



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD

INTERNACIONAL

CURSO: 2014-2015

**INCIDENCIA DE TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA (TNDS) EN
PACIENTES CON INFECCION POR VIH, ANTES Y DESPUES DE LA ERA
TARGA, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO y POLITÉCNICO LA FE DE
VALENCIA**

Autora: Ángela P. Rodríguez

Tutores-directores: Dra. Marta Montero Alonso

Dr. Miguel Salavert Lletí

Sant Joan d'Alacant, 24 de agosto de 2015.

ÍNDICE

Abreviaturas	4-5
Resumen	6-7
Objetivos	6
Pacientes y método	7
Hipótesis	8
Antecedentes y justificación	9-19
Patogénesis y factores de riesgo para el desarrollo de TNDS	11-12
Papel del TARGA	12-13
TNDS asociados a infecciones virales más frecuentes	14-17
Cáncer de canal anal (CCA)	14
Linfoma de Hodgkin (LH)	14-15
Carcinoma hepatocelular (CHC)	15-16
Cánceres de cabeza y cuello	17
TNDS no asociado a infecciones virales	17
Cáncer de Pulmón (CP)	17-19

Referencias Bibliográficas	20-23
Metodología	24-28
Aspectos éticos	29
Plan de trabajo	30
Cronograma	30
Interés y relevancia del proyecto de investigación	31



Abreviaturas

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CCA: Cáncer de canal anal

CDC: Center for Disease Control and Prevention

CHC: Carcinoma hepatocelular

CP: Cáncer de pulmón

CV: Carga viral

ECV: Evento cerebrovascular

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ENOS: Eventos no sida

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GeSida: Grupo Español de Estudio del Sida

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres

IO: Infecciones oportunistas

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma no Hodgkin

NNRTIs: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleótido

RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors

RIS: Red nacional de Investigación sobre Sida

RVS: respuesta viral sostenida

SK: Sarcoma de Kaposi

TAR: Tratamiento antirretroviral

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TDS: Tumores definitivos de sida

TNDS: Tumores no definitivos de sida

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral

UEI: Unidad de Enfermedades Infecciosas

VEB: Virus de Epstein-Barr

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VPH: Virus del papiloma humano

RESUMEN

Objetivos:

Objetivo General:

Determinar la incidencia de tumores no defintorios de SIDA (TNDS) en pacientes con infección por VIH, antes y después de la era TARGA (Tratamiento antirretroviral de gran actividad), en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Objetivos Específicos:

- 1) Establecer la incidencia de TNDS en una cohorte de pacientes infectados por VIH antes de la utilización del TARGA y después de la generalización de su uso.
- 2) Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de TNDS, evaluando el impacto que tienen la edad, el género, la raza y el grupo de riesgo en el desarrollo de TNDS, antes y después de la aparición y generalización del TARGA.
- 3) Establecer la relación existente entre la aparición de TNDS con aspectos propios de la infección por VIH: Situación inmuno-virológica, nadir de CD4+, carga viral (CV) de VIH más elevada, cifra de CD4+ en momento del diagnóstico, tiempo de CV de VIH indetectable, co-infecciones e historia de infecciones oportunistas.
- 4) Analizar la evolución del TARGA en relación a tipo de fármacos utilizados y posible toxicidad asociada a interacciones con la quimioterapia, su impacto en la respuesta a la misma y mortalidad asociada.

Pacientes y método:

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se incluyen los pacientes mayores de 18 años, infectados por el VIH, tratados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia desde 1982 a 2013, agrupándolos en función de cuando presentaron el TNDS antes o después de la era TARGA.



HIPÓTESIS

La incidencia de TNDS en pacientes infectados por el VIH ha ido aumentando, a pesar del tratamiento antirretroviral (TAR), por lo que cabe suponer entonces que factores diferentes al tratamiento, como el estilo de vida, los hábitos tóxicos, el bajo nivel sociocultural, la infección por virus oncogénicos, el avanzado estado de inmunosupresión, y las coinfecciones juegan un papel determinante en la predisposición y por ende al aumento de la incidencia de TNDS.



ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION

Las neoplasias malignas son actualmente, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas infectadas por el VIH y según la cohorte Suiza, representan la primera causa de mortalidad por encima de los eventos no Sida (ENOS) [1].

