

Estudio descriptivo de pacientes infectados por VIH
diagnosticados de neoplasia en el hospital de Torre Vieja



Autor: Francisco Mora Gómez

Residente 5º año de medicina interna. Hospital de Torre Vieja.

Tutor académico: Sergio Padilla Urrea

Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Curso 2014/2015

Resumen

Objetivos: El inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) a partir de 1996 ha provocado un aumento en la supervivencia y mejoría en la calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como disminución de los procesos infecciosos oportunistas, al igual que las neoplasias asociadas a SIDA (TDS). A pesar de este mejor pronóstico, en estos últimos años han emergido nuevas enfermedades como los tumores no defintorios de SIDA (TNDS). En comparación con el resto de la población, se ha observado un aumento del número de TNDS, el cual, suele aparecer a edades más tempranas, con una presentación atípica, progresión rápida con elevada tasa de recidivas y difícil manejo, lo que condiciona mal pronóstico. Los objetivos de este estudio consisten en describir las características clínicas de los pacientes infectados por VIH que han desarrollado un cáncer, y analizar las diferencias ente los 2 grupos de neoplasias: TDS y TNDS.

Método: Estudio descriptivo, de una cohorte de pacientes con infección VIH que desarrollaron una neoplasia comprendida entre octubre de 2006 y abril de 2015 en el departamento de salud 22 de Torre Vieja.

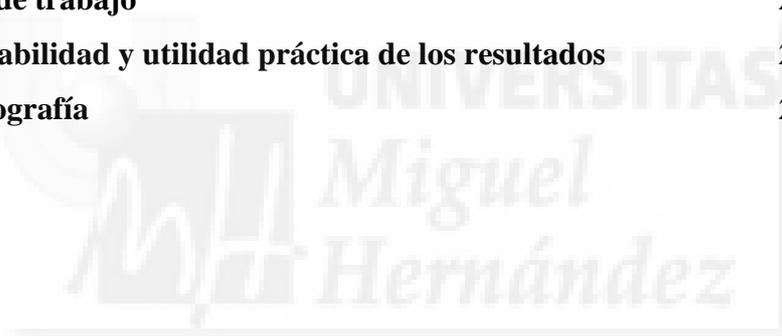
Resultados: La neoplasia maligna más frecuente es el carcinoma de cérvix en 7 pacientes (25.9%), seguido del área cabeza y cuello, genital (endometrio y vulva) con 3 pacientes cada uno (11.1%); a éstos, le siguen sarcoma de Kaposi, cáncer colorrectal, anal, digestivo alto (esófago y estómago) con 2 pacientes cada uno (7.4%), y en menor frecuencia, linfoma No Hodgkin, carcinoma anal, pulmón, hepatocarcinoma, tiroides, páncreas y síndrome mielodisplásico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, factor de transmisión de VIH, infecciones oportunistas previas, tabaquismo, alcohol, cifra de CD4, carga viral, ni TARGA previo al diagnóstico del tumor. Por el contrario, la edad al diagnóstico de neoplasia difiere entre los pacientes con TDS en la que la media era de 46 ± 12 años, frente a los pacientes con TNDS con una media de 56 ± 10 años ($p 0.041$).

Conclusiones: se constata un aumento preocupante de la incidencia de los TNDS independientemente del adecuado control virológico, en la que se debe tener en cuenta la coinfección por virus oncogénicos y la inmunodepresión causada por el VIH o por otros factores como los agentes quimioterápicos.

Palabras clave: Neoplasia, VIH, SIDA, TDS, TNDS, tumor, cáncer

Índice

1. Introducción	4
2. Objetivos	6
3. Metodología	
a. Diseño del estudio	7
b. Sujetos	8
c. Variables	10
d. Análisis de datos	12
e. Dificultades y limitaciones	13
4. Resultados	14
5. Discusión, consideraciones finales	22
6. Plan de trabajo	24
7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados	25
8. Bibliografía	26



1. Introducción

El inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) a partir de 1996 ha provocado un aumento en la supervivencia y mejoría en la calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como disminución de los procesos infecciosos oportunistas, al igual que las neoplasias asociadas a SIDA (TDS), como el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin; no obstante no se ha objetivado cambio en el número de cáncer de cérvix. A pesar de este mejor pronóstico, en estos últimos años han emergido nuevas enfermedades como hepatopatía crónica asociada a las hepatitis víricas, enfermedad cardiovascular y tumores no asociados al SIDA (TNDS). En comparación con el resto de la población general, se ha observado un aumento del número de TNDS, el cual, suele aparecer a edades más tempranas que en la población general, con una presentación atípica (grandes masas tumorales o metástasis en el momento del diagnóstico), progresión rápida con elevada tasa de recidivas y difícil manejo, lo que condiciona mal pronóstico. En el año 2008 Patel et al. realizó un estudio prospectivo comparando pacientes VIH con TNDS con respecto a la población general, en 3 periodos: pre-TAR (1992-1995), TAR temprano (1996-1999), y TAR actual (2000-2003). Generalmente, se observó una incidencia más alta que en la población general de las neoplasias de ano, vagina, hígado, pulmón, melanoma, orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y linfoma Hodgkin. Durante los 3 periodos hubo disminución de linfoma no Hodgkin y de sarcoma de Kaposi, no se observaron cambios en CIN, y se produjo aumento de neoplasias anales, próstata, linfoma Hodgkin, melanoma y carcinoma colorrectal. En 2009 se publicó un metanálisis por Shields et al. con 4797 pacientes TNDS, el cual se objetivó aumento de tumores relacionados con virus (ano, nasofaringe, hepatocarcinoma y linfoma Hodgkin), y con el hábito tabáquico (pulmón, riñón, laringe y estómago). En el año 2014, Marcus JL et al publicó una cohorte de pacientes infectados por VIH que fueron diagnosticados de carcinoma anal, colorrectal, pulmón y linfoma Hodgkin a una edad más temprana. Tras ajustar por edad, sexo, raza, estadio TNM, tratamiento del cáncer y el tabaquismo, la mortalidad relacionada con el cáncer fue mayor para los cánceres de pulmón y de próstata en este grupo de pacientes.

