHOL				
	No Consumo Alcohol	30 (51,7%)	41 (54,7%)	0,736
	Consumo Alcohol Habitual	17 (29,3%)	19 (25,3%)	0,609
ADVP				
	ADVP	3 (5,2%)	1 (1,3%)	0,199
	EX ADVP	22 (37,9%)	33 (44%)	0,481
VHB				
	HbsAg Positivo	19 (32,8%)	29 (38,7%)	0,482
VHC				
	Positivo	31 (53,4%)	36 (48%)	0,533
	Genotipo 1	4 (12,9%)	12 (33,3%)	0,051
	Tratamiento	5 (19,2%)	13 (36,1%)	0,148
	Respuesta al tratamiento: Resolución	4 (80%)	4 (30,8%)	0,06
VPH				
	Positivo	6 (10,3%)	13 (17,3%)	0,253
VEB				
	Positivo	3 (5,2%)	7 (9,3%)	0,367

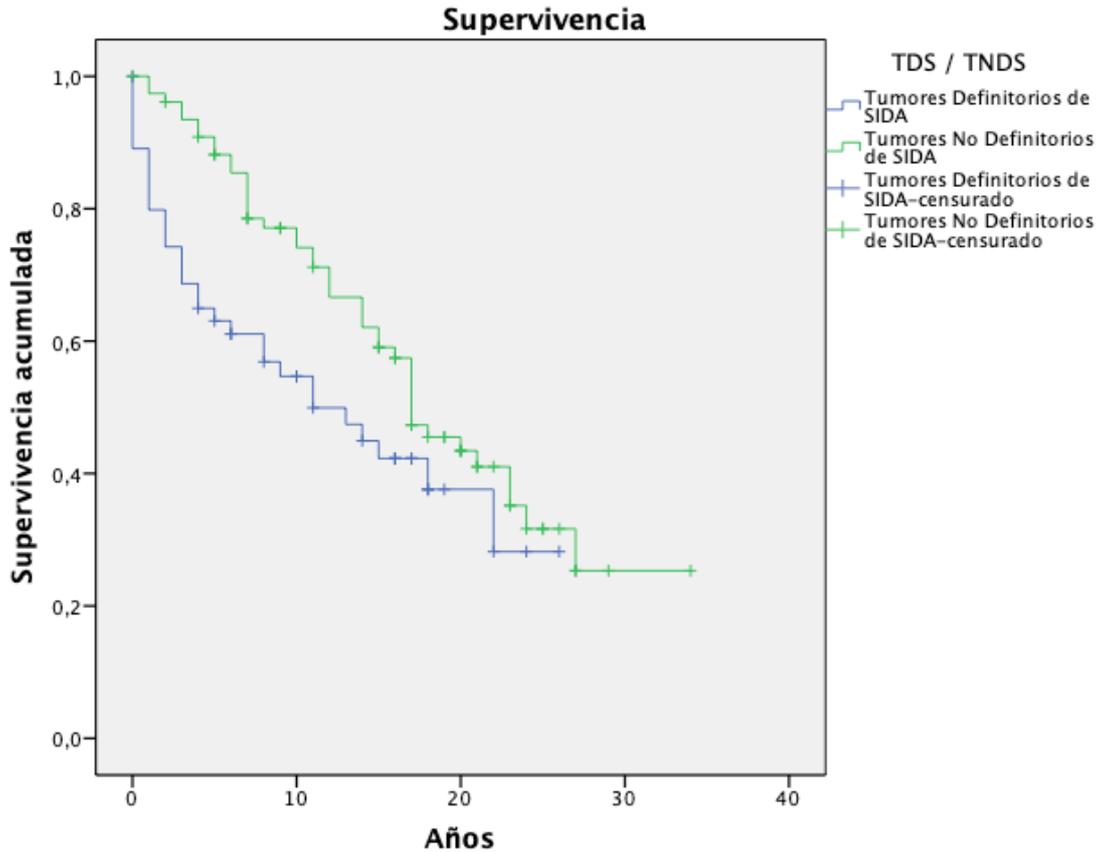
TIEMPO VIH HASTA DIAGNÓSTICO (Años)				
		7,55 (6,73 - 8,37)	11,01 (10,06 - 11,96)	0,021
	Diagnóstico simultáneo	8 (13,8%)	13 (17,3%)	0,579
CATEGORIA C PREVIA				
		22 (37,9%)	26 (34,7%)	0,697
CD4				
	< 200	29 (50%)	23 (30,7%)	0,023
CV				
	Indetectable	14 (24,1%)	41 (54,7%)	0
COCIENTE CD4/CD8				
	≥ 1	4 (6,9%)	11 (14,7%)	0,16
TARGA PREVIO				
	NO TAR	22 (37,9%)	16 (21,3%)	0,036
	ITIN + ITINT + IP	9 (15,5%)	20 (26,7%)	0,123
	ITIN + ITINT + ITINN	5 (8,6%)	20 (26,7%)	0,008
CLINICA AL DIAGNÓSTICO				
	Diagnóstico Casual	6 (10,3%)	13 (17,3%)	0,253
	Clínica Digestiva	12 (20,7%)	12 (16%)	0,486
	Clínica Respiratoria	8 (13,8%)	8 (10,7%)	0,583
	Síndrome Constitucional	9 (15,5%)	10 (13,3%)	0,721
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO				
	Estadio IV	24 (41,4%)	32 (42,7%)	0,881
TRATAMIENTO NEOPLASIA				
	Quimioterapia	30 (51,7%)	35 (46,7%)	0,791
	Radioterapia	14 (24,1%)	13 (17,3%)	0,608
	Invasivo	18 (31%)	32 (42,7%)	0,389
	Hormonoterapia	0	2 (2,7%)	0,45
	TAR	11 (19%)	12 (16%)	0,885
EVOLUCIÓN				
	Exitus	39 (67,2%)	35 (46,7%)	0,018
	Resolución	19 (32,8%)	24 (32%)	0,926
SEGUNDA NEOPLASIA				
		9 (15,5%)	7 (9,3%)	0,277
TIPO NEOPLASIA				
	TDS	32 (55,2%)	23 (30,7%)	
	TNDS	26 (44,8%)	52 (69,3%)	0,004

3.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

3.3.1 SUPERVIVENCIA DESDE EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH

Las curvas de supervivencia se recogen en la figura 54 y tablas 31, 32 y 33.

Figura 54 y tablas 31, 32 y 33. Supervivencia desde el diagnóstico de infección por VIH según el tipo de neoplasia maligna diagnosticada.



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

TDS / TNDS	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tumores Definitorios de SIDA	13,105	1,497	10,170	16,039	11,000	3,558	4,026	17,974
Tumores No Definitorios de SIDA	19,123	1,400	16,379	21,867	17,000	1,761	13,548	20,452
Global	17,292	1,192	14,955	19,629	17,000	1,341	14,372	19,628

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,994	1	,046

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TDS / TNDS.

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
630,702	4,997	1	,025	4,725	1	,030	4,725	1	,030

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Variabes en la ecuación

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TDS / TNDS	-,532	,241	4,888	1	,027	,587	,366	,941

Medias de covariables

	Media
TDS / TNDS	,586

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, mediante el método de Kaplan – Meier (log – Rank $p=0,046$) desde el diagnóstico de la infección VIH y tras el diagnóstico de neoplasia maligna hasta la última fecha de seguimiento previa al final del período de observación del estudio o hasta producirse el evento final, que en nuestro estudio correspondía al fallecimiento.

La mediana de SG era de 17 años (IC 14,96 – 19,63), en TDS era de 13 años (IC 10,17 – 16,04) y por último en TNDS era de 19 años (IC 16,38 – 21,87).

Si comparamos los datos de supervivencia de los TDS y TNDS mediante el método de regresión de Cox obtenemos igualmente diferencias significativas ($p 0,027$ HR 0,587 IC 0,366 – 0,941), siendo mayor en este último grupo.

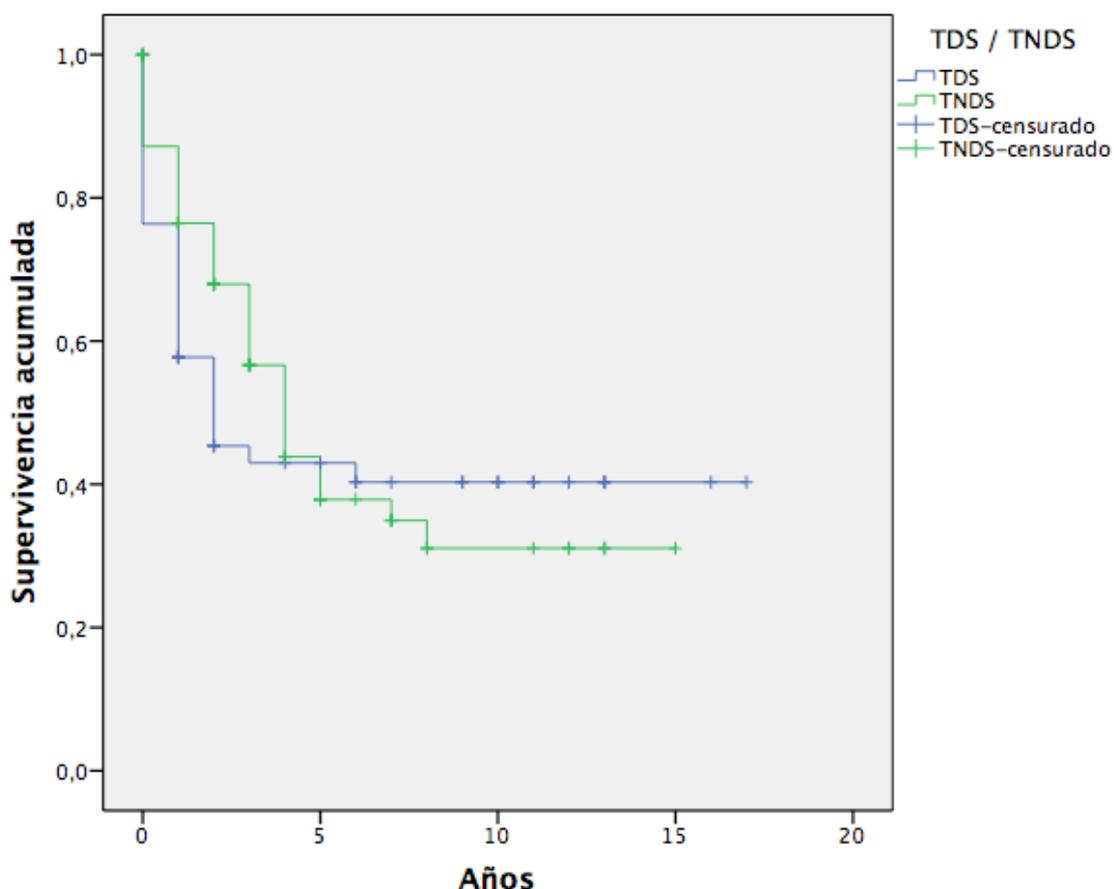
Podemos afirmar que se objetiva una reducción del riesgo de muerte del 41,3% de los PIV diagnosticados de TNDS frente a los que presentaban TDS.

3.3.2 SUPERVIVENCIA DESDE EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA MALIGNA

Se calculó la supervivencia de los PIV tras el diagnóstico de neoplasia maligna hasta la última fecha de seguimiento previa al final del período de observación del estudio o hasta producirse el evento final, que en nuestro estudio correspondía al fallecimiento. Se dividió a los pacientes en dos grupos, según desarrollasen un TDS o un TNDS, comparándose la supervivencia entre ellos y se valoró, dentro de cada cohorte, si había diferencias en supervivencia según si presentaban un recuento de linfocitos T CD4 inferior/igual a 200 células/mm³ o superior en el momento del diagnóstico neoplásico.

La SG fue del 44,7% con un seguimiento de 16 años. Como se detalla en la figura 55, tablas 34 y 35, no se encontraron diferencias significativas ($p= 0,53$) en el análisis de supervivencia realizado tras el diagnóstico de un TDS o un TNDS hasta el exitus o el final del periodo de seguimiento del estudio, e incluso la media de supervivencia era superior en el subgrupo de PIV que desarrolló un TDS (7,52 años, IC 95% 1,11-5,35) frente al que presentó un TNDS (6,6 años, IC 95% 0,78-5,07).

Figura 55 y tablas 34 y 35. Supervivencia desde el diagnóstico de neoplasia maligna según el tipo de tumor diagnosticado.



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

TDS / TNDS	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tumores Definitivos de SIDA	7,516	1,107	5,346	9,686	2,000	,937	,163	3,837
Tumores No Definitivos de SIDA	6,602	,782	5,069	8,135	4,000	,491	3,037	4,963
Global	7,423	,704	6,043	8,803	4,000	,625	2,775	5,225

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,403	1	,526

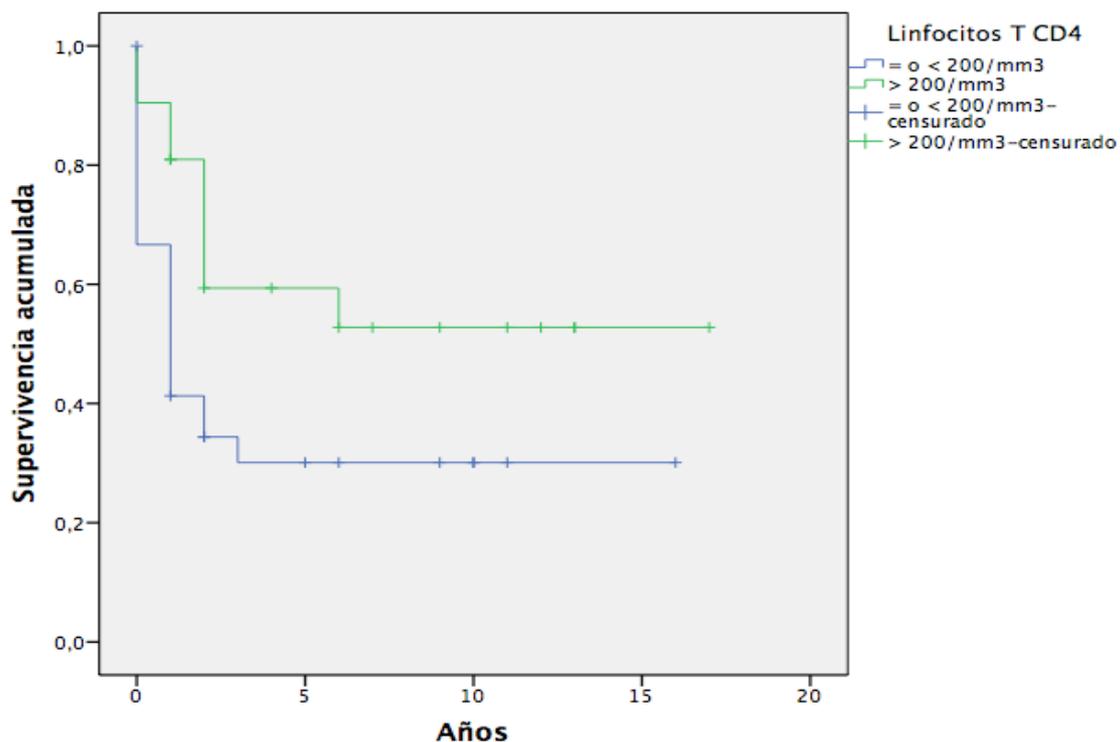
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TDS /TNDS.