En 1982, los CDC ampliaron la definición de caso de SIDA para incluir a las personas infectadas por el VIH con diagnóstico de sarcoma de Kaposi (SK) y linfoma primario del sistema nervioso central. El cáncer cervical invasivo y las formas intermedia y de alto grado de linfoma no Hodgkin (LNH) que incluyen el linfoma de Burkitt, y linfomas difusos de células B se añadieron a la lista poco después [2,3]. Todos éstos tumores son indicadores de inmunodeficiencia celular, están relacionados con infecciones virales y son los tumores llamados oportunistas o tumores definatorios de sida (TDS)

En 1996, tras la introducción y la generalización del TARGA, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH han mejorado de forma notable, con una marcada reducción de la morbi-mortalidad y una disminución muy importante de las infecciones oportunistas (IO) y de los TDS. Como consecuencia de esto se ha producido un aumento en la media de edad de la población infectada por el VIH. Y de ahí la aparición de enfermedades que se van desarrollando en relación con la edad y el envejecimiento [3,4,5].

De forma paulatina y creciente a partir de la introducción del TARGA, se han diagnosticado tumores que no siempre son indicativos de inmunodeficiencia y no están relacionados con infecciones virales. Estas neoplasias se comportan de forma más agresiva por la coexistencia de la infección por VIH o tienen una incidencia más elevada en estos pacientes respecto a los no infectados. Este tipo de neoplasias son los llamados Tumores no definatorios de sida (TNDS), los cuales constituyen un número importante de neoplasias y se encuentran en aumento, pueden aparecer en edades más tempranas que en la población general y su presentación suele ser atípica, con grandes masas tumorales o estados muy

avanzados en el momento del diagnóstico [5]. Su progresión es rápida, con alta tasa de recidivas y difícil manejo terapéutico, lo que condiciona un peor pronóstico [2].

Según datos del Grupo Español de Estudio del Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), en la actualidad en nuestro medio puede diagnosticarse un cáncer en el 25-40% de los pacientes infectados por el VIH. Mientras que en las épocas previas al TARGA sólo el 10% de las muertes eran de origen tumoral, ahora alcanzan hasta 30%, llegando hasta tasas entre 1,1 y 1,8 por 1.000 pacientes/año de seguimiento.

La incidencia de TNDS según EuroSIDA entre 1994-2007 fue de 4,3 por 1000 personas años de seguimiento [4] y según GeSIDA, la incidencia de los TNDS ha ido aumentando en los últimos años oscilando entre el 4,3-14,9 por mil personas año.

En la cohorte Suiza, durante los años 2005-2009, fueron la primera causa de muerte (19%) por delante de los eventos sida [1]. En la cohorte RIS fueron la principal causa de muerte de los eventos no definitorios de sida, con una incidencia de 1,57 (IC 95%: 1,02-2,42) por 1000 personas año [6]. Esta elevada cifra de mortalidad, es encontrada incluso tras la generalización del TARGA [5].

Rubistein et al. [7] describen que en Estados Unidos, en la era pre-TARGA, los TNDS representaban aproximadamente entre el 8-38% de todos los tumores malignos en pacientes infectados por el VIH, en la era post- TARGA éste número aumentó hasta un 50-58% [7].

Los TNDS más frecuentes son los relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente el cáncer del canal anal (CCA), y le siguen el cáncer de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el linfoma de Hodgkin (LH) [2,3,4].

En el estudio prospectivo multicéntrico de Patel et al. [8], publicado en 2008, en el cual compararon una cohorte de más de 60.000 pacientes con infección por el VIH con los datos de la población general desde 1997 hasta 2003, observaron una incidencia más alta de CCA, CHC, CP, melanoma, carcinoma de orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal,

carcinoma renal y LH entre los pacientes infectados por el VIH con respecto a la población general, y encontraron una clara disminución de los LNH y el SK desde la época pre-TARGA a la actual.

De igual modo, en el meta-análisis de Shiels et al. [9], existe un aumento significativo de los tumores relacionados con agentes infecciosos (CCA, carcinoma de nasofaringe, CHC y LH) y con el tabaco (CP, riñón, laringe y estómago), en las personas con infección por el VIH a pesar del TARGA [9].

Otros tipos de tumores asociados a una mayor mortalidad en los pacientes con infección por el VIH son los de cavidad oral y nasofaringe, de tubo digestivo y páncreas, de piel, de mama, de pene, de próstata, sarcomas, mielomas y tumores cerebrales [4,10,11].