En nuestro medio, los datos son similares, en los que los TNDS diagnosticados con más frecuencia son linfoma Hodgkin, carcinoma de pulmón y hepatocarcinoma. Según la cohorte RIS (pacientes VIH sin tratamiento antirretroviral previo) se diagnosticaron 54

TNDS entre 5185 pacientes en 2 años, lo que conlleva una incidencia de 4.26 (IC 95%: 3.26-5.56) por 1000 pacientes/año; y una incidencia de mortalidad por TNDS de 1.57 (IC 95%: 1.02-2.42) por 1000 personas/año.

En cuanto a la etiopatogenia, el origen es multifactorial. Una carga viral indetectable y una cifra de linfocitos CD4+ superiores a 500/mm³ son factores que protegen ante los TDS. Paradójicamente, el aumento de TNDS podría estar relacionado a una mayor supervivencia como consecuencia del TARGA, ya que, ha aumentado el envejecimiento de la población con una mayor esperanza de vida, pero no se restaura completamente la función inmunitaria. Todo esto condicionaría, en muchos casos, mayor exposición a carcinógenos ambientales (tabaco, alcohol, luz ultravioleta, otras drogas), elevada posibilidad de sobreinfección por virus oncogénicos, entre ellos destacan el virus del Papiloma Humano (VPH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de Epstein-Barr (VEB), herpes virus humano tipo 8 (HVH-8), por otra parte, aumento del riesgo de aparición de mutaciones genéticas en pacientes con historia familiar de cáncer. Además, la infección por VIH, crea un estímulo persistente de los linfocitos B, por lo que altera la inmunidad antitumoral, facilitando la expresión de genes oncogénicos y permite la sobreinfección por virus con capacidad oncogénica. El VPH tiene 2 subtipos de alto grado oncogénico, el 16 y el 18, que inducen transformación maligna en las células epiteliales y están relacionados con el desarrollo de carcinoma de cérvix, carcinoma anal, genital, cabeza y cuello. El VHB y VHC están involucrados en el desarrollo del hepatocarcinoma. El VEB se relaciona tanto con el LNH como con el LH asociado a VIH con una relación directa entre la agresividad del linfoma y la carga viral del VEB. Por otro lado, el HVH-8 es causante del sarcoma de Kaposi, linfomas primarios de cavidades y enfermedad de Castleman.

2. Objetivos

Los objetivos de este estudio consisten en describir las características clínicas de los pacientes infectados por VIH que han desarrollado cualquier tipo de tumor, incluyendo los benignos, en el periodo comprendido entre octubre de 2006 y abril de 2015 en el departamento de salud 22 de Torre Vieja, y analizar las diferencias entre los 2 grupos de neoplasias: TDS y TNDS.



3. Metodología del estudio:

a. Diseño

Se trata de un estudio descriptivo, de los pacientes infectados por VIH que desarrollaron cualquier tipo de neoplasia, incluyendo benignas, desde la apertura del hospital de Torrevieja.



b. Sujetos

Desde la apertura del hospital de Torrevieja en octubre de 2006, nuestro departamento cubre la asistencia sanitaria de una población aproximada de 170.000 habitantes, que en temporada veraniega superan los 600.000. El 55% de la población empadronada en el área es extranjera. En cuanto al promedio de población por edades; el 26% supera los 65 años.

El método de selección se basó en la revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes reconocidos por la unidad de codificación de nuestro hospital con el diagnóstico de infección por VIH. En total eran 388 pacientes infectados por VIH, los cuales, cincuenta tenían diagnóstico de neoplasia, incluyendo las de carácter benigno. De este número se excluyeron aquellos pacientes que ya estaban diagnosticados de neoplasia en su hospital de procedencia, y también los que no tuvieron seguimiento por la unidad de enfermedades infecciosas de nuestro centro.

-Criterios de inclusión: pacientes infectados por VIH con diagnóstico histopatológico de cualquier tipo de neoplasia, sólida, hematológica, incluyendo también las de carácter benigno en el hospital de Torrevieja, desde la apertura en octubre de 2006 hasta abril de 2015.

-Criterios de exclusión: pacientes infectados por VIH ya diagnosticados de neoplasia en su área de origen. No haber tenido diagnóstico mediante estudio anatómo-patológico. Pacientes que no tuvieron seguimiento posterior al diagnóstico de neoplasia en nuestra área.

Aplicando los criterios anteriores, se excluyeron 14 pacientes, de los cuales, cuatro pacientes no estaban diagnosticados por cualquier tipo de neoplasia. Una paciente diagnosticada a los 44 años de CIN grado II que estaba en seguimiento en otra área.

Varón diagnosticado a los 42 años de pólipo hiperplásico de colon transversal, en seguimiento en hospital de otra área; al igual que, un varón diagnosticado a los 55 años de carcinoma de laringe, y otro varón diagnosticado a los 57 años de cáncer renal en seguimiento en otro centro. Varón diagnosticado a los 65 años de

probable meningioma atípico temporal izquierdo sin confirmación histológica. Paciente varón que fue diagnosticado a los 48 años de pólipos en colon, en seguimiento en otro centro. Mujer diagnosticada a los 30 años de cistoadenomamucinoside ovario izquierdo en su hospital de referencia. Varón diagnosticado a los 45 años de hepatocarcinoma en su hospital de referencia. Varón coinfectado con VHC, diagnosticado a los 48 años de leucemia linfática crónica en su hospital de referencia. Varón de 52 años diagnosticado de linfoma de Burkitt con traslado a un hospital de referencia para tratamiento urgente por parte de hematología, no ha realizado seguimiento en nuestro hospital.

Finalmente, fueron incluidos en el estudio 36 pacientes.



c. Variables a estudio

Se recogieron los siguientes datos.

Datos epidemiológicos:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.
- Fecha de última revisión.
- Fecha de defunción.
- Hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, EPOC, arritmia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis.
- Tabaquismo, enolismo, usuario de drogas vía parenteral.
- Presencia de HVH-8 en estudio anatómo-patológico.
- Evidencia de VPH en citología y biopsia.
- Infección por VHB, VHC.