Además, se calculó la supervivencia en función de las cifras de linfocitos T CD4 en ambos subgrupos, TDS ($p=0,031$) y TNDS ($p=0,005$), objetivándose una diferencia estadísticamente significativa a favor de la cohorte con un recuento de linfocitos T CD4 mayor a 200/mm³.

La media de supervivencia en el subgrupo de TDS era 5,33 años (IC 95% 2,82- 7,85) en los PIV con cifras de linfocitos T CD4 iguales o inferiores a 200/mm³ frente a 9,89 años (IC 95% 1,75-6,45) con recuento superior a 200/mm³.

En la cohorte de TNDS, la media de supervivencia de los PIV con linfocitos T CD4 igual o inferior a 200/mm³ era de 3,59 años (IC 95% 2,11-5,07) frente a 7,03 (IC 95% 5,25-8,81) con cifras de linfocitos T CD4 superiores a 200/mm³. Estas curvas de supervivencia se muestran en las figuras 56 y 57 y en las tablas 36, 37, 38 y 39.

Figura 56 y tablas 36 y 37. Supervivencia desde el diagnóstico de un TDS según el recuento de linfocitos T CD4.



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

LINFOCITOS T CD4	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
= o < 200	5,335	1,283	2,821	7,849	1,000	,343	,328	1,672
> 200	9,893	1,755	6,453	13,334
Global	7,321	1,114	5,137	9,505	2,000	,551	,920	3,080

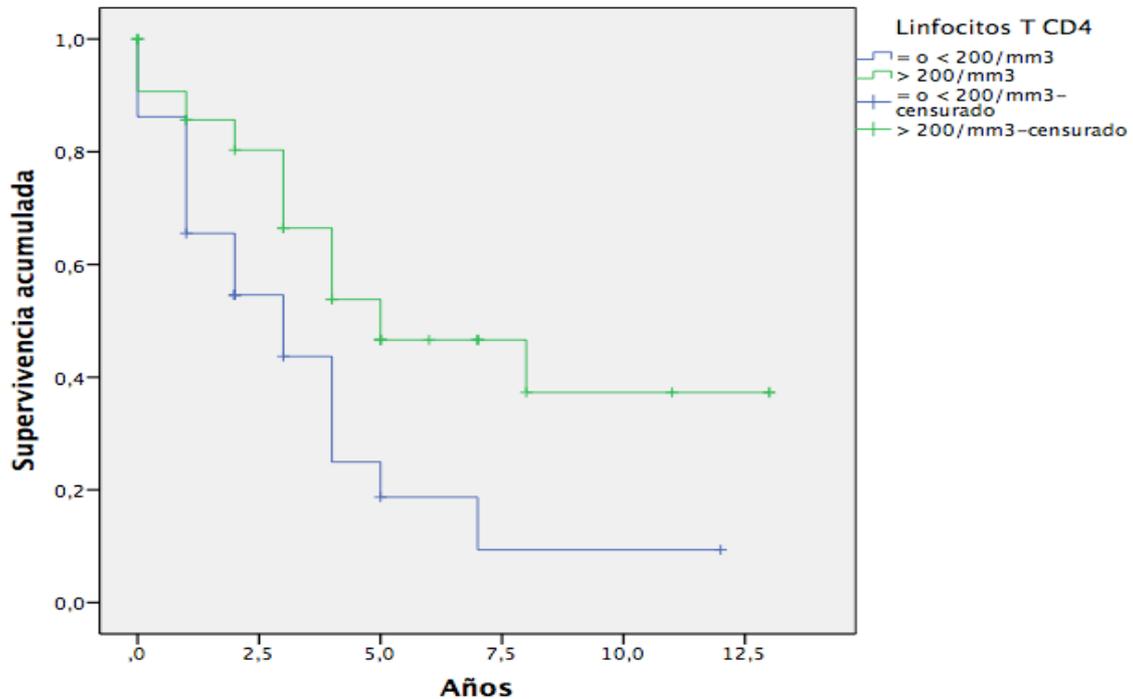
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,678	1	,031

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Linfocitos T CD4.

Figura 57 y tablas 38 y 39. Supervivencia desde el diagnóstico de un TNDS según el recuento de linfocitos T CD4.



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

LINFOCITOS T CD4	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
= o < 200	3,472	,738	2,026	4,919	3,000	,942	1,155	4,845
> 200	7,033	,909	5,252	8,814	5,000	1,490	2,079	7,921
Global	5,671	,674	4,349	6,993	4,000	,466	3,086	4,914

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,770	1	,005

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Linfocitos T CD4.

Si comparamos los datos de supervivencia entre los pacientes con recuento de linfocitos T CD4 superior o inferior/igual a 200/mm³ mediante el método de regresión de Cox obtenemos igualmente diferencias significativas tanto en TDS (p 0,04 HR 0,434 IC 0,196 – 0,961) como en TNDS (p 0,011 HR 0,445 IC 0,239 – 0,832), siendo mayor en los subgrupos con cifra de linfocitos T CD4 superior a 200/mm³.

Podemos afirmar que en el grupo de TDS se objetiva una reducción del riesgo de muerte del 56,6% y en el grupo de TNDS del 55,5% de los pacientes con recuento de linfocitos T CD4 superior a 200/mm³ frente a los que presentaban una cifra igual o inferior a 200/mm³. Estos datos se muestran en las figuras 58 y 59.

Figura 58. HR en TDS según el recuento de linfocitos T CD4.

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
219,262	4,454	1	,035	4,633	1	,031	4,633	1	,031

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Variables en la ecuación

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CD4GRUP	-,834	,405	4,232	1	,040	,434	,196	,961

Medias de covariables

	Media
CD4GRUP	,389

Figura 59. HR en TNDS según el recuento de linfocitos T CD4.

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior			Cambio respecto a bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
299,581	6,771	1	,009	6,338	1	,012	6,338	1	,012

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Variables en la ecuación

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
LT CD4	-,809	,318	6,448	1	,011	,445	,239	,832

Medias de covariables

	Media
LT CD4	,589

3.4 TASAS DE MORTALIDAD

Calculamos las tasas de mortalidad específicas, incluyendo todos los rangos de edad y ambos sexos, para cada uno de los tipos de neoplasias más frecuentes en los PIV incluidos en nuestro estudio.

Además, obtuvimos las mismas tasas de mortalidad para la población española general, con el objetivo de comparar las cifras con las obtenidas en nuestros pacientes. Los datos se obtuvieron de los últimos disponibles a nivel mundial del año 2012 estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN de la OMS mediante la plataforma GCO, que reúne los resultados de los distintos proyectos de la IARC.

Podemos ver las tasas de mortalidad por cada uno de los tipos de neoplasias malignas más frecuentes diagnosticadas en los PIV incluidos en nuestra cohorte comparadas con las de la población española general de referencia que se detallan en la tabla 40.

Tabla 40. Tasas de mortalidad de los PIV incluidos en nuestra cohorte según el tipo de neoplasia maligna diagnosticada y comparadas con las de la población española general de referencia.

TABLA 39. TASAS DE MORTALIDAD DE LOS PIV INCLUIDOS EN NUESTRA COHORTE SEGÚN EL TIPO DE NEOPLASIA MALIGNA DIAGNOSTICADA Y COMPARADAS CON LAS DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA GENERAL DE REFERENCIA.							
		MORTALIDAD	INCIDENCIA	% ESTIMADA	IC 95%	EE	
LINFOMA NO HODGKIN							
	COHORTE PROPIA	20	28	71,40%	54,70%	88,20%	8,50%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	2337	6130	38,10%	36,90%	39,30%	0,60%
CARCINOMA DE PULMÓN							
	COHORTE PROPIA	15	20	75%	56%	94%	9,70%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	21118	26715	79%	78,60%	79,50%	0,20%
CARCINOMA DE CÉRVIX							
	COHORTE PROPIA	4	15	26,70%	4,30%	49%	11,40%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	848	2511	33,80%	31,90%	35,60%	0,90%
SARCOMA DE KAPOSI							
	COHORTE PROPIA	6	12	50%	21,70%	78,30%	14,40%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	24	316	7,60%	4,70%	10,50%	1,50%
HEPATOCARCINOMA							
	COHORTE PROPIA	5	11	45,50%	16%	74,90%	15%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	4536	5522	82,10%	81,10%	83,20%	0,50%
LINFOMA DE HODGKIN							
	COHORTE PROPIA	4	10	40%	9,60%	70,40%	15,50%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	212	1150	18,40%	16,20%	20,70%	1,10%
CARCINOMA DE CANAL ANAL, COLON, RECTO							
	COHORTE PROPIA	4	10	40%	9,60%	70,40%	15,50%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	14700	32240	45,60%	45,10%	46,10%	0,30%
OTROS CÁNCERES GINECOLÓGICOS							
	COHORTE PROPIA	3	8	37,50%	4%	71%	17,10%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	9164	33572	27,30%	26,80%	27,80%	0,20%
CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO							
	COHORTE PROPIA	1	4	25%	0%	67,40%	21,70%
	POBLACIÓN GENERAL ESPAÑA	3391	9160	37%	36%	38%	0,50%

En nuestro trabajo las neoplasias con una mayor tasa de mortalidad son en primer lugar el carcinoma de pulmón, seguido del LNH, SK, hepatocarcinoma, LH y carcinoma de canal anal, colon y recto. Si observamos las tasas de mortalidad de los TDS, objetivamos que el porcentaje de mortalidad en nuestra cohorte, en los PIV con diagnóstico de LNH es del 71,4% (IC 95% 54,7-88,2%), superior al de la población general (38,1% IC 95% 36,9-39,3%).

Lo mismo ocurre con el SK con una mortalidad superior en nuestro estudio frente a la estimada en la población española (50% IC 95% 21,7-78,3% vs 7,6% IC 95% 4,7%-10,5%).

Por último, en cuanto al carcinoma de cérvix, la mortalidad es similar, aunque levemente inferior en nuestros pacientes (26,7% IC 95% 4,3%-49%) frente a la población general (33,8% IC 95% 31,9%-35,6%).

En cuanto a los TNDS, la mortalidad tras el diagnóstico de carcinoma pulmonar es elevada y similar en nuestra cohorte y en la población española (75% IC 95% 56-94% vs 79% IC 95% 78,6%-79,5%).

El porcentaje de mortalidad objetivado en el hepatocarcinoma es inferior en los PIV (45,5% IC 95% 16-74,9% vs 82,1% IC 95% 81,1%-83,2%), en el LH superior en nuestra cohorte (40% IC 95% 9,6-70,4% vs 18,4% IC 95% 16,2%-20,7%) y en el carcinoma de canal anal, colon y recto similar en ambas poblaciones (40% IC 95% 9,6%-70,4 vs 45,6% IC 95% 45,1%-46,1%).

4. DISCUSIÓN

4.1 DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA. DEBILIDADES Y FORTALEZAS.

En nuestro estudio se describen las características de 133 PIV que desarrollaron alguna neoplasia maligna en un periodo de 17 años de seguimiento, entre 2000 y 2016.

A pesar de las limitaciones relacionadas con su naturaleza observacional, descriptiva, retrospectiva y con los sesgos de selección e información que esto conlleva, los resultados no difieren en gran medida de otras series descritas previamente.

Por ejemplo, se objetiva falta de información en relación con factores de riesgo como la coinfección viral por virus oncogénicos o el consumo de sustancias carcinogénicas como el tabaco, el alcohol o las drogas por vía parenteral que podrían tener importantes implicaciones en los resultados.

También durante la recogida de datos evidenciamos la pérdida de datos en la revisión de historias clínicas, como la ausencia del registro del día exacto en el que se realizó el diagnóstico de VIH, por lo que tomamos de forma general el día 15 del mes y año específico en cada paciente como fecha completa del diagnóstico.

En cuanto a los motivos, hay que tener en cuenta que hablamos de un periodo de tiempo muy largo, con historias no informatizadas y variabilidad en el médico responsable de cada paciente.

Además, la selección de historias según el sistema de codificación del centro hospitalario produce una pérdida de pacientes ante la variabilidad de los términos utilizados para la codificación de los diagnósticos en los informes de cada paciente, por lo que tuvimos que realizar la selección de los PIV con cáncer durante un amplio periodo de tiempo.

Por último, no hay registros de la incidencia y mortalidad de cáncer en PIV a nivel global en Aragón o España. Si disponemos de datos de incidencia y mortalidad en población general en España, incluyendo PIV. Estos son los datos que utilizamos para realizar la comparación de las tasas de mortalidad de los tumores malignos más frecuentes diagnosticados en nuestro estudio con las de la población general, teniendo en cuenta que en estos datos se incluyen también PIV y con la limitación del escaso número de pacientes incluidos en nuestra cohorte, especialmente si los dividimos según el tipo de neoplasia diagnosticada.

Estas limitaciones nos hacen reflexionar sobre el interés de plantear nuevos estudios de tipo analítico para solucionar los problemas derivados de las limitaciones inherentes al modelo de trabajo realizado en esta ocasión.

Por otro lado, una fortaleza de nuestro estudio es que en los artículos publicados hasta el momento no están claros los factores pronósticos que influyen en la supervivencia en los PIV. Está más clara la relación entre el recuento bajo de linfocitos T CD4 y peor pronóstico en TDS, pero es dudosa en TNDS. Por este motivo, decidimos valorar esta relación en nuestra cohorte de pacientes en un amplio rango de tiempo.

Además, ante la ausencia de estudios que comparen el pronóstico de los PIV con la población general decidimos comparar las tasas de mortalidad de los tumores más frecuentes diagnosticados en nuestra cohorte con las obtenidas de los datos en la población general.

4.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

4.2.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIADO Y BIVARIADO.

En la era del TAR la infección por VIH se ha transformado en una enfermedad crónica, aumentando la incidencia de nuevas comorbilidades, en detrimento de las complicaciones de tipo infeccioso. Actualmente en esta población los tumores malignos se encuentran entre las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad. Un estudio realizado en Estados Unidos observó que el diagnóstico de neoplasias malignas en PIV representaba un incremento de aproximadamente el 50% respecto a la incidencia esperada de cáncer en la población general. Además, se ha observado que muchas de las neoplasias diagnosticadas en PIV están directamente relacionadas con otras infecciones virales, estimándose que el 15% de todos los cánceres tiene un agente infeccioso en su origen⁽¹⁹⁰⁾, aunque el VIH no sea en sí mismo un virus oncogénico.