Patogénesis y factores de riesgo para el desarrollo de TNDS

La patogénesis del desarrollo de TNDS es multifactorial, dado que el VIH por sí solo no tiene efecto oncogénico directo [7]. Sabemos que el gen *Tat* del VIH está implicado en la inhibición de la apoptosis y de genes supresores como *p53* alterando la regulación del ciclo celular [3]. Además el gen *Tat* puede activar proto-oncogenes como *c-myc* (asociado a la génesis de Linfoma de Burkitt, y de varios tumores sólidos) [3].

Con respecto al efecto del VIH, es la propia replicación del virus la que crea un estado pro-inflamatorio que promueve la expresión constante de citoquinas, inhibición de células T reguladoras, activación de células B y como consecuencia agotamiento del sistema inmune [3].

Uno de los factores determinantes y tal vez el más importante, es el envejecimiento de la población infectada por el VIH debido a la mayor esperanza de vida que ha supuesto la generalización del TARGA [3,5,9] y ello se encuentra relacionado con la aparición de neoplasias asociadas al envejecimiento [5,7].

Otros factores de riesgo implicados en diferentes estudios han sido: raza caucásica [7,11], eventos SIDA previos (como por ejemplo la neumonía recurrente asociada con estado inflamatorio crónico con efectos carcinogénicos a largo plazo en caso de CP) [15], tumores previos [4,16], recuento bajo de CD4+, exposición solar [3], e infección por virus oncogénicos [4,5,9,13,15].

Los pacientes con infección por el VIH tienen una prevalencia muy alta de co-infección por virus potencialmente oncogénicos como el virus del papiloma humano (VPH) [5,17], virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) [18,19,20] y virus de Epstein-Barr (VEB) [5,3].

Por otra parte, la inmunodeficiencia provocada por la infección por el VIH se considera en muchos estudios un factor patogénico o, al menos un factor asociado al desarrollo de muchos TNDS, tal como sucede en otros tipos de inmunodeficiencias como por ejemplo en pacientes trasplantados [22,23,24].

Papel del TARGA

En el estudio de Powles [25], publicado en 2009, se concluye que el incremento de los TNDS puede estar relacionado con el TARGA, en concreto con el desarrollo de LH en pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTIs), cuyos efectos son, directamente sobre el DNA celular y podrían teóricamente llevar a inestabilidad genómica y desencadenar en carcinogénesis.

Actualmente la evidencia demuestra el efecto protector del TARGA en el desarrollo de TDS, en los que el TAR es un factor protector para el desarrollo de estos tumores al mejorar la inmunodeficiencia [10,26,28,31] pero no en los TNDS, cuya incidencia va en aumento a pesar del TARGA [32]. Una explicación a éste hallazgo es que el desarrollo de TNDS puede ser influenciado con mayor fuerza por factores propios del huésped como predisposición genética y envejecimiento de la población infectada por el VIH [5,7] así

como por factores externos, como hábitos tóxicos, uso de drogas endovenosas [32], coinfecciones y estilo de vida [5,3,13].

En el estudio SMART [10], en el que observaron durante 16 meses un total de 5742 pacientes con infección por el VIH, dividieron esta población en dos grupos, uno que recibió TARGA hasta llegar a tener un recuento de CD4+ mayor de 350 células/mm³, entonces se suspendía y se reiniciaba si bajaban de 250 células/mm³ (tratamiento guiado por CD4+) y otro que recibió de forma continua el tratamiento. El estudio encontró una reducción estadísticamente significativa en la aparición de TDS y muerte, entre los pacientes que reciben TARGA de forma continua, en comparación con quienes lo interrumpieron al llegar a la cifra de 350 CD4+, pero no encontraron diferencia significativa en el desarrollo de TNDS entre los dos grupos, y concluyen que en el tratamiento guiado por niveles de células CD4+, existe un alto riesgo de desarrollo de neoplasias malignas y de enfermedades oportunistas, por todo lo cual el TARGA administrado de forma continua es protector en el desarrollo de eventos relacionados con el sida, pero no así con el desarrollo de TNDS

El recuento de CD4+, en el momento del diagnóstico de la neoplasia ha ido cobrando en los últimos años mayor importancia, con respecto a la cifra nadir, como un factor asociado a menor incidencia de TNDS [4,10,32], así recuentos bajos de CD4+ se asocian a un aumento en la frecuencia de los cánceres relacionados con virus como el CCA y cánceres de origen epitelial no relacionados con virus, como el CP que se describe con mayor frecuencia en pacientes con recuentos bajos de CD4+ [4,25].