Datos relacionados con la infección por VIH:

- Fecha de diagnóstico de la infección por VIH.
- Fecha de primer contacto con la unidad de enfermedades infecciosas.
- Fecha de comienzo del TAR.
- Fecha de última visita a la unidad de enfermedades infecciosas.
- Tipo de contagio: sexual homosexual, sexual heterosexual, usuario de drogas por vía parenteral.
- Estadio VIH al diagnóstico de neoplasia.
- Eventos oportunistas.
- Linfocitos CD4 al diagnóstico de VIH.
- Linfocitos CD4 al diagnóstico de neoplasia.
- Carga viral al diagnóstico de VIH.
- Carga viral al diagnóstico de neoplasia.
- Cociente CD4/CD8 al diagnóstico de VIH.
- Cociente CD4/CD8 al diagnóstico de neoplasia.
- Nadir CD4 desde diagnóstico de VIH hasta diagnóstico de neoplasia.

- Empleo de TARGA.

Datos relacionados con el tumor:

- Fecha de diagnóstico del tumor.
- Tipo de tumor.
- Estadío al diagnóstico.
- Tratamiento.

Los códigos CIE-9 que se han utilizado para la búsqueda han sido:

- 042: Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana
- V08: Estado de infección por virus de inmunodeficiencia humana asintomático

Para los tumores se han usado los siguientes códigos:

- Códigos 140-195: Neoplasias malignas primarias, confirmadas histológicamente o no, de localizaciones específicas, salvo las de tejidos hematopoyéticos y linfáticos.
- Códigos 196-198: Neoplasias malignas secundarias o metastásicas, confirmadas histológicamente o no, de localizaciones específicas.
- Código 199: Neoplasias malignas, sin especificar su localización.
- Códigos 200-208: Neoplasias malignas, primarias confirmadas histológicamente o no primarias, de los tejidos linfáticos y hematopoyéticos.
- Código 209: Tumores neuroendocrinos.
- Códigos 210-229: Neoplasias benignas.
- Códigos 230-234: Carcinoma “in situ”.
- Códigos 235-238: Neoplasias de evolución incierta.
- Código 239: Neoplasias de naturaleza no especificada.

Las neoplasias se dividieron en benignas y malignas. De entre las benignas forman parte principalmente, los pólipos colorrectales y vesicales. Las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN) están incluidas dentro de las lesiones benignas, salvo aquellas CIN que desarrollaron tumor maligno. Los tumores malignos se clasificaron en dos grupos: TDS y TNDS. El primer grupo consistían en sarcoma

de Kaposi, Linfoma No Hodgkin, y cáncer de cuello de útero. El resto de tumores se incluyeron en el grupo de TNDS.

d. Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos recogidos se realizó mediante el programa SPSS versión 21. Se calculó la media, desviación típica para las variables cuantitativas, para las que no seguían distribución normal se resumió en mediana y rangointercuartílico. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes.

Se compararon las variables descritas entre los grupos TDS y TNDS. La asociación entre las variables cualitativas se evaluó mediante el test ji al cuadrado. La asociación entre variables cuantitativas y cualitativas fue mediante el test de Mann-Whitney según correspondiese. En todos los casos se consideraron que los resultados fueron estadísticamente significativos cuando $p < 0.05$.



e. **Dificultades y limitaciones**

Dada la población de nuestra área, algunos de los pacientes infectados por VIH de nuestro estudio ya estaban diagnosticados previamente en su área de origen, y muchos de ellos habían recibido TAR previo, con el problema de no disponer de las historias clínicas previas para averiguar exactamente la fecha de diagnóstico de la infección por VIH, y del TAR recibido previamente. Además, tenemos presente una importante limitación, es un estudio descriptivo con escaso tamaño muestral; cuando se plantearon los objetivos se esperaba haber encontrado un número mayor de casos.



4. Resultados

Se identificaron 36 pacientes infectados por VIH con diagnóstico de neoplasia, incluyendo las benignas. La mayoría eran mujeres (58.3%), y la edad media al diagnóstico del tumor fue de 52 ± 11 años. Respecto a las conductas riesgo, dieciocho pacientes (50%) se contagiaron mediante relaciones heterosexuales, trece pacientes (36.1%) eran UDVP, y cinco pacientes mediante relaciones homosexuales (13.9%). Veintiséis pacientes (72.2%) eran fumadores activos o exfumadores. Doce pacientes (33.3%) tenían hábito enólico importante como antecedente. El 50% de pacientes tuvieron eventos categoría C oportunistas previamente al diagnóstico de neoplasia. Además el 50% de pacientes estaban co-infectados por el VHC. Trece pacientes (36.1%) se observó VPH mediante estudio citológico; ocho pacientes (22.2%) infectados por el VHB. Dieciséis pacientes (69.6%) tenían carga viral indetectable al diagnóstico. El recuento de linfocitos CD4 fue inferior a 200 cel/mm³ en 5 pacientes (13.9%). Treinta y un pacientes (86.1%) estaban recibiendo tratamiento antirretroviral previamente al diagnóstico del tumor. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de VIH hasta el diagnóstico de neoplasia fue de 13 años (rango 5-21).

Doce pacientes tenían neoplasia benigna. Habían 7 mujeres (58.3%); la edad media al diagnóstico era de 55 ± 11 años. Cinco pacientes (41.7%) habían contraído VIH mediante relaciones heterosexuales, cuatro pacientes (33.3%) por drogas vía parenteral, y el resto por relaciones homosexuales. Nueve pacientes (75%) con antecedente de tabaquismo, y 4 pacientes (33.3%) con hábito enólico previo. Seis pacientes (50%) estaban coinfectados por el VHC, cuatro pacientes (33.3%) por el VHB, tres pacientes (25%) en los que se evidenció VPH en estudio histológico. El 25% habían tenido eventos oportunistas previamente. Tres pacientes (25%), tenían al momento del diagnóstico de la neoplasia benigna una cifra de linfocitos CD4 menor a 200 cel/mm³; y 10 pacientes (83.3%) con carga viral indetectable. Todos los pacientes recibieron TARGA previo al diagnóstico del tumor. El tiempo desde el

diagnóstico de VIH hasta el diagnóstico de la neoplasia benigna era una mediana de 13 años.