En nuestra cohorte, la edad de aparición media era de aproximadamente 44 años en los TDS y de 48 años en los TNDS, superior en el segundo grupo objetivándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,004$). Se confirma la aparición más temprana que en la población general. A pesar de esto, también es importante reflejar que con el paso del tiempo su tendencia va dirigida hacia el aumento progresivo y a acercarse a la edad media de aparición en la población general que suele estar comprendida entre la quinta y la sexta década de la vida. En cuanto al sexo, en nuestra serie, se han objetivado diferencias significativas ($p < 0,001$) entre la proporción de varones y mujeres, con un mayor porcentaje de hombres entre los pacientes diagnosticados de TNDS que no se había descrito de forma tan marcada en estudios anteriores.

En nuestra cohorte de pacientes se diagnosticaron, sin tener en cuenta los segundos tumores, 55 TDS y 78 TNDS, es decir, más de la mitad de pacientes desarrolló un TNDS, lo que refleja la tendencia actual al aumento de este tipo de tumores en detrimento de los definitorios de SIDA, tal y como se ha reflejado en estudios previos⁽¹⁹¹⁾. Esto se ve reforzado al realizar un análisis del número de TDS y TNDS diagnosticado en nuestros pacientes en dos periodos equivalentes de tiempo, el primero comprendido entre 2000- 2008 y el segundo entre 2009 – 2016. En el primer período se diagnostican un 55,2% de los TDS frente a un 44,8% de los TNDS, objetivándose un claro aumento en el diagnóstico del primer tipo de neoplasias. Sin embargo, durante el segundo período se objetiva un cambio detectándose el diagnóstico de tan solo el 30,7% de los TDS objetivados en el estudio frente al 69,3% de los TNDS, con una diferencia significativa entre ambos períodos ($p < 0,004$). De esta forma se evidencia nuevamente la tendencia según el transcurso de los años tras la introducción del TAR hacia el aumento en la incidencia de TNDS, con la consecuente disminución en el diagnóstico de los TDS.

Los tipos de neoplasias malignas más frecuentes diagnosticadas en nuestra cohorte no coinciden con los de mayor incidencia en la población general en España durante el año 2018, según el informe de la SEOM realizado con datos obtenidos de GLOBOCAN 2012 y extrapolados a los datos de la población española proporcionada por el INE. Mientras que en nuestro trabajo el tumor más frecuente diagnosticado fue el LNH, seguido del carcinoma de pulmón, carcinoma de cérvix, SK, hepatocarcinoma y LH, en la población general los que tienen una mayor incidencia son el carcinoma colorrectal, de próstata, pulmón, mama y vejiga.

Aunque la neoplasia más frecuente en nuestro estudio es un TDS, el LNH, en los resultados globales, en más de la mitad de pacientes se diagnosticó un TNDS (58,6%), lo que refuerza aún más la tendencia actual de riesgo aumentado de desarrollar este tipo de tumores en detrimento de los TDS (41,4%)⁽¹⁹²⁾, como se ha reflejado en estudios previos.

Siguiendo el esquema de frecuencias de otros estudios previos en PIV, dentro de los TNDS, el que se objetivó en mayor número de pacientes es el carcinoma pulmonar. Además, debemos tener en cuenta que, actualmente se ha demostrado que la infección VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del cáncer de pulmón, proponiéndose diferentes mecanismos por los que estos pacientes podrían desarrollar la enfermedad. En los estudios anteriores el subgrupo más frecuente dentro de las diferentes estirpes histológicas era el adenocarcinoma, dato que se confirma en nuestro trabajo, en el que se diagnosticaron 23 carcinomas de pulmón, entre primeros y segundos tumores, con el siguiente orden en frecuencia: 12 de ellos eran adenocarcinomas, 9 carcinomas escamosos y 2 carcinomas microcíticos. Tras el carcinoma de pulmón, dentro de los TNDS, el más frecuente fue el hepatocarcinoma, el carcinoma de canal anal y los tumores ginecológicos excluyendo el carcinoma de cérvix.

Además, estos datos apoyan en PIV una mayor incidencia de algunos tumores asociados a otros factores de riesgo como la inmunodeficiencia con el LNH y el SK, el hábito tabáquico con el cáncer de pulmón, los VHC y /o VHB con el hepatocarcinoma, el VPH con el carcinoma de cérvix o el VEB con el LH. Estos virus son mucho más prevalentes en PIV que en población general, más virulentos y con mayor potencial oncogénico. En nuestra cohorte, se ha objetivado una posible relación directa entre infección por VHC, VHB, VPH o VEB y el desarrollo de una neoplasia maligna en el 19,55% de los casos, aunque este porcentaje podría aumentar si se conocieran las serologías víricas en todos los pacientes. Desafortunadamente, muchas preguntas con respecto a la relación entre el VIH y la etiología de los TNDS aún se desconocen.

En nuestra serie se puede observar la persistencia de conductas de riesgo oncogénico en los PIV. Un importante porcentaje de pacientes eran fumadores (65,4%) o reconocía el consumo, actual o previo, de drogas por vía parenteral (44,4%). Si analizamos los TNDS podemos destacar un elevado número de carcinomas de pulmón, ya recogido en estudios previos, probablemente relacionado con el hábito tabáquico. Aunque hay otros trabajos que han constatado el incremento de las neoplasias de pulmón en PIV independientemente de la edad y del tabaco, proponiendo como hipótesis la inmunodepresión celular mantenida y los efectos del TAR⁽¹⁹³⁾.

No hemos objetivado diferencias en el espectro de hábitos tóxicos de los pacientes de nuestra cohorte tras el diagnóstico de un TNDS o un TDS. En nuestro estudio los resultados sobre el consumo tabáquico superior a 1 paquete/día, consumo de alcohol habitual u ocasional y consumo de drogas por vía parenteral, en algún momento anterior al diagnóstico tumoral en los pacientes con TNDS, fueron similares a los de los pacientes con TDS, incluso mayores, aunque no de forma significativa y en ambos correspondían a un alto porcentaje de pacientes. Las cifras de pacientes con HBsAg positivo y VHC positivo también fueron elevadas, en torno al 50% de los pacientes en el grupo de TNDS, y similares en ambos grupos tumorales. A destacar en cuanto a los pacientes con TNDS y VEB o VPH positivo que la cifra en estos casos, aunque similar a la del grupo de TDS era mucho menor que la descrita en otras coinfecciones víricas, alrededor del 10%, y llama la atención que en un alto porcentaje de pacientes en nuestra población no se conocía este dato.

La situación inmunitaria de los pacientes de nuestro estudio difiere, como cabría esperar, entre los diagnosticados de TDS y los de TNDS, debido a la asociación directamente proporcional entre un recuento bajo de linfocitos T CD4 y una carga viral elevada y el riesgo de desarrollar TDS. Es importante tener en cuenta que en diversos estudios se ha observado que el aumento en la cifra de linfocitos T CD4 se asocia de manera independiente a una disminución de la incidencia de neoplasias, no sólo definitorias de SIDA, sino también no definitorias.⁽¹⁹⁴⁾ Respecto al recuento de linfocitos T CD4 $< 200 \text{ mm}^3$ en los pacientes con TDS el porcentaje ascendía al 52,7% mientras que en los TNDS era sólo del 29,5%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p 0,007$). La carga viral indetectable se observó en el 60,3% de los pacientes con TNDS frente al 14,5% con TDS ($p 0$) y el cociente CD4/CD8 > 1 en el 16,7% de los pacientes con diagnóstico de TNDS frente al 3,6% en los TDS ($p 0,019$), en ambos casos las diferencias que se evidenciaron también fueron significativas.

Como podemos observar, en los resultados obtenidos en nuestro trabajo y los publicados en otros estudios, en esta población de pacientes en los últimos años ha mejorado su control inmunitario tras la administración del TAR y han aumentado progresivamente los TNDS, pero se ha mantenido estable o incluso ha aumentado su relación en cuanto a su exposición a varios factores de riesgo oncogénico, relacionados claramente con la aparición de diversas neoplasias. Por este motivo, y tras analizar detenidamente los datos expuestos, se pone de manifiesto la importancia de identificar a los individuos susceptibles de padecer TNDS y planificar estrategias que eviten su aparición, desarrollando programas de prevención específicos para cada tipo de tumor según con los factores de riesgo oncogénico con los que esté relacionado, y así conseguir una disminución en la incidencia creciente de estos nuevos TNDS de origen multifactorial.

Existen varias estrategias de prevención y cribado en los TNDS más frecuentes en este tipo de población. La primera medida de profilaxis a tomar, de forma general, frente a cualquier patología tumoral consiste en mantener al paciente en una buena situación inmunoviológica, siendo de gran importancia el seguimiento adecuado, intentando mantener la carga viral indetectable, el cociente CD4/CD8 en valores superiores a 1 y la cifra de linfocitos TCD4 $> 500 \text{ mm}^3$.

Por otro lado, sería aconsejable iniciar medidas preventivas dirigidas al control específico de los factores de riesgo oncogénico relacionados con la producción de cada tipo de neoplasia. En la prevención del cáncer de pulmón que es una de las principales causas de muerte en esta población, la principal medida que se puede llevar a cabo es la deshabituación tabáquica.⁽¹⁹⁵⁾ Los PIV tienen una prevalencia mayor de tabaquismo que la población general, lo que hace que sean susceptibles de recibir tratamiento específico.⁽¹⁹⁶⁾ Se debe realizar consejo para dejar de fumar de manera activa, haciendo hincapié en la repercusión del tabaquismo sobre su enfermedad e intentando aumentar las tasas de abstinencia. Hasta el momento, la terapia más utilizada en los ensayos clínicos ha sido el tratamiento sustitutivo con nicotina, obteniéndose buenos resultados. En este tipo de tumor es especialmente importante la profilaxis, ya que, es de prever que con el aumento de la supervivencia y la edad media de la población VIH si se mantiene el hábito tabáquico en estas cifras su frecuencia aumente en los próximos años.

En cuanto al cribado, actualmente, se propone el uso de la TC de baja radiación que sí ha demostrado ser útil, existiendo una disminución de la mortalidad gracias a su aplicación, aunque todavía se está evaluando su coste – efectividad para su posterior implantación.

GESIDA está llevando a cabo un estudio multicéntrico para valorar la eficacia de esta medida (GESIDA 8815). Es un estudio prospectivo en el que se realiza un TC torácico de baja radiación anual a pacientes fumadores, mayores de 45 años y que hayan tenido un nadir de linfocitos CD4+ menor a 200/mm³. Como recomendación general se aconseja la realización de cribado rutinario de cáncer de pulmón en población VIH en aquellos centros en los que se haga en la población general y al menos con los mismos criterios.

Se recomienda únicamente en aquellos pacientes con edad entre 55 y 74 años, con un consumo acumulado de tabaco mayor o igual a 30 paquetes/año o que hayan sido fumadores hasta hace 15 años.⁽¹⁹⁷⁾

Aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer de pulmón se diagnostican en estadios avanzados, pero en aquellas regiones donde se ha implantado el programa de cribado poblacional el porcentaje se reduce hasta el 30% de los casos. El cribado no sólo consiste en la realización de una TC, sino que incluye una estrategia en la que se encuentra la deshabituación tabáquica, y hay que tener en cuenta que a pesar del esfuerzo económico que hay que hacer para la implantación de estos programas es factible si se tiene en cuenta el ahorro que supone el tratamiento en los pacientes en fases más tempranas de la enfermedad.

En el hepatocarcinoma posiblemente la única medida es intentar evitar la coinfección con virus hepatotropos, especialmente con VHC, y en los pacientes ya coinfectados tratar la hepatitis C crónica. La erradicación del VHC con el tratamiento se ha asociado con una reducción del riesgo de desarrollar un carcinoma hepático. En nuestra serie del alto porcentaje de pacientes coinfectados sólo una mínima parte recibió tratamiento, y en la mayoría de ellos este no fue efectivo, entre otras causas por mala tolerancia al tratamiento del que se disponía en ese momento (Interferón + Ribavirina). Posiblemente la administración de los nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C suponga un antes y un después, modificando estas cifras en estudios posteriores. En este caso, se recomienda la realización del cribado en PIV y cirrosis mediante la realización de una ecografía semestral.

El LH está relacionado con la coinfección por VEB al igual que el carcinoma de nasofaringe, por este motivo sería recomendable realizar serologías seriadas de este virus en los PIV.

Entre las neoplasias relacionadas con el VPH, además del carcinoma de cérvix, se encuentran el 90% de los carcinomas de canal anal y otros carcinomas de cabeza y cuello como los de la cavidad oral. Las medidas preventivas a realizar son el uso de métodos barrera durante las relaciones sexuales y la vacunación⁽¹⁹⁸⁾ en hombres y mujeres de 12 a 26 años y preferiblemente antes del inicio de sus relaciones sexuales, mediante la vacuna tetravalente que tiene efecto frente a los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18 relacionados con el desarrollo de neoplasias. Se deben realizar como cribado del carcinoma de cérvix citologías periódicas y en cuanto al carcinoma de canal anal se recomienda la visualización del área perineal, el tacto rectal y la citología anal anual en PIV homosexuales, mujeres con displasias de cérvix y pacientes con condilomas genitales.

Además, hay otra serie de tumores menos frecuentes en esta población que también se relacionan con el tabaco o el alcohol como el de vejiga, el hipernefoma o los carcinomas de cabeza y cuello, por lo que tendrían efecto sobre su incidencia las medidas de prevención frente a estos factores de riesgo.

Estas estrategias de prevención estarían indicadas en PIV ya que en la mayoría de casos se diagnostican en estadios más avanzados que en la población general.

Así en nuestra serie, podemos observar que el 46% de los pacientes con TNDS se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, constatando así su agresividad. Por otro lado, si analizamos la evolución de estos pacientes, vemos que el 55% habían fallecido en el momento de la recogida de datos y el 11% se encontraban en progresión de su enfermedad neoplásica, lo que pone en evidencia tanto la agresividad como la mala evolución, y, por tanto, el mal pronóstico de estos tumores.

En nuestro estudio destaca, también, el alto porcentaje de pacientes, 16% aproximadamente, en los que se realizó un diagnóstico simultáneo de infección VIH y enfermedad neoplásica. Este porcentaje fue significativamente mayor ($p < 0,01$) en el subgrupo de pacientes diagnosticados de TDS con un porcentaje del 25% frente al 9% en TNDS. En los casos de diagnóstico simultáneo es particularmente importante realizar la determinación de infección VIH, ya que un diagnóstico temprano reduce el riesgo de muerte. En Estados Unidos, los centros de control y prevención de enfermedades recomiendan realizar, a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer, screening de infección VIH, siempre que ellos acepten y no se haya realizado previamente, debido a que esta determinación puede mejorar los resultados clínicos. En España, sin embargo, esta recomendación se está debatiendo y todavía no se ha generalizado.