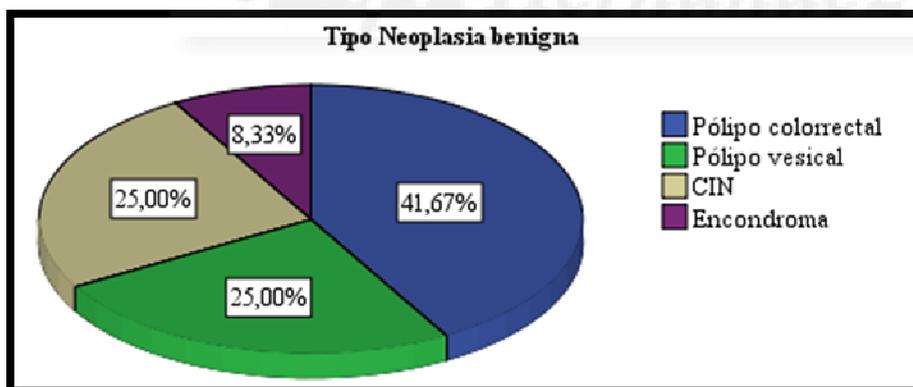
De entre todos los pacientes, veintisiete (75%) tenían neoplasia maligna. La mayoría son mujeres (59.3%) con una media de edad al diagnóstico de neoplasia de 52.5 ± 11.7 años. Catorce pacientes (51.9%) infectados por VIH mediante relaciones heterosexuales, nueve pacientes (33.3%) mediante uso de drogas por vía parenteral, y el resto por relaciones homosexuales. El 70.4% tenían antecedente de tabaquismo, y el 29.6% con hábito enólico. Trece pacientes (48.1%) estaban infectados por VHC, cinco pacientes (18.5%) con VHB; en doce pacientes (44.4%) se objetivó mediante estudio anatómico-patológico VPH. En un paciente afecto por sarcoma de Kaposi se observó positividad a HVH-8 en el estudio histopatológico. El 55.6% tuvo eventos oportunistas previamente al diagnóstico de neoplasia. Tres pacientes (11.1%) tenían linfocitos CD4 menor de 200 cel/mm³ al diagnóstico del tumor; y dieciséis pacientes (69.6%) tenían carga viral indetectable. El 84.6% recibió TARGA previo. Desde la detección de VIH hasta el diagnóstico de tumor maligno hubo una mediana de 13 años.

	Todos (n=36)	N. Benigna (n=12)	N. Maligna (n=27)
Edad al diagnóstico de tumor, años	52 ± 11*	55 ± 11*	52.5 ± 11.7*
Sexo			
- Varón	15 (41.7%)	5 (41.7%)	11 (40.7%)
- Mujer	21 (58.3%)	7 (58.3%)	16 (59.3%)
Contacto			
- UDVP	5 (13.9%)	4 (33.3%)	9 (33.3%)
- Homosexual	18 (50%)	3 (25%)	4 (14.8%)
- Heterosexual	13 (36.1%)	5 (41.7%)	14 (51.9%)
Tabaquismo	26 (72.2%)	9 (75%)	19 (70.4%)
Alcohol	12 (33.3%)	4 (33.3%)	8 (29.6%)
VHB	8 (22.2%)	4 (33.3%)	5 (18.5%)
VHC	18 (50%)	6 (50%)	13 (48.1%)
VPH (citología, biopsia cérvix)	15 (41.7%)	3 (25%)	12 (44.4%)
HPH-8 (biopsia)	1 (2.8%)	0	1 (3.7%)
Eventos oportunistas	18 (50%)	3 (25%)	15 (55.6%)

Linfocito CD4 al diagnóstico tumor			
<200 células/mm ³	5 (13.9%)	3 (25%)	3 (11.1%)
<100 células/mm ³	3 (8.3%)	0	3 (11.1%)
Carga viral indetectable al diagnóstico del tumor	16 (69.6%)	10 (83.3%)	16 (69.6%)
TARGA previo	31 (86.1%)	12 (100%)	22 (84.6%)
Tiempo desde el diagnóstico VIH hasta el diagnóstico del tumor, años	13 (5-21)**	13(26)**	13 (29)**

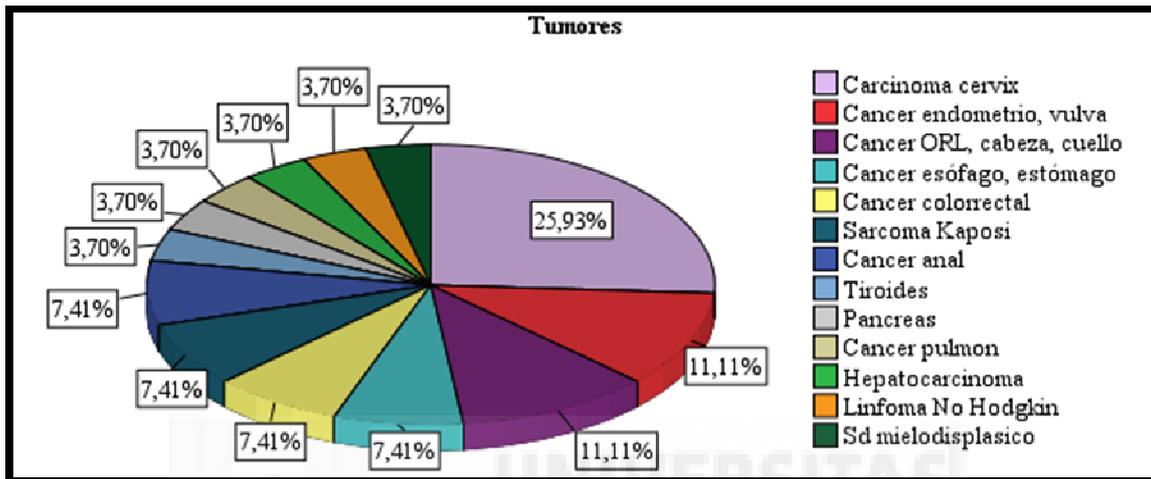
UDVP: usuario drogas vía parenteral; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VPH: virus papiloma humano; VEB: virus Epstein Barr; HVH-8: herpes virus humano 8; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; * Media y desviación típica; ** Mediana y rango intercuartílico.

La neoplasia benigna más frecuente era el pólipo colorrectal con 5 pacientes (41.7%), seguido de CIN con 3 pacientes (25%), pólipo vesical en 3 pacientes (25%), y encondroma con un paciente. Con respecto a los CIN, que no están incluidas en este grupo como neoplasias benignas, ya que, desarrollaron tumor maligno, observamos 7 pacientes que tuvieron carcinoma de cérvix uterino, así como, tres pacientes con cáncer de endometrio-vulva, carcinoma de laringe, y cáncer de tiroides con un paciente cada uno. Por lo que serían 15 pacientes que han tenido CIN en total, si añadimos todos los pacientes con CIN que han tenido tumor maligno.

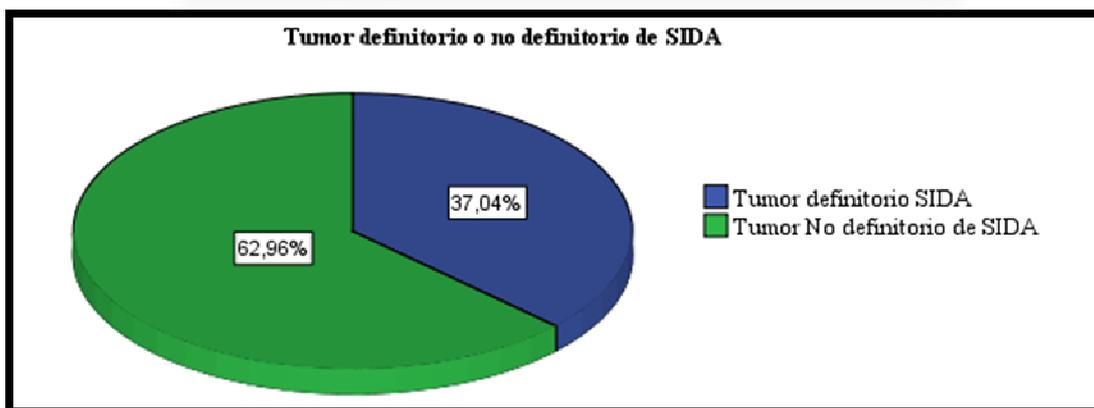


Destacar 3 pacientes con neoplasia benigna que desarrollaron tumor maligno. Entre ellos, varón con antecedente de pólipo vesical extirpado que fue diagnosticado a los 74 años de carcinoma de colon. Varón con antecedente de pólipo en colon resecado, que fue diagnosticado de hepatocarcinoma a los 67 años. Varón al que se extirpó un pólipo de colon que fue diagnosticado de carcinoma de cavidad bucal a los 66 años.

De las neoplasias malignas, la más frecuente es el carcinoma de cérvix en 7 pacientes (25.9%), seguido del área cabeza y cuello, genital (endometrio y vulva) con 3 pacientes cada uno (11.1%); a éstos, le siguen sarcoma de Kaposi, cáncer colorrectal, anal, digestivo alto (esófago y estómago) con 2 pacientes cada uno (7.4%), y en menor frecuencia, linfoma No Hodgkin, carcinoma anal, pulmón, hepatocarcinoma, tiroides, páncreas y síndrome mielodisplásico.