Otro de los factores relacionados con un peor pronóstico en los PIV es la infrautilización o la ausencia de TAR, en nuestro estudio destaca el importante porcentaje de pacientes (28,6%) que no recibían TAR previo al diagnóstico tumoral, porque se desconocía su infección VIH o por abandono del tratamiento. Por este motivo se considera que debido al efecto protector del TAR, la adherencia estricta al mismo es importante para reducir el deterioro inmunológico, las infecciones oportunistas y el riesgo de muerte en esta población.⁽¹⁹⁹⁾ Además, continuar con el TAR tras el diagnóstico de cáncer podría mejorar la tolerancia al tratamiento oncológico, conlleva mejores respuestas y aumenta la supervivencia.⁽²⁰⁰⁾

Por otra parte, los pacientes con un TNDS que son sometidos a tratamiento quimioterápico o radioterápico tienen un riesgo de inmunodepresión mayor y de disminución del número de linfocitos T CD4, sólo este hecho ya justificaría el inicio de TAR en pacientes con TNDS que van a iniciar tratamiento con quimioterapia o radioterapia, de ahí la importancia de realizar el diagnóstico previamente al inicio del tratamiento específico oncológico.⁽²⁰¹⁻²⁰⁴⁾ Al diseñar la pauta de TAR en pacientes con un TNDS que van a ser sometidos a tratamiento quimioterápico es muy importante considerar el perfil de toxicidad y las posibles interacciones farmacocinéticas de los fármacos antirretrovirales (principalmente aquellos fármacos que se metabolizan por la vía del CYP450) con los fármacos antineoplásicos.⁽²⁰⁵⁻²⁰⁷⁾ En oncología las interacciones son particularmente importantes dada la inherente toxicidad de estos fármacos y el estrecho margen terapéutico.⁽²⁰⁸⁾ Tanto los IP como los ITINN afectan al sistema CYP450 y numerosos agentes antineoplásicos son sustratos de este citocromo; la interacción con estos fármacos antirretrovirales puede afectar tanto a la eficacia como al perfil de toxicidad. Hay que tener en cuenta que la introducción de nuevos fármacos antineoplásicos seguirá siendo una limitación para los pacientes con TAR, dado que estos suelen excluirse de los ensayos clínicos de las nuevas moléculas.⁽²⁰⁹⁾

Entre los fármacos antirretrovirales son los IP los que presentan interacciones farmacológicas más importantes. De esta forma, se ha descrito una mayor frecuencia de infecciones graves y neutropenia severa en PIV y linfoma tratados con quimioterapia y que reciben IP que en los que reciben ITINN.⁽²¹⁰⁾ Se han comunicado casos de toxicidad severa por interacciones con esquemas de TAR basados en IP con docetaxel, irinotecan o vinblastina.⁽²¹¹⁻²¹³⁾

Además, los IP presentan mayor toxicidad, más interacciones y menor eficacia virológica que los ITINN o INI. Por todo ello, los IP deben evitarse a ser posible en los pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia y en general evitar aquellos fármacos antirretrovirales en los que son previsibles una suma de toxicidades.

Actualmente los fármacos INI, y entre ellos el Raltegravir, por sus características farmacológicas, excelente tolerancia y mínimas interacciones, debe ser el fármaco de elección siempre que sea posible en los pacientes que reciban quimioterapia⁽²¹⁴⁾. En nuestro estudio durante el tratamiento oncológico sólo en siete de los 133 pacientes incluidos se administraba un fármaco INI, debido al momento del diagnóstico previo a su comercialización.

A pesar de las recomendaciones hasta ahora expuestas, disponemos en la actualidad de muy pocos estudios sobre la interacción del tratamiento quimioterápico/inmunoterápico y el antirretroviral y las modificaciones que se deberían realizar en ambos para disminuir la toxicidad y aumentar su eficacia.

El mantenimiento de hábitos tóxicos y la inmunodepresión crónica propia del VIH añadida a la producida por los potentes y agresivos tratamientos oncológicos de la primera neoplasia diagnosticada conlleva un riesgo añadido que puede influir en el desarrollo de segundos tumores malignos. En nuestra serie un 21% de los pacientes desarrollaron un segundo tumor (16 pacientes), un porcentaje superior al objetivado en series previas. De estos pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia, se puede considerar que en varios de ellos otros virus tuvieron un importante papel en su génesis.

Nueve pacientes fueron diagnosticados de una segunda neoplasia asociada al VIH o con una coinfección sobreañadida a este, incluso en tres de los casos los dos tumores estaban relacionados con una infección viral. Se diagnosticaron cuatro carcinomas de cérvix y tres de canal anal, un carcinoma de cavum o nasofaringe asociado a VEB y un SK en relación con el VIH.

La revisión de nuestros resultados y la bibliografía revisada concuerdan con la recomendación del inicio precoz del TAR para conseguir una reconstitución inmunitaria precoz que impida el desarrollo de nuevas neoplasias. Existe una preocupante incidencia de segundos tumores, que probablemente se incrementará en el futuro y habrá que analizar su relación con las primeras neoplasias y otros factores que puedan desarrollar algún papel determinante en su génesis (infecciones, inmunodepresión, uso de tratamiento quimioterápico, radioterápico o fármacos antirretrovirales).

4.2.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TASAS DE MORTALIDAD.

Se ha analizado la SG desde el diagnóstico de la infección VIH y tras la aparición de la neoplasia hasta la última fecha de seguimiento previa al final del período de observación del estudio o hasta producirse el evento final, que en nuestro estudio correspondía al fallecimiento, de forma comparativa en TDS y TNDS. En nuestra población se objetivó una tendencia de mayor supervivencia, al igual que en la mayoría de estudios realizados recientemente, en los TNDS que en los TDS, alcanzando una significación estadística (Log – Rank p 0,046), con una mediana de supervivencia aproximada para los TDS de 13 años frente a 19 años en los TNDS. Además, se realizó el cálculo de HR 0,587, obteniendo una reducción del riesgo de muerte en los pacientes con TNDS del 41,3% frente a los TDS, confirmando el mejor pronóstico de los PIV con TNDS.

Por otro lado, el recuento bajo de linfocitos T CD4 se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar TDS. Esta asociación no está clara en los TNDS, hay estudios que la encuentran y otros que no. ⁽²¹⁵⁾ Además, parece que en TNDS podría tener mayor valor pronóstico el nadir de CD4 que la cifra al diagnóstico del tumor. ⁽²¹⁶⁾ En cuanto a la situación inmunitaria de los pacientes de nuestro estudio, cabe destacar que el subgrupo de pacientes con diagnóstico de un TDS presentaba un porcentaje de linfocitos T CD4 inferior/igual a 200/mm³ mayor (60%) que el de TNDS (38,5%) como cabría esperar y de acuerdo con lo objetivado en series previas, dada la clara relación entre inmunodepresión y TDS.

Según los datos obtenidos en la cohorte de un estudio italiano, ⁽²¹⁷⁾ el recuento de linfocitos T CD4 inferior a 200/mm³ se considera, además de un factor de riesgo para el desarrollo tumoral, uno de los posibles factores pronósticos, predictor de un aumento de mortalidad, tanto en TDS como en TNDS.

Los resultados obtenidos en el análisis de supervivencia de nuestro estudio, están en línea con los escasos datos publicados previamente. Se confirma que el recuento de linfocitos CD4 inferior o igual a 200/mm³ previo al diagnóstico tumoral es un factor pronóstico, relacionado con una peor supervivencia, de forma estadísticamente significativa en PIV, tanto en el subgrupo de TDS ($p=0,031$) como en el de TNDS ($p=0,005$). Podemos afirmar que en el grupo de TDS se objetiva una reducción del riesgo de muerte del 56,6% (HR 0,434) y en el grupo de TNDS del 55,5% (HR 0,445) de los PIV con recuento de linfocitos T CD4 superior a 200/mm³, pudiendo considerarse la cifra de linfocitos T CD4 inferior o igual a 200/mm³ como un factor de mal pronóstico independiente de las variables de confusión.

Por último, sabemos que los PIV que desarrollan cáncer tienen una mayor mortalidad comparada que la población general oncológica.

Cabe destacar que en nuestro trabajo hemos comparado las tasas de mortalidad de las neoplasias con un peor pronóstico en PIV con las de la población general. Estas son el carcinoma de pulmón, el LNH, SK, hepatocarcinoma, LH, carcinoma de canal anal, colon y recto.

Si analizamos los resultados comparativos podemos objetivar como las tasas de mortalidad del carcinoma de pulmón, LNH, SK y LH en los PIV son claramente superiores a las de la población general, probablemente en relación con el aumento en esta población de los factores de riesgo y la inmunodepresión asociada.

En cuanto a la mortalidad en PIV que desarrollaron un carcinoma de canal anal, colon y recto fue similar y en el hepatocarcinoma inferior a la población general. Estos datos probablemente se deban a la aplicación extendida en PIV de los diferentes métodos de cribado existentes para estas neoplasias.

Actualmente hay una gran disparidad en el tratamiento oncológico recomendado por las guías y el que realmente se administra en la práctica clínica entre PIV y la población general, ya que muchos PIV no llegan a recibir tratamiento, debido probablemente al diagnóstico más tardío de las neoplasias, mayor agresividad, comorbilidades e inmunosupresión, que condicionan un peor estado general, o a la falta de ensayos sobre la tolerancia y efectividad de los tratamientos oncológicos en esta población, lo que puede contribuir al aumento de la mortalidad. Los resultados de una encuesta realizada en Estados Unidos a 500 oncólogos, sugieren que la falta de consenso y educación a los profesionales médicos contribuyen a no realizar en los PIV el tratamiento oncológico indicado según las guías de práctica clínica estandarizadas en la población general. Por este motivo, dado que los datos sobre el tratamiento oncológico en los PIV continúan siendo limitados, uno de los objetivos principales que debemos tener los oncólogos es contribuir a incrementar la participación de estos pacientes en los ensayos clínicos para mejorar progresivamente las recomendaciones en cuanto a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad neoplásica en PIV, dado que es un problema con incidencia creciente.

CONCLUSIONES

1. En nuestra población se objetivó una mayor supervivencia en TNDS que en TDS. Además, se confirma que el recuento de linfocitos T CD4 inferior o igual a 200/mm³ previo al diagnóstico tumoral es un factor de mal pronóstico en ambos subgrupos.
2. En nuestra serie, se constata a lo largo de los años un aumento en la incidencia de TNDS, constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad en esta población.
3. Se objetiva en los TNDS un aumento de los relacionados con otras infecciones víricas y con factores de riesgo oncogénico. De ahí la importancia del desarrollo de programas de prevención y cribado.
4. La infrautilización o la ausencia de TAR es un factor de mal pronóstico y los pacientes con TNDS que son sometidos a tratamiento oncológico tienen un riesgo añadido de inmunodepresión. Por este motivo, se recomienda realizar el diagnóstico de infección VIH previo al inicio del tratamiento específico de la neoplasia.
5. En el 21% de los pacientes de nuestra cohorte se diagnosticó un segundo tumor, lo que supone una mayor incidencia respecto a series previas y además se estima que aumentará en un futuro. Serían recomendables estudios específicos para analizar su relación con las primeras neoplasias y otros factores determinantes en su génesis.
6. La supervivencia global desde el diagnóstico de la infección VIH y tras el de la neoplasia maligna, es mayor en TNDS que en TDS, de forma estadísticamente significativa. Se objetiva una reducción del riesgo de muerte del 41,3% de los TNDS frente a los TDS.
7. Las tasas de mortalidad en nuestros pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón, LNH, SK y LH son superiores a las de la población general, probablemente en relación con el aumento en PIV de factores de riesgo y la inmunodepresión asociada.
8. Dado el elevado porcentaje de pacientes con diagnóstico simultáneo de infección VIH y neoplasia, se debería generalizar la realización del screening de infección VIH a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer.
9. Además, resultaría muy útil la realización de trabajos que valoren las interacciones en términos de eficacia y toxicidad, entre el tratamiento quimioterápico e inmunoterápico y el TAR, a través de un incremento en la participación de PIV en ensayos clínicos de terapia oncológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Ciudadanos - Vigilancia epidemiológica [Internet]. [citado 19 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
2. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 21 de abril de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet Lond Engl*. 12 de febrero de 2011;377(9765):557-67.
4. World Cancer Research Fund [Internet]. World Cancer Research Fund. [citado 21 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/>
5. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl*. 16 de febrero de 2008;371(9612):569-78.
6. About the Continuous Update Project [Internet]. World Cancer Research Fund. 2014 [citado 21 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/int/continuous-update-project>
7. Arnold M, de Vries E, Whiteman DC, Jemal A, Bray F, Parkin DM, et al. Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2012. *Int J Cancer*. 15 de 2018;143(6):1305-14.
8. 2013 Human Development Report | Human Development Reports [Internet]. [citado 21 de abril de 2019]. Disponible en: <http://hdr.undp.org/en/2013-report>
9. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 6 de diciembre de 2011;105(Suppl 2):S66-9.
10. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 1 de septiembre de 2016;4(9):e609-16.
11. Martel C de, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.
12. Meijide H, Mena A, Pernas B, Castro Á, López S, Vázquez P, et al. Neoplasias en pacientes con infección por VIH: Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010. *Rev Chil Infectol*. 2013 Apr;30(2):156-61.
13. Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jan;9(1):34-40.
14. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2008 Feb 19;22(4):489-96.
15. Nutankalva L, Wutoh AK, McNeil J, Frederick WR, Reddy RB, Daftary M, et al. Malignancies in HIV: pre- and post-highly active antiretroviral therapy. *J Natl Med Assoc*. 2008 Jul;100(7):817-20.
16. Núñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf*. 2005;28(1):53-66.
17. Röling J, Schmid H, Fischereder M, Draener R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 May 15;42(10):1488-95.

18. Samaras K. Metabolic consequences and therapeutic options in highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-1 infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):238–45.
19. Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (review). *Oncol Rep* 2007; 17: 1121-6.
20. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d' Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003 Jul 5;362(9377):22–9.
21. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2009 Aug 24;23(13):1743–53.
22. Novoa AM, de Olalla PG, Clos R, Orcau A, Rodríguez-Sanz M, Caylà JA. Increase in the non-HIV-related deaths among AIDS cases in the HAART era. *Curr HIV Res.* 2008 Jan;6(1):77–81.
23. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Mar 1;48(5):633–9
24. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS.* 2013; 27:973–979.
25. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A d'Arminio, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer.* 2010 Nov 15;116(22):5306–15.
26. Costagliola D. Risk of cancers in HIV infection. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2013 May;31(5):275–6.
27. Santos J, Valencia E. Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2014 Oct;32(8):515–22.
28. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2013 Jan 14;27(2):181–9.
29. 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 May 20;148(10):728–36.
30. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2009 Dec;52(5):611–22.
31. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2007 Apr;43(6):1085–91.
32. Palacios R, Pascual J, Cabrera E, Lebrón JM, Guerrero-León MA, del Arco A, et al. Lung cancer in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS.* 2014 Mar;25(4):239–43.
33. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Jan;56(1):143–50.
34. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-

- institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013 Apr 1;62(4):414–20.
35. Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, Reiss P, et al. Immunodeficiency as a risk factor for non-AIDS defining malignancies in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1458–65.
 36. Silverberg M, Leyden W, Chao C, Xu L, Tang B, Horberg M, et al. Infection related non-AIDS-defining risk in HIV-infected and uninfected persons. En: 16th CROI. 2009. Abstract 30.
 37. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer. *Indian J Dermatol Venereol Lepr*. 2009;23:6–24, 4.
 38. Cremer KJ, Spring SB, Gruber J. Role of human immunodeficiency virus type 1 and other viruses in malignancies associated with acquired immunodeficiency disease syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:1016–24.
 39. Kieff E. Current perspectives on the molecular pathogenesis of virus-induced cancers in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998;23:7–14.
 40. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355:2283–2296. [PubMed: 17135583]
 41. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008; 5:e203. [PubMed: 18942885]
 42. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007; 21:1957–1963. [PubMed: 17721103]
 43. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011; 62:141–155.
 44. Tumbarello M, Rabagliati R, De Gaetano Donati K, Bertagnolio S, Tamburrini E, Tacconelli E, et al. Older HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: changing of a scenario. *AIDS Lond Engl*. 2003 Jan 3;17(1):128–31.
 45. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, Hall HI, Jacobson E, Engels EA. Projected cancer incidence rates and burden of incident cancer cases in HIV-infected adults in the United States through 2030. *Ann Intern Med*. 2018;168(12):866–73.
 46. Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. [Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients]. *Rev Clínica Esp*. 2006 Dec;206(11):556–9
 47. Monforte A, Abrams D, Prader C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*. 2008;22:2143–53.
 48. Reekie J, Gatell J, Yust I, Bakowska E, Rakhmanova A, Losso M, et al. Fatal and non-fatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1 positive individuals with high CD4 counts according to viral load strata. *AIDS*. 2011;25:2259–68.
 49. Mayor AM, Gómez MA, Ríos Olivares E, Hunter-Mellado RF. AIDS-defining neoplasm prevalence in a cohort of HIV-infected patients, before and after highly active antiretroviral therapy. *Ethnic Dis*. 2008;18S2:189–94.
 50. Ramírez-Olivencia G, Valencia-Ortega ME, Martín-Carbonero L, Moreno-Celda V, González-Lahoz J. Tumores en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 139 casos. *Med Clínica*. 2009 Nov 21;133(19):729–35.
 51. Berretta M, Martellotta F, Di Francia R, Spina M, Vaccher E, Balestreri L, et al. Clinical presentation and outcome of non-AIDS defining cancers, in HIV-infected patients in the ART-era: the Italian Cooperative Group on AIDS and tumors activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Oct;19(19):3619–34.

52. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, et al. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24:506–516.
53. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected Individuals. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1383-1388.
54. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, Blazes DL, Agan BK, Armstrong A, Fraser S, Crum NF. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104: 1505-1511.
55. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, Rauch A, Probst-Hensch NM, Bouchardy C, Levi F, Franceschi S; Swiss HIV cohort. Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-432.
56. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, Reiss P, Mussini C, et al. (2013) The Incidence of AIDS-Defining Illnesses at a Current CD4 Count \geq 200 Cells/mL in the Post-Combination Antiretroviral Therapy Era. *Clin Infect Dis* 57(7): 1038– 1047.
57. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663691>.
58. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018;378:1029-1041. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539283>.
59. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol* 2008;56:509-557. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086422>.
60. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000;342:1027- 1038. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10749966>.
61. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008;21:572-582. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376387>.
62. Armstrong AW, Lam KH, Chase EP. Epidemiology of classic and AIDS-related Kaposi's sarcoma in the USA: incidence, survival, and geographical distribution from 1975 to 2005. *Epidemiol Infect* 2013;141:200-206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404880>.
63. Nasti G, Talamini R, Antinori A, et al. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol* 2003;21:2876-2882. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885804>.
64. Royse KE, El Chaer F, Amirian ES, et al. Disparities in Kaposi sarcoma incidence and survival in the United States: 2000-2013. *PLoS One* 2017;12:e0182750. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829790>.
65. Bedimo R, Chen RY, Accortt NA, Raper JL, Linn C, Allison JJ, et al. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989–2002. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1380–4.
66. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:1371-1373. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800234>.

67. Pantanowitz L, Fruh K, Marconi S, et al. Pathology of rituximab- induced Kaposi sarcoma flare. *BMC Clin Pathol* 2008;8:7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651955>.
68. Rihana N, Nanjappa S, Sullivan C, et al. Malignancy Trends in HIV-Infected Patients Over the Past 10 Years in a Single-Center Retrospective Observational Study in the United States. *Cancer Control* 2018;25:1073274818797955. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185062>.
69. Han X, Jemal A, Hulland E, et al. HIV Infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:303-311. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756777>.
70. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2029-2037. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531926>.
71. Cingolani A, Cozzi Lepri A, Teofili L, et al. Survival and predictors of death in people with HIV-associated lymphoma compared to those with a diagnosis of lymphoma in general population. *PLoS One* 2017;12:e0186549. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29088223>.
72. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1221-1229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892362>.
73. Arvey A, Ojesina AI, Pedomallu CS, et al. The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. *Blood* 2015;125:e14-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827832>.
74. Foca E, Cavaglia G, Rusconi S, et al. Survival in HIV-infected patients with lymphoma according to the choice of antiretroviral treatment: an observational multicentre study. *HIV Med* 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29862615>.
75. Sombogaard F, Franssen EJF, Terpstra WE, et al. Outcome effects of antiretroviral drug combinations in HIV-positive patients with chemotherapy for lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Clin Pharm* 2018;40:1402-1408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29948741>.
76. Adebamowo SN, Olawande O, Famooto A, et al. Persistent low-risk and high-risk human papillomavirus infections of the uterine cervix in HIV- negative and HIV-positive women. *Front Public Health* 2017;5:178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28785554>.
77. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:405-413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254153>.
78. Reimers LL, Sotardi S, Daniel D, et al. Outcomes after an excisional procedure for cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2010;119:92-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605046>.
79. Foulot H, Heard I, Potard V, et al. Surgical management of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:153-157. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760524>.
80. Adler DH, Kakinami L, Modisenyane T, et al. Increased regression and decreased incidence of human papillomavirus-related cervical lesions among HIV-infected women on HAART.

- AIDS 2012;26:1645-1652. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555167>.
81. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018;5:e45-e58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107561>.
 82. Grabar S, Hleyhel M, Belot A, et al. Invasive cervical cancer in HIV- infected women: risk and survival relative to those of the general population in France. Results from the French Hospital Database on HIV (FHDH)-Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales (ANRS) CO4 cohort study. *HIV Med* 2019;20:222-229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30693646>.
 83. Ntekim A, Campbell O, Rothenbacher D. Optimal management of cervical cancer in HIV-positive patients: a systematic review. *Cancer Med* 2015;4:1381-1393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136407>.
 84. Pantanowitz L, Dezube BJ. Evolving spectrum and incidence of non-AIDS- defining malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4:27-34.
 85. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al., for the HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006;20:1645-54.
 86. Wester CW, Koethe JR, Sheperd BE, Stinnette SE, Rebeiro PF, Kipp A, et al. Non-AIDS defining events among HIV-1-infected adults receiving combination antiretroviral therapy in resource-replete versus resource-limited urban setting. *AIDS*. 2011;25:1471-9.
 87. AE, Han X, Suneja G, et al. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base. *Cancer* 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050361>.
 88. Pantanowitz L. Overview of non-AIDS-defining malignancies in HIV infection. Section Editor: Dezeube BJ; Deputy Editor: Ross ME. Disponible en: www.uptodate.com 2011.
 89. Suneja G, Lin CC, Simard EP, et al. Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2016;122:2399-2407. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27187086>.
 90. Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. Cancer treatment in patients with HIV infection and non-AIDS-defining cancers: a survey of US oncologists. *J Oncol Pract* 2015;11:e380-387. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873060>.
 91. Bedimo RJ, McGinnis A, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus non-infected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:203-8.
 92. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population- based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017;4:e495-e504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803888>.
 93. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV- infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753- 762. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483021>.
 94. Wang YH, Shen XD. Human immunodeficiency virus infection and mortality risk among lung cancer patients: A systematic review and meta- analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97: e0361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29642182>.
 95. Smith DM, Salters KA, Eyawo O, et al. Mortality among people living with HIV/AIDS with non-small-cell lung cancer in the modern HAART Era. *AIDS Care* 2018;30:936-942. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29411625>.

96. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2376–2383.
97. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM et al. Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Int J Cancer* 2015; 137: 2443–2453.
98. Park LS, Hernandez-Ramirez RU, Silverberg MJ, et al. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS* 2016;30:273-291. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691548>.
99. Kirk GD, Merlo C, P OD, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103-110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17554710>.
100. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV* 2017;4:e67-e73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916584>.
101. Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, et al. Lung cancer mortality associated with smoking and smoking cessation among people living with HIV in the United States. *JAMA Intern Med* 2017;177:1613-1621. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975270>.
102. Sigel K, Wisnivesky J, Justice A, Brown S, Butt A, Crystal S, et al. HIV infection is an independent risk factor for lung cancer. En: 17th CROI. 2010. Abstract 30.
103. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS*. 2007;21:207–13.
104. Mani D, Haigentz M, Jr, Aboulafia DM. Lung cancer in HIV infection. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 6–13.
105. National Lung Screening Trial Research T, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1980-1991. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23697514>.
106. Ronit A, Kristensen T, Klitbo DM, et al. Incidental lung cancers and positive computed tomography images in people living with HIV. *AIDS* 2017;31:1973-1977. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857778>.
107. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. The ANRS EP48 HIV CHEST Study. *AIDS* 2015 October 30 [epub ahead of print], doi: 10.1097/QAD.0000000000000943.
108. Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC et al. Prospective CT screening for lung cancer in a high-risk population: HIV-positive smokers. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 752–759.
109. Lee JY, Moore PC, Lensing SY. Impact of HIV infection on Medicare beneficiaries with lung cancer. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012:706469. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548059>.
110. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, et al. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS* 2013;27:459-468. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079809>.
111. Hooker CM, Meguid RA, Hulbert A, et al. Human immunodeficiency virus infection as a prognostic factor in surgical patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:405-412. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269705>.
112. Sigel KM, Stone K, Wisnivesky JP, et al. Short-term outcomes for lung cancer resection surgery in HIV infection. *AIDS* 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30889013>.

113. Besse B, Adjei A, Baas P et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25: 1475–1484.
114. Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S et al. Human immunodeficiency virus infection and non-small cell lung cancer: survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1022–1029.
115. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011; 12: 905–912.
116. Colon-Lopez V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36:68-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140774>.
117. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. 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* 2012;30:4360-4366. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091098>.
118. Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 414–421.
119. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR et al. Malignant progression of anal intra- epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76: 715–717.
120. Libois A, Feoli F, Nkuize M, et al. Prolonged antiretroviral therapy is associated with fewer anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive MSM in a cross-sectional study. *Sex Transm Infect* 2017;93:15-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030607>.
121. Valencia MA. Tumores no definitorios de sida o el gigante dormido: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(5):319–327.
122. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:346-353. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499546>.
123. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high- grade dysplasia in HIV-infected adults: An AIDS Malignancy Consortium trial. *Clin Infect Dis* 2019;68:1204-1212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30060087>.
124. Bryant AK, Mudgway R, Huynh-Le M-P, et al. Effect of CD4 count on treatment toxicity and tumor recurrence in HIV positive patients with anal cancer. *Intl J Rad Onc Biol Phys* 2018;100:478-485. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102276>.
125. Munoz-Bongrand N, Poghosyan T, Zohar S et al. Anal carcinoma in HIV-infected patients in the era of antiretroviral therapy: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 729–735.
126. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008;26:474-479. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202423>.
127. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, et al. Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer* 2016;47:75-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691173>.

128. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:446–453. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223062>.
129. Garg M, Lee JY, Kachnic LA, et al. Phase II trials of cetuximab (CX) plus cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU) and radiation (RT) in immunocompetent (ECOG 3205) and HIV-positive (AMC045) patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): Safety and preliminary efficacy results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4030. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/95820-114>.
130. Garg MK, Zhao F, Sparano JA, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: a phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). *J Clin Oncol* 2017;35:718–726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068178>.
131. Cleator S, Fife K, Nelson M et al. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. *Eur J Cancer* 2000; 36: 754–758.
132. Stadler RF, Gregorcyk SG, Euhus DM et al. Outcome of HIV-infected patients with invasive squamous-cell carcinoma of the anal canal in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1305–1309.
133. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 73–81.
134. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2550–2557.
135. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL et al. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 143–149.
136. Hogg ME, Popowich DA, Wang EC et al. HIV and anal cancer outcomes: a single institution's experience. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 891–897.
137. Abramowitz L, Remy V, Vainchtock A. Economic burden of anal cancer management in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; 58: 331–338.
138. Fraunholz I, Weiss C, Eberlein K et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for invasive anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1425–1432.
139. Pappou EP, Magruder JT, Fu T, et al. Prognostic and predictive clinicopathologic factors of squamous anal canal cancer in HIV-positive and HIV-negative patients: does HAART influence outcomes? *World J Surg* 2018;42:876–883. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28948325>.
140. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006;108:3786–3791. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917006>.
141. Kowalkowski MA, Mims MP, Amiran ES, et al. Effect of immune reconstitution on the

- incidence of HIV-related Hodgkin lymphoma. *PLoS One* 2013;8:e77409. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24098586>.
142. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2012;30:4111- 4116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045581>.
 143. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;125:455-462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142115>.
 144. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:422–8.
 145. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2349-2354.
 146. Lim C, Goutte N, Gervais A et al. Standardized care management ensures similar survival rates in HIV-positive and HIV-negative patients with hepatocellular carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: 581–587.
 147. Vibert E, Duclos-Vallee JC, Ghigna MR et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2011; 53: 475–482.
 148. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G et al. Multicenter Italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Oncologist* 2013; 18: 592–599.
 149. Nunnari G, Berretta M, Pinzone MR et al. Hepatocellular carcinoma in HIV positive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1257–1270.
 150. Gelu-Simeon M, Sobesky R, Haim-Boukobza S et al. Do the epidemiology, physiological mechanisms and characteristics of hepatocellular carcinoma in HIV- infected patients justify specific screening policies? *AIDS* 2014; 28: 1379–1391.
 151. Hessol NA, Napolitano LA, Smith D, Lie Y, Levine A, Young M, et al. HIV tropism and decreased risk of breast cancer. *PLoS One*. 2010;12:e14349.
 152. Zanet E, Berretta M, Di Benedetto F, Simonelli C, Bearz A, Morra A, Bonanno S, Berretta S, Tirelli U. Pancreatic cancer in HIV-positive patients: a clinical case-control study. *Pancreas* 2012; 41: 1331- 1335.
 153. U.S. Statistics. HIV.gov; 2019. Disponible en: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/statistics>. Accessed May 14, 2019.
 154. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-17; quiz CE11-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988643>.
 155. Chiao EY, Dezube BJ, Krown SE, et al. Time for oncologists to opt in for routine opt-out HIV testing? *JAMA* 2010;304:334-339. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639567>.
 156. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, et al. Prevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and