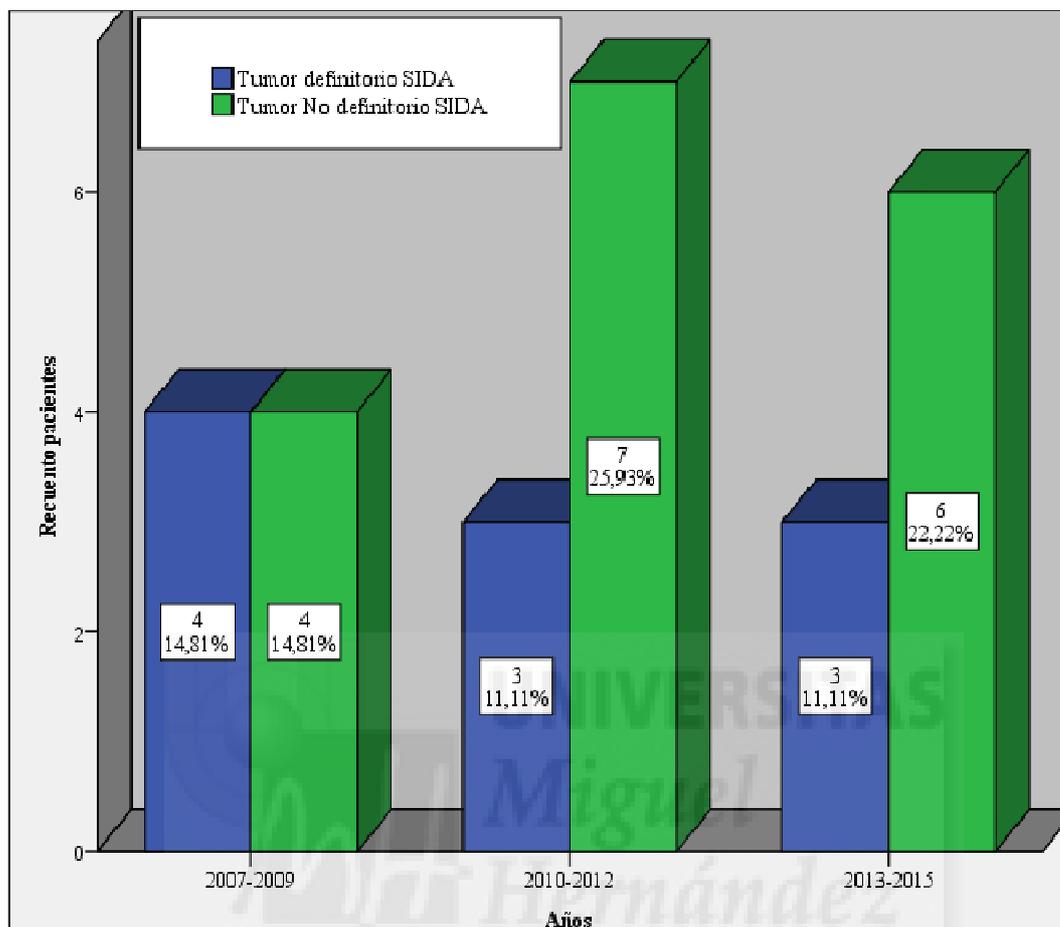


Al dividir los tumores en definitivos o no definitivos de SIDA, observamos que 17 pacientes (63%) tenían TNDS; 10 pacientes (37%) tuvieron TDS.



Al distribuir los tumores a lo largo del tiempo desde la apertura de nuestro hospital hasta la actualidad, podemos observar, que en el periodo 2007-2009 se diagnosticaron el mismo número de TDS que TNDS. En cambio, en los dos últimos periodos, que son los

más recientes, ha decrecido levemente el número de TDS, por el contrario, ha aumentado considerablemente los TNDS.



Con respecto a los TDS, el 80% eran mujeres, con una edad media al diagnóstico de neoplasia de 46 ± 12 años. El 70% de pacientes contrajo la infección por VIH mediante relaciones heterosexuales, el resto por drogas vía parenteral. Seis pacientes tenían antecedente de tabaquismo y también un evento oportunista previo al diagnóstico de cáncer. En el 70% de pacientes se objetivó VPH mediante citología de cérvix uterino. Hubo un paciente con biopsia de lesión cutánea positiva a HVH-8, afecto de sarcoma de Kaposi. El 40% estaban coinfectados por VHC. Un paciente era portador de VHB. Un paciente tenía cifra de linfocitos CD4 menor de 200 cel/mm³; aunque 3 pacientes (42.9%) tenían carga viral de VIH indetectable al momento del diagnóstico de neoplasia. Seis pacientes (62.7%) recibieron TARGA antes de la neoplasia. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de VIH hasta el desarrollo de cáncer fue de unos 10 años. A 7 pacientes, que fueron diagnosticadas de carcinoma de cérvix uterino, se les

realizó intervención quirúrgica; en ellas se observó en el estudio citológico y en biopsia de cérvix presencia de VPH. Además, todas las pacientes con carcinoma de cérvix habían tenido CIN previo (no se incluyeron en tumores benignos). Del grupo de TDS, fallecieron 2 pacientes, ambos con sarcoma de Kaposi; uno de ellos varón de 73 años que falleció durante el ingreso en el que se diagnosticó de infección por VIH y sarcoma de Kaposi, seis meses antes fue diagnosticado de carcinoma epidermoide cutáneo no infiltrante; el otro paciente, mujer de 52 años que falleció a los 37 días de diagnóstico de la neoplasia.

En el grupo TNDS, nueve pacientes (52.9%) eran varones, con una edad media al diagnóstico de neoplasia de 56 ± 10 años. Siete pacientes (41.2%) contrajeron la infección por VIH mediante relaciones heterosexuales, seis pacientes (35.3%) por uso de drogas por vía parenteral, y el resto mediante relaciones homosexuales. Trece pacientes (76.5%) eran fumadores activos o habían fumado previamente; cuatro pacientes (23.5%) reconocieron enolismo. Nueve pacientes (52.9%) tuvieron evento oportunista previo al diagnóstico de cáncer. Nueve pacientes (52.9%) tenían co-infección por VHC, cuatro pacientes (23.5%) por VHB. En 6 pacientes (35.3%) se objetivó de manera histológica signos de VPH en muestra de cérvix uterino, tres de ellas con carcinoma de endometrio-vulva, otros dos con carcinoma de cavidad orofaríngea, y una paciente con cáncer de tiroides; dentro de éstos, las 3 pacientes con neoplasia de vulva-endometrio, una paciente con carcinoma laríngeo y otra con cáncer de tiroides tenían CIN previo al diagnóstico del tumor. Dos pacientes (11.8%) tenían cifra de linfocitos CD4 menor de 200 cel/mm³; y 13 pacientes (81.3%) tenían carga viral de VIH indetectable al momento del diagnóstico de neoplasia. Dieciséis pacientes (94.1%) recibieron TARGA antes de la neoplasia. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de VIH hasta el desarrollo de cáncer fue de unos 13 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, factor de transmisión de VIH, infecciones oportunistas previas, tabaquismo, alcohol, cifra de CD4, carga viral, ni TARGA previo al diagnóstico del tumor. Por el contrario, la edad al diagnóstico de neoplasia difiere entre los pacientes con TDS en la que la media era de 46 ± 12 años, frente a los pacientes con TNDS con una media de 56 ± 10 años ($p 0.041$).

	TDS (n=10)	TNDS (n=17)	p
Edad al diagnóstico de tumor, años	46 ± 12*	56 ± 10*	0.041
Sexo			0.093
- Varón	2 (20%)	9 (52.9%)	
- Mujer	8 (80%)	8 (47.1%)	
Contacto			0.181
- UDVP	3 (30%)	6 (35.3%)	
- Homosexual	0	4 (23.5%)	
- Heterosexual	7 (70%)	7 (41.2%)	
Tabaquismo	6 (60%)	13 (76.5%)	0.365
Alcohol	4 (40%)	4 (23.5%)	0.272
Eventos oportunistas	6 (60%)	9 (52.9%)	-
VHB	1 (10%)	4 (23.5%)	-
VHC	4 (40%)	9 (52.9%)	
VPH (citología, biopsia cérvix)	7 (70%)	6 (35.3%)	
HPH-8 (biopsia)	1 (10%)	0	
Linfocito CD4 al diagnóstico tumor <200 células/mm3	1 (10%)	2 (11.8%)	0.556
Carga viral indetectable al diagnóstico del tumor	3 (42.9%)	13 (81.3%)	0.119
TARGA previo	6 (66.7%)	16 (94.1%)	0.065
Tiempo desde el diagnóstico VIH hasta el diagnóstico del tumor, años	10 (29)**	13 (27)**	0.558
Tratamiento del tumor			-
- QT	0	2 (11.8%)	
- RT ± QT	1 (10%)	0	
- Cirugía ± QT/RT	7 (70%)	10 (58.8%)	
- Paliativo	2 (20%)	5 (29.4%)	
Defunciones	2 (20%)	8 (47.1%)	-
UDVP: usuario drogas vía parenteral; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VPH: virus papiloma humano; VEB: virus Epstein Barr; HVH-8: herpes virus humano 8; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.			
* Media y desviación típica			
** Mediana y rango intercuartílico.			