- HIV infection among patients with newly diagnosed cancer from academic and community oncology practices. *JAMA Oncol* 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30653226>.
157. Hwang JP, Granwehr BP, Torres HA, et al. HIV testing in patients with cancer at the initiation of therapy at a large US comprehensive cancer center. *J Oncol Pract* 2015;11:384-390. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243649>.
 158. Li J, Thompson TD, Tai E, et al. Testing for human immunodeficiency virus among cancer survivors under age 65 in the United States. *Prev Chronic Dis* 2014;11:E200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393748>.
 159. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
 160. Ngidi S, Magula N, Sartorius B, et al. Incidence of chemotherapy- induced neutropenia in HIV-infected and uninfected patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *S Afr Med J* 2017;107:595- 601. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025449>.
 161. Park J, Kim TM, Hwang JH, et al. Risk factors for febrile neutropenia during chemotherapy for HIV-related lymphoma. *J Korean Med Sci* 2012;27:1468-1471. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255844>.
 162. Sparano JA, Hu X, Wiernik PH, et al. Opportunistic infection and immunologic function in patients with human immunodeficiency virus- associated non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:301-307. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048834>.
 163. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 1998;15:50-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643531>.
 164. Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, et al. Efficacy and safety of antiretrovirals in HIV-infected patients with cancer. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:672-679. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529214>.
 165. Rudek MA, Moore PC, Mitsuyasu RT, et al. A phase 1/pharmacokinetic study of sunitinib in combination with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-positive patients with cancer: AIDS Malignancy Consortium trial AMC 061. *Cancer* 2014;120:1194-1202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474568>.
 166. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4123-8.
 167. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006; 443: 350-354.
 168. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006; 12: 1198-1202.

169. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682–7.
170. Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, Samri A, Soulie C, Autran B, et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):517–8.
171. Scully EP, Rutishauser RL, Simoneau CR, Delagreverie H, Euler Z, Thanh C, et al. Inconsistent HIV reservoir dynamics and immune responses following anti-PD-1 therapy in cancer patients with HIV infection. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2141–2.
172. Uldrick TS, Gonçalves PH, Fling S, Emu B, Ernstoff MS, Kaiser J, et al. Interim safety analysis of CITN- 12: pembrolizumab in patients with HIV and cancer. CROI Meeting. 2018;March:4–7.
173. Le Garff G, Samri A, Lambert-Niclot S, Even S, Lavole A, Cadranet J, et al. Transient HIV-specific T cells increase and inflammation in an HIV-infected patient treated with nivolumab. *AIDS*. 2017;31(7):1048–51.
174. Wightman F, Solomon A, Kumar SS, Urriola N, Gallagher K, Hiener B, et al. Effect of ipilimumab on the HIV reservoir in an HIV-infected individual with metastatic melanoma. *AIDS*. 2015;29(4):504–6.
175. Davar D, Wilson M, Pruckner C, Kirkwood JM. PD-1 blockade in advanced melanoma in patients with hepatitis C and/or HIV. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:737389.
176. Heppt MV, Schlaak M, Eigentler TK, Kahler KC, Kiecker F, Loquai C, et al. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol*. 2017;28(12):3104–6.
177. Lavole A, Guihot A, Veyri M, Lambotte O, Autran B, Cloarec N, et al. PD-1 blockade in HIV-infected patients with lung cancer: a new challenge or already a strategy? *Ann Oncol*. 2018;29(4):1065–6.
178. Peligero C, Argilaguet J, Guerri-Fernandez R, Torres B, Ligerio C, Colomer P, et al. PD-L1 blockade differentially impacts regulatory T cells from HIV-infected individuals depending on plasma viremia. *PLoS Pathog*. 2015;11(12):e1005270.
179. Xu MJ, Liewen A, Valle L, et al. Organ-specific toxicities due to radiation therapy in cancer patients with or without HIV infection: A systematic review of the literature. *Front Oncol* 2018;8:276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105217>.
180. Alongi F, Gajj-Levra N, Sciascia S, et al. Radiotherapy in patients with HIV: current issues and review of the literature. *Lancet Oncol* 2017;18:e379–e393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677574>.
181. Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, et al. Surgical outcomes in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Surg* 2006;141:1238–1245. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178967>.
182. Leeds IL, Alturki H, Canner JK, et al. Outcomes of abdominoperineal resection for management of anal cancer in HIV-positive patients: a national case review. *World J Surg Oncol* 2016;14:208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495294>.
183. Fausto JA, Jr., Selwyn PA. Palliative care in the management of advanced HIV/AIDS. *Prim Care* 2011;38:311–326, ix. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628041>.
184. Morrison VA. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis* 2014;59 Suppl 5:S360–364. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352632>.

185. Sector Sanitario Zaragoza 3 - Sectores Sanitarios - Centros de asistencia - Servicio Aragonés de Salud - Departamentos y Organismos Públicos - Gobierno de Aragón [Internet]. [citado 5 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/OOAA/ServicioAragonesSalud/Ar easTematicas/SectoresSanitariosCentros/ci.08_Zaragoza_3.detalleDepartamento?channelS elected=0
186. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [Internet]. AIDSinfo. [cited 2015 Jun 5]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
187. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch Int J Pathol*. abril de 2018;472(4):519-31.
188. Cancer today [Internet]. [citado 5 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
189. Spano J P, Atlan D, Breau J L, Farge D. AIDS and non- AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV positive patients. Pt II: Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 227-32.
190. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006 Feb 1;41(2):194-200.
191. Cobucci RN, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta Mda C, Fernandes JV et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with VIH/AIDS: a systematic review. *J Infect Public Health* 2015;8:1-10.
192. Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, et al. HIV-related lung cancer in the era of HAART. *AIDS* 2003; 17: 371-75.
193. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jan 2;23(1):41-50.
194. Panel TU and DG. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. US Department of Health and Human Services; 2008.
195. Browning KK, Wewers ME, Ferketich AK, Diaz P. Tobacco use and cessation in HIV-infected individuals. *Clin Chest Med*. 2013 Jun;34(2):181-90.
196. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jun 13;307(22):2418-29.
197. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202(8):1246-53.
198. Raffetti E, Albini L, Gotti D, Segala D, Maggiolo F, di Filippo E, et al. Cancer incidence and mortality for all causes in HIV-infected patients over a quarter century: a multicentre cohort study. *BMC Public Health*. 2015 Mar 12;15:235.
199. National Comprehensive Cancer Network. Cancer in People Living with HIV (Version 1.2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf. Accessed May 5, 2019.
200. Wichmann MW, Meyer G, Adam M, Höchtlen-Vollmar W, Angele MK, Schalhorn A, et al.

- Detrimental immunologic effects of preoperative chemoradiotherapy in advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003 Jul;46(7):875–87.
201. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS Lond Engl*. 2002 Mar 8;16(4):531–6.
 202. Bower M, Stebbing J, Tuthill M, Campbell V, Krell J, Holmes P, et al. Immunologic recovery in survivors following chemotherapy for AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):3986–90.
 203. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, Tait D, Newsom-Davis T, Gazzard B, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Jan;23(1):141–7.
 204. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(2):111–45.
 205. Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian R-M, Spano J-P. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Oct;72(1):10–20.
 206. Klibanov OM, Clark-Vetri R. Oncologic complications of human immunodeficiency virus infection: changing epidemiology, treatments, and special considerations in the era of highly active antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2007 Jan;27(1):122–36.
 207. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006 Jul;6(7):546–58.
 208. Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol*. 2009 Sep;21(5):445–54.
 209. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2943–6.
 210. Mir O, Dessard-Diana B, Louet AL-L, Loulergue P, Viard J-P, Langlois A, et al. Severe toxicity related to a pharmacokinetic interaction between docetaxel and ritonavir in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;69(1):99–101.
 211. Corona G, Vaccher E, Sandron S, Sartor I, Tirelli U, Innocenti F, et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Apr;83(4):601–6.
 212. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, Peretti D, Taburet A-M, Delfraissy J-F, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol*. 2006 Mar;76(3):269–71.
 213. Sharma M, Walmsley SL. Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Feb;15(3):395–405.
 214. Baker J V, Peng G, Rapkin J, Abrams D I, Silverberg M J, MacArthur R D, et al. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). CD4 count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22: 841-848.
 215. Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Mussini C, Murri R, Giacometti A, et al. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1316-21.
 216. Gotti D, Raffetti E, Albini L, Sighinolfi L, Maggiolo F, Di Filippo E, et al. (2014) Survival in HIV-Infected Patients after a Cancer Diagnosis in the cART Era: Results of an Italian Multicenter Study. *PLoS ONE* 9(4): e94768.

ANEXO

Fernández-Ruiz A, Sanjoaquín-Conde I, Letona-Carbajo S, Lambea-Sorrosal JJ, Crusells-Canales MJ. Diferencias en supervivencia según el tipo de cáncer y el grado de inmunodeficiencia en pacientes con infección VIH. *Med Clínica*. 24 de abril de 2020;154(8):295-300. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.06.019>. ISSN: 0025-7753.



Original

Diferencias en supervivencia según el tipo de cáncer y el grado de inmunodeficiencia en pacientes con infección VIH

Alexia Fernández-Ruiz^{a,*}, Isabel Sanjoaquín-Conde^b, Santiago Letona-Carbajo^b, Julio José Lambea-Sorrosal^c y María José Crusells-Canales^b

^a Servicio de Oncología Médica, Hospital General San Jorge, Huesca, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de febrero de 2019

Aceptado el 6 de junio de 2019

On-line el 27 de agosto de 2019

Palabras clave:

Cáncer

Virus de la inmunodeficiencia humana

Pronóstico

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: Tras la introducción del tratamiento antirretroviral se objetiva una disminución de los tumores defintorios de sida (TDS), mientras que los tumores no defintorios de sida (TNDS) han aumentado en pacientes infectados por VIH (PIV). Disponemos de poca información sobre el pronóstico y factores de riesgo asociados. Hemos estudiado la supervivencia y su relación con la inmunodeficiencia tras el diagnóstico de TDS o TNDS.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, sobre 788 PIV de los que 133 desarrollaron una neoplasia maligna entre 2000-2016. Las neoplasias se dividieron en TDS o TNDS y el grado de inmunodeficiencia según el recuento de linfocitos T CD4 $> o < / = 200/mm^3$. La supervivencia se calculó según el método de Kaplan-Meier, el análisis multivariante de regresión de COX y se comparó con el test de log-rank.

Resultados: Se diagnosticaron 149 neoplasias en 133 PIV: 41,4% TDS y 58,6 TNDS. El linfoma no Hodgkin (21,1%) fue el más frecuente, seguido por el carcinoma de pulmón (15%). Se objetivó prueba del VHC positiva en el 50,4% y eran fumadores el 65,4%. El 39,1% presentaban recuento de linfocitos T CD4 $< / = 200/mm^3$, siendo el 60% en el caso de los TDS mientras que en TNDS eran un 38,5%. La cifra de linfocitos T CD4 $< / = 200/mm^3$ está significativamente asociada a una menor supervivencia tras el diagnóstico de TDS ($p = 0,031$) y TNDS ($p = 0,005$).

Conclusiones: Los tipos de tumores más frecuentes en los PIV difieren de los de la población general, probablemente por factores de riesgo oncogénico. El recuento de linfocitos T CD4 $< / = 200/mm^3$ es un factor de riesgo relacionado con peor pronóstico tras el diagnóstico de TDS y TNDS.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Differences in survival according to malignancy type and degree of immunodeficiency in HIV-infected patients

A B S T R A C T

Background and objective: After the introduction of antiretroviral therapy, a decrease in AIDS defining cancers (ADCs) is observed, while non-AIDS-defining cancers (NADCs) have increased in HIV-infected patients (HIP). We have little information about the prognosis and associated risk factors. We studied survival and its relationship with immunodeficiency after the diagnosis of ADC or NADC.

Material and methods: Observational, retrospective study of 788 HIP of whom 133 developed a malignancy between 2000-2016. Malignancies were divided into ADCs or NADCs and degree of immunodeficiency according to the CD4 T lymphocyte count $> or < / = 200/mm^3$. Survival was estimated according to the Kaplan Meier method, multivariate COX regression analysis and compared with the log-rank test.

Keywords:

Cancer

Human immunodeficiency virus

Prognosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: afdezru@gmail.com (A. Fernández-Ruiz).

Results: 149 malignancies were diagnosed in 133 HIP: 41.4% ADCs and 58.6 NADCs. The most frequent tumour was NHL (21.1%), followed by lung carcinoma (15%). HCV was positive in 50.4% and 65.4% were smokers. Thirty-nine point one percent had a CD4 T lymphocyte count $\leq 200/\text{mm}^3$, being 60% in the case of ADCs while in NADCs it was 38.5%. CD4 T lymphocyte count $\leq 200/\text{mm}^3$ is significantly associated with lower survival after diagnosis of ADCs ($p = .031$) and NADCs ($p = .005$).

Conclusions: The most frequent types of tumours in HIP differ from those in the general population, probably due to oncogenic risk factors. CD4 T lymphocyte count $\leq 200/\text{mm}^3$ is a risk factor related to worse prognosis after NADC or ADC diagnosis.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En las últimas dos décadas, el importante avance en el tratamiento antirretroviral (TAR) ha producido una modificación en la historia natural de la infección por VIH, lo que ha conllevado una mejora de la función inmune, aumento de la supervivencia y calidad de vida en los pacientes infectados por VIH (PIV) y un descenso en la incidencia de tumores definitorios de sida (TDS) e infecciones oportunistas¹. Son considerados TDS, por su frecuencia aumentada en PIV² y todos ellos relacionados con otras infecciones virales, el sarcoma de Kaposi, el linfoma no hodgkiniano y el carcinoma invasivo de cérvix³. Hoy en día, los PIV tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones no relacionadas con el VIH, incluidas las enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas, neurocognitivas, endocrinas y los tumores no definitorios de sida (TNDS), comparados con la población general, con un ratio de incidencia estandarizado de 2.0⁴. Las estimaciones de riesgo difieren considerablemente para los diferentes tipos de TNDS, el riesgo parece ser claramente mayor para los asociados con otras infecciones virales y el tabaquismo⁵, factores que son particularmente prevalentes en los PIV. Secundario al incremento en la incidencia de TNDS, la enfermedad tumoral se sitúa actualmente como una de las principales causas de muerte y hospitalización en este grupo de pacientes⁶. Este cambio en el espectro de la enfermedad tumoral en PIV es consecuencia de múltiples factores, como el aumento en la esperanza de vida⁷, la activación crónica del sistema inmune secundaria al propio TAR y su toxicidad, la activación de vías inflamatorias y de coagulación, la asociación con factores de riesgo conductuales, como el consumo de tabaco o alcohol, y la coinfección con virus oncogénicos, como el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), el virus del papiloma humano (VPH) o el virus de Epstein Barr (VEB). Sin embargo, el papel de la inmunosupresión en el desarrollo de los TNDS es controvertido.