Al momento de finalizar el estudio hubieron 8 defunciones (47.1%). Dos de estos pacientes, con neoplasia de esófago avanzada, varón de 55 años que sobrevivió 51 días y se diagnosticó a los 14 años de infección por VIH, y una mujer de 50 años que falleció durante el ingreso en el que se diagnosticó de la neoplasia y la infección por VIH. Además, un varón de 64 años que desarrolló cáncer colorrectal, estadio avanzado al diagnóstico, a los 12 años de infección por VIH, el cual sobrevivió 1286 días. Cáncer de páncreas en varón de 68 años, diagnosticado de la neoplasia a los 14 años de la infección por VIH, sobrevivió 129 días. Cáncer del área ORL en mujer de 48 años, diagnosticada a los 13 años de infección VIH, la cual, falleció a los 1540 días. Cáncer de vulva, endometrio en mujer de 44 años diagnosticada a los 25 años de infección por VIH, falleció a los 715 días. Cáncer de pulmón en varón de 52 años que se diagnosticó a los 14 años de infección VIH, falleció a los 122 días. Síndrome mielodisplásico en mujer de 73 años diagnosticada durante el mismo ingreso de infección VIH en el que falleció a los 4 días.



5. Discusión, consideraciones finales

En los últimos años, al aumentar la supervivencia gracias al TARGA, han cobrado protagonismo otras enfermedades, sobre todo las de tipo tumoral. Además, en estudios previos se ha observado que la mayoría de neoplasias en pacientes infectados por VIH están relacionadas con infecciones virales, teniendo en cuenta que el VIH no es un virus oncogénico. Los TNDS más frecuentes son los relacionados con la infección por VPH (carcinoma anal, genital, cabeza y cuello), el carcinoma de pulmón, hepatocarcinoma y el linfoma Hodgkin.

En este estudio se han descrito las características de 36 pacientes infectados por VIH que han desarrollado cualquier tipo de tumor, incluyendo los de origen benigno, durante 8 años aproximadamente. Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, y dado el pequeño tamaño muestral, los tumores malignos que se observaron en nuestra población de 27 pacientes, con mayor frecuencia son el carcinoma de cérvix uterino con 7 pacientes, seguido del cáncer de endometrio-vulva, además del área ORL, cabeza y cuello con 3 pacientes cada uno. Dentro de estos, se evidenció VPH mediante citología o biopsia de cérvix uterino, salvo en un varón con carcinoma lingual en el que no se realizó determinación serológica de VPH. No se encontraron pruebas objetivas de VPH en los 2 pacientes afectados de cáncer anal. Debemos destacar las lesiones intraepiteliales cervicales (CIN), que también están relacionadas con el VPH, son precursoras del carcinoma de cérvix, sobre todo en los pacientes VIH en comparación con la población general. Con esto, nos hace reflexionar que es importante la realización de screening de VPH en los pacientes infectados por VIH, sobre todo con relaciones homosexuales, ya que es evidente la relación del VPH con el desarrollo de tumores de otra localización, además del cérvix uterino.

El 50% de la población está coinfectada con VHC, y el 22.2% por VHB; sólo se encontró un paciente afecto de hepatocarcinoma, el cual, se realizó

quimioembolización y radiofrecuencia. Debemos recordar la importancia de prevenir el hepatocarcinoma en la población VIH coinfectada, mediante el tratamiento de las hepatitis víricas.

Observamos en nuestra población el predominio de pacientes con TNDS con 17 pacientes frente a los 10 pacientes con TDS. Como se describe en estudios recientes, en nuestra área también se observa, a lo largo de los últimos años ha decrecido la incidencia de TDS con respecto a los TNDS en los que se ha visto un aumento considerable dada la mejoría de la supervivencia con la introducción del TARGA. La media de edad al diagnóstico de neoplasia en pacientes con TDS es de 46 ± 12 años, frente a los pacientes con TNDS, en la que la media es de 56 ± 10 años ($p = 0.041$); por lo que, podemos decir que la aparición de los TNDS es más tardía que los TDS. Aunque el resto de variables no hayan sido estadísticamente significativas, podemos decir en nuestra muestra, al menos el 81.3% de los pacientes con TNDS tenían una carga viral indetectable al momento del diagnóstico del tumor, en comparación con el 42.9% de los pacientes con TDS. Y el 94.1% del grupo de pacientes con TNDS estaba en tratamiento antirretroviral previamente al diagnóstico del tumor, en contraste con el 66.7% de los pacientes con TDS.

Con respecto a los segundos tumores, objetivamos un paciente de 73 años con carcinoma epidermoide de piel no infiltrante reseca, el cual, se diagnosticó a los 6 meses de sarcoma de Kaposi mediante excisión de otra lesión cutánea; por otra parte, una paciente con carcinoma de cérvix extendido diagnosticado en 2002 con 42 años, la cual se realizó histerectomía, linfadenectomía, hemivulvectomía con quimioterapia y radioterapia desarrolló cáncer de laringe a los 10 años. Mujer diagnosticada a los 52 años de carcinoma escamoso de laringe, por lo que se realizó laringuectomía total, a los 9 meses desarrolló carcinoma escamoso de vulva. Nos hace reflexionar, en este tipo de pacientes, la quimioterapia conlleva un riesgo de inmunodepresión, lo que puede influir en el desarrollo de segundas neoplasias.

Dadas las condiciones del estudio y el escaso tamaño muestral, no se ha podido evaluar en el análisis estadístico la supervivencia.

Como conclusión, en esta serie de pacientes, se constata, un aumento preocupante de la incidencia de los TNDS independientemente del adecuado control virológico, en la que se debe tener en cuenta la coinfección por virus oncogénicos y la

inmunodepresión causada por el VIH o por otros factores como los agentes quimioterápicos.

6. Plan de trabajo

Fecha límite de recogida de datos y revisión de bibliografía: hasta el 15/4/2015

Análisis de datos: 16/4/2015 hasta 30/06/2015

Interpretación de resultados, redacción del trabajo: a partir del 01/07/2015

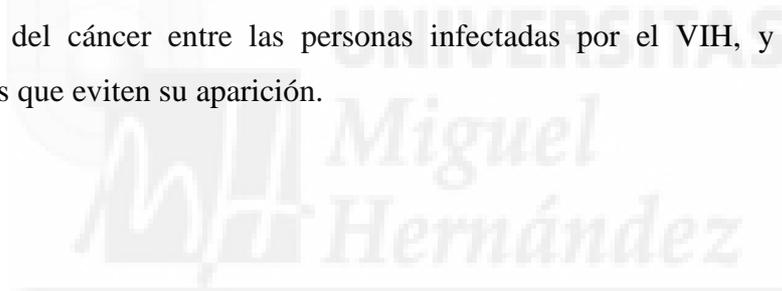


7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados

Se ha incluido en este estudio los tumores benignos, que en la actualidad no hay información relevante.

En el futuro, sería útil incorporar datos del resto de la cohorte de pacientes sin desarrollo de tumores para poder estudiar factores predictores de aparición de tumores, así como cálculo de tasas de incidencia de las distintas neoplasias.

Con todo esto, es necesario identificar los sujetos susceptibles de padecer un TNDS para realizar una efectiva prevención, así como, detección temprana y un tratamiento adecuado del cáncer entre las personas infectadas por el VIH, y evaluación de estrategias que eviten su aparición.



8. **Bibliografía**

1. Valencia M.E. Tumores no defintorios de SIDA o el gigante dormido: actualización. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2013; 31(5):319-327.
2. Ramírez-Olivencia G, Valencia M.E, Martín L, Moreno V, González. Tumores en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 139 casos. *MedClin (Barc)*. 2009; 133(19):729-735.
3. Santos J, Valencia M.E, y Panel de Expertos de GeSIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de SIDA e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2014;32(8):515-522.
4. Meijide H, Mena A, Pernas M, Castro A, López S, Vázquez P, et al. Neoplasias en pacientes con infección por VIH. Estudio descriptivo de 129 casos en el periodo 1993-2010. *Rev Chilena Infectol* 2013;30(2):156-161.
5. Santos J. Neoplasias y VIH en la tercera década de la epidemia. *MedClin (Barc)*. 2009;133(19):750-751.
6. Marcus J.L, Chao C, Leyden W.A, Xu L, Yu J, Horberg M.A, et al. Survival among HIV-Uninfected Individuals with Common Non-AIDS-Defining Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(8):1167-73.
7. Chen C.H, Chung C.Y, Wang L.H, Lin C, Lin H.L, Lin H.C. Risk of cancer among HIV-infected patients from a population-based nested case-control study: implications for cancer prevention. *BMC Cancer*. 2015 Mar;15:133.
8. 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.
9. Robbins H.A, Pfeiffer R.M, Shiels M.S, Li J, Hall H.I, Engels E.A. Excess Cancers Among HIV-Infected People in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Feb 6; 107(4).
10. Patel P, Armon C, Chmiel J.S, Brooks J.T, Buchacz K, Wood K, et al. Factors Associated With Cancer Incidence and All-Cause Mortality After Diagnosis

- Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons During the Combination Antiretroviral Therapy Era. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1).
11. Shiels M.S, Copeland G, Goodman M.T, Harrell J, Lynch C.F, Pawlish K, et al. Cancer Stage at Diagnosis in Patients Infected With the Human Immunodeficiency Virus and Transplant Recipients. *Cancer*. 2015 Jun 15; 121(12):2063-71.
 12. Spagnuolo V, Galli L, Salpietro S, Gianotti N, Guffanti M, Cossarini F, et al. Ten-year survival among HIV-1-infected subjects with AIDS or non-AIDS-defining malignancies. *Int. J. Cancer*. 2012 Jun 15; 130(12):2990-6.
 13. Zoufaly A, Cozzi-Lepri A, Reekie J, Kirk O, Lundgren J, Reiss P, et al. Immunovirological Discordance and the risk of Non-AIDS and AIDS Events in a Large Observational Cohort of HIV-Patients in Europe. *PLoS One*. 2014 Jan 31;9(1):e87160.
 14. Little R.F, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. *Hematology*. 12/2013; 2013(1):382-8.
 15. Nguyen M.L, Farrell K.J, Gunthel C.J. Non-AIDS-Defining Malignancies in Patients with HIV in the HAART Era. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Jan; 12(1):46-55.
 16. Kesselring A, Gras L, Smit C, Twillert G.V, Verbon A, de Wolf F, 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 Jun 15;52(12):1458-65.
 17. Shiels M.S, Cole S.R, Kirk G.D, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 December; 52(5):611-622.
 18. Silverberg M.J, Chao C, Leyden W.A, Xu L, Tang B, Horberg M.A, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009 November 13; 23(17):23337-2345.
 19. Yannam G.R, Gutti T, Poluektova L.Y. IL-23 in infections, Inflammation, Autoimmunity and Cancer: Possible Role in HIV-1 and AIDS. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012 March; 7(1):95-112.
 20. Engels E.A, Biggar R.J, Hall H.I, Cross H, Crutchfield A, Finch J.L, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int. J. Cancer* 2008;123, 187-194.