Además, el efecto carcinogénico de la quimioterapia, la inmunodepresión secundaria o el propio envejecimiento de los PIV podrían incrementar el riesgo de desarrollar segundos tumores.

Por otro lado, a pesar de la escasa información, actualmente el tratamiento oncológico se considera seguro y efectivo en PIV y se recomienda ofrecer a los PIV el mismo que a la población general, acorde a su histología, estadio y situación funcional, no realizando modificaciones en los esquemas terapéuticos exclusivamente condicionadas al diagnóstico de infección VIH. Sin embargo, debemos tener en cuenta que los PIV que desarrollan cáncer se benefician de un equipo multidisciplinar⁸ para su tratamiento, constituido por oncólogos y especialistas en el tratamiento de enfermedades infecciosas, con el fin de minimizar el riesgo de infecciones oportunistas, interacciones farmacológicas y toxicidades añadidas.

La incidencia de las diferentes neoplasias se ha estudiado bien^{9,10}, pero se sabe poco sobre el pronóstico y los factores que influyen en este antes y después de un diagnóstico de cáncer en PIV. Estos datos son importantes para los médicos ya que pueden facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento a realizar, el tratamiento paliativo o la priorización de comorbilidades.

La inmunodeficiencia se considera uno de los posibles factores pronósticos. Como hemos podido observar en diferentes estudios el aumento en la cifra de linfocitos T CD4 superior a $200/\text{mm}^3$, se asocia de manera independiente a una disminución de la incidencia de neoplasias, tanto TDS como TNDS¹¹. Esta relación está bien establecida en los TDS. Por el contrario, aunque existe una creciente evidencia de la asociación inversa entre el grado de inmunosupresión y el desarrollo de TNDS¹², en algunos estudios publicados no se ha demostrado claramente esta relación¹³.

También se ha objetivado que la ausencia de TAR se asocia a un aumento de la mortalidad, motivo por el que se recomienda iniciar o continuar el TAR durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye al aumento en la supervivencia a corto y mediano plazo en TDS. En cuanto a los TNDS el uso de TAR se asoció a tasas más bajas y aumento de supervivencia en algunos estudios¹⁴ mientras que en otros estudios la tasa de incidencia estandarizada (SIR) de los TNDS no se redujo tras la introducción del TAR¹⁵.

Los factores protectores más importantes frente al desarrollo de neoplasias en los PIV son mantener un recuento de linfocitos T CD4 superior a $500/\text{mm}^3$ y una carga viral indetectable. Recientemente, un estudio de la cohorte Colaboración de investigación epidemiológica del VIH observacional en Europa (COHERE) describió que los PIV no reconstituyen completamente su sistema inmune hasta que el recuento de linfocitos T CD4 es superior a $750/\text{mm}^3$, aunque valores superiores a 500 células/ mm^3 proporcionan una buena inmunidad¹⁶.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es analizar retrospectivamente la supervivencia global de una cohorte unicéntrica de PIV desde el diagnóstico de una neoplasia maligna, comparando el pronóstico en función de la clasificación, TDS o TNDS, y según la cifra de linfocitos T CD4 superior o inferior/igual a $200/\text{mm}^3$. Además se describen las características clínicas y epidemiológicas de los PIV y la aparición de segundas neoplasias

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, sobre una cohorte de 788 PIV controlados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas de un hospital de tercer nivel, de los que 133 desarrollaron una neoplasia maligna durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2016. El Comité de Ética de Investigación Clínica de la comunidad autónoma evaluó y emitió un dictamen favorable a la realización del proyecto. La selección de los pacientes incluidos se realizó a través de revisión de historias clínicas reconocidas por la Unidad de Codificación del centro, con diagnósticos de infección VIH y neoplasia maligna.

Se recogieron variables epidemiológicas (edad, sexo, consumo de tabaco, alcohol, drogas por vía parenteral y coinfección con virus oncogénicos), en relación a la infección VIH (años de evolución,

TAR, carga viral, recuento de linfocitos T CD4 y existencia de sida previo en el momento inmediatamente anterior al diagnóstico del tumor) y en relación a la enfermedad tumoral (fecha del diagnóstico, tipo de neoplasia y estadio al diagnóstico, tratamiento, fecha del fallecimiento si procedía y diagnóstico de segundos tumores).

Para valorar el pronóstico los PIV de la cohorte se dividieron en grupos: TDS, TNDS, recuento de linfocitos T CD4 inferior o igual a $200/\text{mm}^3$ y recuento mayor a $200/\text{mm}^3$.

Se definió como segunda neoplasia la aparición, simultánea o no, de otro tumor maligno distinto, en el mismo o diferente órgano que el primero, y excluyéndose la posibilidad de que uno fuese metástasis del otro.

Análisis estadístico

El procesamiento y análisis estadístico de los datos recogidos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS. Se realizó un estudio estadístico descriptivo univariado presentándose las variables cualitativas mediante la distribución de frecuencias y porcentajes de cada categoría y se exploró si las variables cuantitativas siguen o no una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, dando indicadores de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar).

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó según el test de log-rank. Se completó el análisis con la construcción de modelos de regresión multivariante de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la influencia de la cifra de linfocitos T CD4 igual o inferior a $200/\text{mm}^3$ en la supervivencia, corrigiendo el efecto producido por la presencia de otras variables de confusión, en este caso la edad, el sexo y la carga viral, que según lo expuesto en series previas también podrían estar relacionadas con el pronóstico tanto en TDS como en TNDS¹⁷.

La supervivencia global se calculó desde el diagnóstico de la neoplasia maligna hasta la última fecha de seguimiento previa al final del período de observación del estudio o hasta producirse el episodio final, que en nuestro estudio correspondía al fallecimiento. En todos los casos se consideró que los resultados fueron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Resultados

Se recogieron 149 neoplasias en 133 PIV. La edad media al diagnóstico fue de $45,74 \pm 10$ años y la mayoría de los pacientes eran varones (68,4%). El 65,4% eran fumadores, el 27,1% consumía alcohol de forma habitual y el 44,4% reconocía ser usuario de drogas por vía parenteral (UDVP) actualmente o en el pasado. En cuanto a la coinfección con virus oncogénicos, se objetivó serología de VHB con el antígeno de superficie (HBsAg) positivo en el 36,1% y serología de VHC con prueba de ARN positiva en el 50,4%. En cuanto al VPH la serología era positiva en el 14,3% de los pacientes, pero este dato se desconocía en el 66,9%. Por último la serología del VEB era positiva en el 7,5% de los pacientes y esta determinación no se había realizado en el 30,1%.

El 36,1% de los PIV presentaban categoría C previa (sida) y el 28,6% no recibían TAR al diagnóstico oncológico. En el 15,79% de los pacientes se realizó diagnóstico simultáneo de la infección VIH y la neoplasia maligna. El 39,1% de los PIV presentaban un recuento de linfocitos T CD4 inferior o igual a $200 \text{ células}/\text{mm}^3$, dentro del subgrupo de TDS el 60% mientras que en el de TNDS el 38,5%. En el 88,7% el cociente de linfocitos T CD4/CD8 era inferior a 1 y en el 41,4% se objetivó una carga viral indetectable al diagnóstico tumoral.

Tipo de neoplasia

En cuanto a la neoplasia, se diagnosticó un TDS en el 41,4% frente a un TNDS en el 58,6% de los PIV. En el 42,1% de los casos el diag-

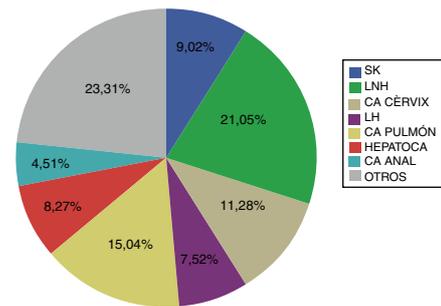


Figura 1. Tipo de neoplasia. Ca anal: carcinoma de canal anal; Ca cérvix: carcinoma infiltrante de cérvix; Ca pulmón: carcinoma de pulmón; Hepatoca: hepatocarcinoma; LH: linfoma de Hodgkin; LNHN: linfoma no hodgkiniano; SK: sarcoma de Kaposi.

* Se excluye el tipo de segundos tumores diagnosticados.

nóstico se realizó en estadio IV y el 55,6% de los PIV al término del estudio habían fallecido.

El tipo de neoplasia más frecuente, según podemos ver en la figura 1, fue el linfoma no hodgkiniano (LNHN) con 28 casos (21,1%), seguido del cáncer de pulmón presente en el 15% de los casos (20), carcinoma de cérvix en el 11,3% (15), sarcoma de Kaposi (12 pacientes, 9%), hepatocarcinoma (11 pacientes, 8,3%), linfoma de Hodgkin (10 pacientes, 7,5%), carcinoma de canal anal (6 pacientes, 4,51%) y el resto de cánceres menos frecuentes se engloba en el apartado de otros.

Segundos tumores

Se diagnosticó una segunda neoplasia en 16 pacientes (12%). De estos segundos tumores diagnosticados el 25% eran TDS y el 75% TNDS. En la tabla 1 se recogen sus características.

Supervivencia

Se dividió a los pacientes en dos grupos, según desarrollasen un TDS o un TNDS y se valoró, dentro de cada cohorte, si había diferencias en SG según si presentaban un recuento de linfocitos T CD4 inferior/igual a $200 \text{ células}/\text{mm}^3$ o superior en el momento del diagnóstico neoplásico.

La supervivencia global fue de 44,7% con un seguimiento de 16 años. La media de supervivencia en el subgrupo de PIV que desarrolló un TDS era de 7,52 años (IC 95% 1,11-5,35) y en el que presentó un TNDS era de 6,6 años (IC 95% 0,78-5,07).

Además se calculó la supervivencia en función de las cifras de linfocitos T CD4 en ambos subgrupos. TDS ($p = 0,031$) y TNDS ($p = 0,005$), objetivándose una diferencia estadísticamente significativa a favor de la cohorte con un recuento de linfocitos T CD4 mayor a $200/\text{mm}^3$. Se evidencian también en el estudio multivariante estas diferencias significativas tanto en TDS ($p = 0,04$ HR 0,434 IC 0,196 – 0,961) como en TNDS ($p = 0,011$ HR 0,445 IC 0,239 – 0,832), siendo mayor la supervivencia en los subgrupos con una cifra de linfocitos T CD4 superior a $200/\text{mm}^3$. La media de supervivencia en el subgrupo de TDS era 5,33 años (IC 95% 2,82- 7,85) en los PIV con cifras de linfocitos T CD4 iguales o inferiores a $200/\text{mm}^3$ frente a 9,89 años (IC 95% 1,75-6,45) con recuento superior a $200/\text{mm}^3$. En la cohorte de TNDS, la media de supervivencia de los PIV con linfocitos T CD4 igual o inferior a $200/\text{mm}^3$ era de 3,59 años (IC 95% 2,11-5,07) frente a 7,03 (IC 95% 5,25-8,81) con cifras de linfocitos T CD4 superiores a $200/\text{mm}^3$. Estas curvas de supervivencia se muestran en las figuras 2 y 3.

Tabla 1
Características de los pacientes que desarrollaron un segundo tumor maligno

Paciente	Sexo	Edad (años)	Grupo de riesgo de infección VIH	Primera neoplasia	Segunda neoplasia	Factores de riesgo oncológico
1	Mujer	42	Heterosexual	Linfoma no hoghkiniano	Carcinoma de cérvix	Tabaco / VPH
2	Mujer	36	Heterosexual	Carcinoma de mama	Carcinoma de cérvix	Tabaco / VPH
3	Varón	63	Heterosexual	Carcinoma de vejiga	Adenocarcinoma de pulmón	Tabaco / Alcohol
4	Varón	52	UDVP	Carcinoma linfopitelial de laringe	Carcinoma escamoso de cavum	Tabaco / VHC
5	Mujer	40	UDVP	Carcinoma de cérvix	Melanoma	Tabaco / alcohol / VHB / VHC / VPH
6	Mujer	42	UDVP	Carcinoma de cérvix	Adenocarcinoma de endometrio	Tabaco / alcohol / VHB / VHC / VEB
7	Varón	39	HSH	Linfoma no hoghkiniano	Sarcoma de Kaposi	VHB
8	Varón	41	UDVP	Linfoma no hoghkiniano	Seminoma testicular	Tabaco / alcohol / VHB / VHC
9	Varón	58	UDVP	Carcinoma de cabeza y cuello (fosas nasales)	Carcinoma escamoso de pulmón	Tabaco / alcohol / VHC
10	Varón	60	HSH	Leucemia mieloide aguda	Carcinoma de canal anal	Tabaco / VHB / VPH
11	Mujer	34	Heterosexual	Carcinoma de cérvix	Carcinoma de canal anal	Tabaco / alcohol / VHC / VPH
12	Mujer	51	Heterosexual	Hipernefoma	Carcinoma de canal anal	Tabaco
13	Mujer	30	Heterosexual	Carcinoma de cérvix	Carcinoma de vulva / Carcinoma de mama	Tabaco / alcohol / VHB / VHC
14	Varón	40	UDVP	Linfoma de Hodgkin	Carcinoma escamoso de pulmón	Tabaco / alcohol / VHB / VHC
15	Mujer	48	Heterosexual	Carcinoma de pulmón	Carcinoma de cérvix / Carcinoma de vulva	Tabaco / VHB / VHC / VPH
16	Mujer	63	Heterosexual	Carcinoma de canal anal	Carcinoma de cérvix	Tabaco / VPH

HSH: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; VEB: virus de Epstein Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VPH: virus del papiloma humano.

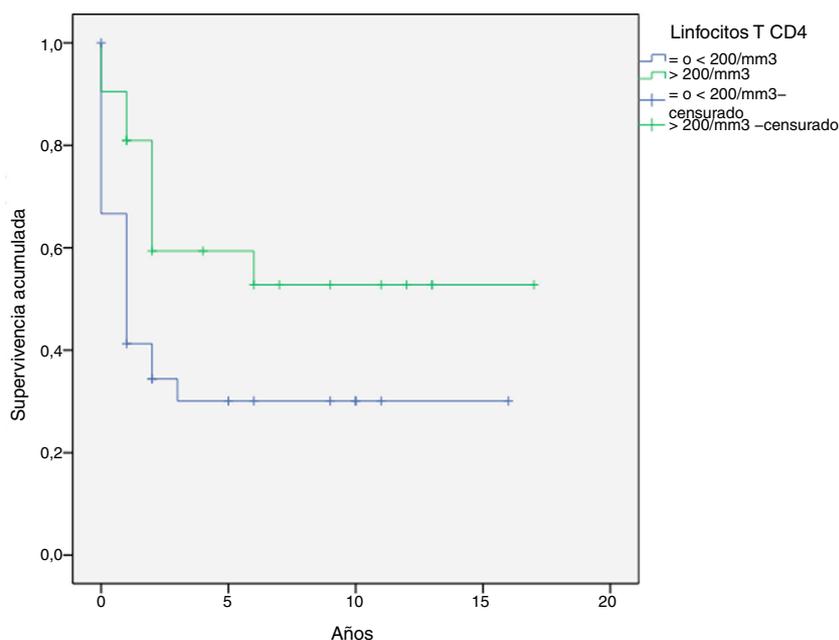


Figura 2. Curvas de supervivencia del recuento de linfocitos T CD4 igual o inferior a 200/mm³ y superior a 200/mm³ en tumores diagnósticos de sida.

Discusión

En nuestro estudio se describen las características de 133 PIV que desarrollaron alguna neoplasia maligna en un periodo de 17 años de seguimiento. A pesar de las limitaciones relacionadas con su naturaleza observacional, descriptiva y retrospectiva, con los sesgos de selección e información que esto conlleva, los resultados no difieren en gran medida de otras series descritas previamente.

En la era del TAR la infección por VIH se ha transformado en una enfermedad crónica, aumentando la incidencia de nuevas comorbilidades, en detrimento de las complicaciones de tipo infeccioso. Actualmente en esta población los tumores malignos se encuentran entre las causas más frecuentes de morbilidad.

Un estudio realizado en Estados Unidos observó que el diagnóstico de neoplasias malignas en PIV representaba un incremento de aproximadamente el 50% respecto a la incidencia esperada de cáncer en la población general¹⁸. Además, se ha observado que muchas de las neoplasias diagnosticadas en PIV están directamente relacionadas con otras infecciones virales, estimándose que el 15% de todos los cánceres tiene un agente infeccioso en su origen¹⁹, aunque el VIH no sea en sí mismo un virus oncogénico.

Los tipos de neoplasias malignas más frecuentes diagnosticadas en nuestra cohorte difieren de los tumores con una incidencia estimada mayor en la población general en España durante el año 2018, según el informe de la sociedad española de oncología médica realizado con datos obtenidos de GLOBOCAN 2012 y extrapolados a

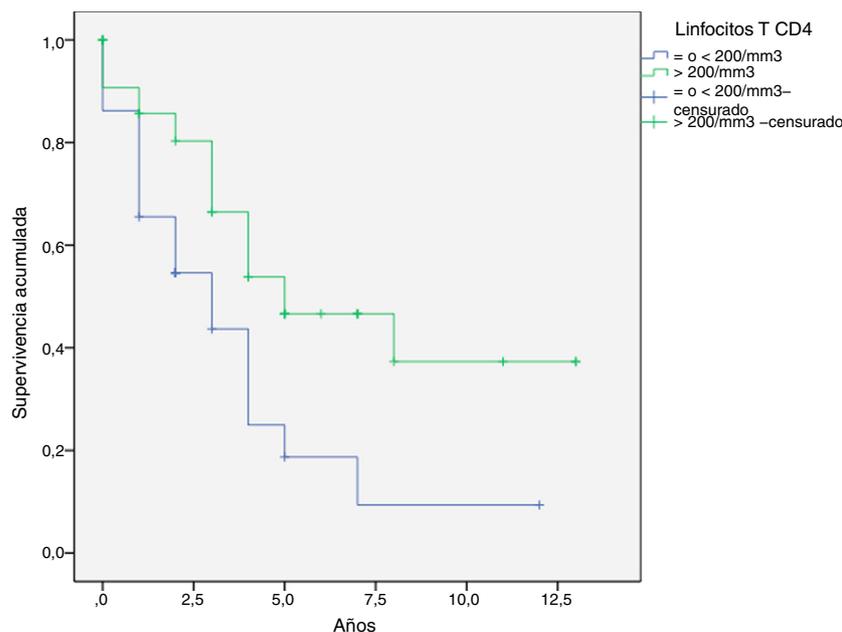


Figura 3. Curvas de supervivencia del recuento de linfocitos T CD4 igual o inferior a 200/mm³ y superior a 200/mm³ en tumores no diagnósticos de sida.

los datos de la población española proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística. Mientras que en nuestro trabajo el tumor más frecuente diagnosticado fue el LNH, seguido del carcinoma de pulmón, carcinoma de cérvix, sarcoma de Kaposi, hepatocarcinoma y LH, en la población general los que tienen una mayor incidencia son el carcinoma colorrectal, de próstata, pulmón, mama y vejiga.

Aunque la neoplasia más frecuente en nuestro estudio es un TDS, el LNH, en los resultados globales, en más de la mitad de pacientes se diagnosticó un TNDS (58,6%), lo que refleja la tendencia actual de riesgo aumentado de desarrollar este tipo de tumores en detrimento de los TDS (41,4%)²⁰, como se ha reflejado en estudios previos. Además, estos datos apoyan en PIV una mayor incidencia de algunos tumores asociados a otros factores de riesgo como la inmunodeficiencia con el LNH y el sarcoma de Kaposi, el hábito tabáquico con el cáncer de pulmón, los VHC y/o VHB con el hepatocarcinoma, el VPH con el carcinoma de cérvix o el VEB con el LH. Estos virus son mucho más prevalentes en PIV que en población general, más virulentos y con mayor potencial oncogénico. En nuestra cohorte, se ha objetivado una posible relación directa entre infección por VHC, VHB, VPH o VEB y el desarrollo de una neoplasia maligna en el 19,55% de los casos, aunque este porcentaje podría aumentar si se conocieran las serologías víricas en todos los pacientes. Desafortunadamente, muchas preguntas con respecto a la relación entre el VIH y la etiología de los TNDS aún se desconocen.

En nuestra serie se puede observar la persistencia de conductas de riesgo oncogénico en los PIV. Un importante porcentaje de pacientes eran fumadores (65,4%) o reconocía el consumo, actual o previo, de drogas por vía parenteral (44,4%). Si analizamos los TNDS podemos destacar un elevado número de carcinomas de pulmón, ya recogido en estudios previos, probablemente relacionado con el hábito tabáquico. Aunque hay otros trabajos que han constatado el incremento de las neoplasias de pulmón en PIV independientemente de la edad y del tabaco, proponiendo como hipótesis la inmunodepresión celular mantenida y los efectos del TAR²¹. Además, sabemos que el mantenimiento de hábitos tóxicos y la inmunodepresión crónica propia del VIH añadida a la producida por los potentes tratamientos oncológicos conlleva un riesgo añadido que puede influir en el desarrollo de segundas neoplasias malignas, cuya incidencia probablemente se incrementará en el futuro.

Un 12% de nuestros pacientes desarrollaron un segundo tumor, un porcentaje superior al objetivado en series previas²².

En nuestro estudio destaca, también, el alto porcentaje de pacientes, 16% aproximadamente, en los que se realizó un diagnóstico simultáneo de infección VIH y la enfermedad neoplásica. En estos casos es particularmente importante realizar la determinación de infección VIH, ya que un diagnóstico temprano reduce el riesgo de muerte. En Estados Unidos, una de cada siete personas que son positivas en la prueba del VIH no lo saben,²³ por lo que, siguiendo las indicaciones de los centros de control y prevención de enfermedades recomiendan realizar, a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer, screening de infección VIH, siempre que ellos acepten y no se haya realizado previamente, debido a que esta determinación puede mejorar los resultados clínicos. En España, sin embargo, esta recomendación se está debatiendo y todavía no se ha generalizado.

El recuento bajo de linfocitos T CD4 se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar TDS. Esta asociación no está clara en los TNDS, hay estudios que la encuentran²⁴ y otros que no²⁵. Además parece que en TNDS podría tener mayor valor pronóstico el nadir de CD4 que la cifra al diagnóstico del tumor²⁶. En cuanto a la situación inmunitaria de los pacientes de nuestro estudio, cabe destacar que el subgrupo de pacientes con diagnóstico de un TDS presentaba un porcentaje de linfocitos T CD4 inferior/igual a 200/mm³ mayor (60%) que el de TNDS (38,5%) como cabría esperar y de acuerdo con lo objetivado en series previas, dada la clara relación entre inmunodepresión y TDS.

Según los datos obtenidos en la cohorte de un estudio italiano¹⁷, el recuento de linfocitos T CD4 inferior a 200/mm³ se considera, además de un factor de riesgo para el desarrollo tumoral, uno de los posibles factores pronósticos, predictor de un aumento de mortalidad, tanto en TDS como en TNDS.

Los resultados obtenidos en el análisis de supervivencia de nuestro estudio, están en línea con los escasos datos publicados previamente. Se confirma que el recuento de linfocitos CD4 inferior o igual a 200/mm³ previo al diagnóstico tumoral es un factor pronóstico, relacionado con una peor supervivencia, de forma estadísticamente significativa en PIV, tanto en el subgrupo de TDS ($p=0,031$) como en el de TNDS ($p=0,005$). Podemos afirmar que en el grupo de TDS se objetiva una reducción del riesgo de muerte

del 56,6% (HR 0,434) y en el grupo de TNDS del 55,5% (HR 0,445) de los PIV con recuento de linfocitos T CD4 superior a 200/mm³, pudiendo considerarse la cifra de linfocitos T CD4 inferior o igual a 200/mm³ como un factor de mal pronóstico independiente de las variables de confusión.

Otro de los factores relacionados con un peor pronóstico en los PIV es la infrautilización o la ausencia de TAR, en nuestro estudio destaca el importante porcentaje de pacientes (28,6%) que no recibían TAR previo al diagnóstico tumoral. Por este motivo se considera que debido al efecto protector del TAR, la adherencia estricta es importante para reducir infecciones oportunistas, el compromiso inmunológico y el riesgo de muerte en esta población²⁷. Además, continuar con el TAR tras el diagnóstico de cáncer podría mejorar la tolerancia al tratamiento oncológico, conlleva mejores respuestas y aumenta la supervivencia²⁸.

Por último, sabemos que los PIV que desarrollan cáncer tienen una mayor mortalidad comparada que la población general oncológica²⁹. Actualmente hay una gran disparidad en el tratamiento oncológico entre PIV y la población general, ya que muchos PIV no llegan a recibir tratamiento, debido probablemente al diagnóstico más tardío de las neoplasias, mayor agresividad, comorbilidades e inmunosupresión, que condicionan un peor estado general, o a la falta de conocimiento sobre la tolerancia y efectividad de los tratamientos oncológicos en esta población, lo que puede contribuir al aumento de la mortalidad. Los resultados de una encuesta realizada en Estados Unidos a 500 oncólogos, sugieren que la falta de consenso y educación a los profesionales médicos contribuyen a no realizar en los PIV el tratamiento oncológico indicado según las guías de práctica clínica estandarizadas en la población general³⁰. Por este motivo, dado que los datos sobre el tratamiento oncológico en los PIV continúan siendo limitados, uno de los objetivos principales que debemos tener los oncólogos es contribuir a incrementar la participación de estos pacientes en los ensayos clínicos para mejorar progresivamente las recomendaciones en cuanto a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad neoplásica en PIV, dado que es un problema con incidencia creciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (review). *Oncol Rep*. 2007;17:1121–6.
- Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jan;9:34–40.
- Mejjide H, Mena A, Pernas B, Castro Á, López S, Vázquez P, et al. Neoplasias en pacientes con infección por VIH: Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993–2010. *Rev Chil Infectol*. 2013 Apr;30:156–61.
- Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:611–22.
- Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection. A single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:414–20.
- Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013;27:973–9.
- Deeks SG. HIV infection inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141–55.
- Berretta M, Martellotta F, di Francia R, Spina M, Vaccher E, Balestreri L, et al. Clinical presentation and outcome of non-AIDS defining cancers, in HIV-infected patients in the ART-era: the Italian Cooperative Group on AIDS and tumors activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:3619–34.
- Shepherd L, Borges Á, Ledergerber B, Domingo P, Castagna A, Rockstroh J, et al. Infection-related and -unrelated malignancies HIV and the aging population. *HIV Med*. 2016;17:590–600.
- Spano J-P, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boué F, Rosmorduc O, Lavolé A, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27:397–408.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med*. 2008;148:728–36.
- Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:506–16.
- Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*. 2006;24:1383–8.
- Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. 2005;104:1505–11.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Swiss HIV cohort Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:425–32.
- Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, Reiss P, Mussini C, Kirk O, et al. The Incidence of AIDS-Defining Illnesses at a Current CD4 Count = 200 Cells/mL in the Post-Combination Antiretroviral Therapy Era. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1038–47.
- Gotti D, Raffetti E, Albini L, Sighinolfi L, Maggiolo F, Di Filippo E, et al. Survival in HIV-Infected Patients after a Cancer Diagnosis in the cART Era: Results of an Italian Multicenter Study. *PLoS ONE*. 2014;9:e94768.
- Robins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015:107.
- Spano JP, Atian D, Breaux JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV positive patients Pt II: Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Intern Med*. 2002;13:227–32.
- Cobucci RN, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta Mda C, Fernandes JV, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with VIH/AIDS: a systematic review. *J Infect Public Health*. 2015;8:1–10.
- Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, et al. HIV-related lung cancer in the era of HAART. *AIDS*. 2003;17:371–5.
- Ramírez-Olivencia G, Valencia-Ortega ME, Martín-Carbonero L, Moreno-Celda V, González-Lahoz J. Tumores en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 139 casos. *Med Clínica*. 2009;133:729–35.
- U.S. Statistics. [HIV.gov;2017 \[citado 14 Jan 2019\]](https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/statistics). Disponible en: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/statistics>
- Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-years cohort study. *AIDS*. 2009;23:41–50.
- Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) CD4 count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008;22:841–8.
- Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Mussini C, Murri R, Giacometti A, et al. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1316–21.
- Raffetti E, Albini L, Gotti D, Segala D, Maggiolo F, di Filippo E, et al. Cancer incidence and mortality for all causes in HIV-infected patients over a quarter century: a multicentre cohort study. *BMC Public Health*. 2015;15:235.
- National Comprehensive Cancer Network. *Cancer in People Living with HIV* (Version 1.2019). [consultado 5 May 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf.
- Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2015;33:2376–83.
- Suneja G, Boyer M, Yehia BR, Shiels MS, Engels EA, Bekelman JE, et al. Cancer treatment in patients with HIV infection and non-AIDS-defining cancers: a survey of US oncologists. *J Oncol Pract*. 2015;11:e380–7.