TNDS asociados a infecciones virales más frecuentes

Cáncer de canal anal (CCA)

Aunque el CCA es raro en la población general, su incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas [32]. Se ha convertido en una causa importante de morbilidad entre las personas con infección por el VIH [18].

Según Vaccher et al. [26] en los Estados Unidos y Europa, el CCA tiene una tasa de incidencia entre 11 y 24 casos por cada 100.000 infectados por el VIH por año y los grupos de alto riesgo incluyen HSH, fumadores activos y pacientes con bajo recuento de células CD4+. El CCA está relacionado con historia de infección por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente con el VPH-16 [26].

En la revisión de Wang et al. [33], el impacto del TARGA en la incidencia de CCA, es controvertida, dado que la exposición al mismo conlleva a una mejora en la supervivencia y como resultado un mayor tiempo de exposición a la infección por VPH, y en consecuencia un mayor riesgo de cánceres asociados.

En otros estudios el papel del TARGA al mejorar la situación inmune de los pacientes, lleva a un mejor control de las infecciones y como resultado disminuye la incidencia de CCA [31].

Dados los hallazgos contradictorios con respecto al papel del TARGA sobre el CCA, es necesario establecer estrategias preventivas y de diagnóstico precoz del mismo, en pacientes infectados por el VIH [2,18].

Linfoma de Hodgkin (LH)

El LH es otro de los TNDS más frecuentes y habitualmente se asocia a infección concomitante por el VEB. En Estados Unidos, el LH es aproximadamente 10 veces más frecuente en las personas con infección por el VIH con respecto a la población general [32].

En la población de pacientes infectados por el VIH, el desarrollo de LH se asocia con el estado mismo de inmunosupresión, pero además la recuperación del sistema inmune de los pacientes mientras reciben TARGA aumenta la estimulación de células B y puede promover la proliferación monoclonal de células infectadas por el VEB, que puede a su vez aumentar el riesgo de neoplasias asociadas al VEB [8,13]. Así algunos estudios describen que la incidencia de LH no ha disminuido en la era TARGA y que la incidencia de LH es más alta en personas con inmunodeficiencia moderada en lugar de profunda, y que se puede desarrollar con niveles entre 50 y 200 células CD4+ [8,32].

Glaser et al. [31] concluyen, que en los pacientes que reciben TARGA y desarrollan LH, ésta neoplasia puede manifestarse de forma menos agresiva y con mayor supervivencia con respecto a quienes no lo reciben [31].

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Las personas con infección por el VIH, especialmente los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), tienen mayor riesgo de infección por el VHB y el VHC en comparación con la población general; por lo tanto, corren un mayor riesgo de desarrollar CHC [13,33].

En el estudio de Merchante N. et al [34] , basado en un registro de los casos de CHC diagnosticados en pacientes infectados por el VIH en 26 hospitales españoles, desde el año 2005 (momento de inicio de la utilización para el diagnóstico de CHC de los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas [AASLD]) hasta diciembre de 2012, un total de 182 casos de CHC, de los cuales 167 (92%) ocurrieron en pacientes coinfectados por el VHC [34].

Yujin Hoshida et al.[35] describen que la infección crónica por el VHB es la causa mundial más común de CHC, que afecta a más de 350 millones de personas (6% de la población mundial) y es el factor etiológico más importante en China y África [35].

Los estudios sobre la historia natural de la infección por VIH y la co-infección con VHB o VHC, han demostrado que la inmunosupresión relacionada con el VIH empeora el riesgo

de cirrosis y muerte relacionada con enfermedades del hígado [33]. Según GeSIDA, en nuestro entorno, la incidencia de CHC está aumentando en pacientes coinfectados, de 0.2 a 2.8 casos por 1000-personas-año en el período de 2000 a 2009 [2].

En la era del TARGA se han comunicado datos relevantes que indican que la incidencia del CHC podría estar aumentando en los pacientes coinfectados [2] éste fenómeno puede ser explicado por la existencia de más y mejores tratamientos para la infección por el VHC y para la enfermedad hepática avanzada, lo cual puede estar asociado con un menor riesgo de descompensación hepática y por lo tanto aumento de la supervivencia de los pacientes coinfectados con cirrosis. Como resultado, la probabilidad de desarrollo de CHC es elevada [2, 25, 33].

Tanto la infección por VHB como por VHC provocan CHC, cuyo desarrollo está directamente relacionado con el estado de inmunosupresión y con el bajo recuento de CD4+, y al parecer la diferencia en la población afectada depende de la ruta de transmisión del virus. Es así como los pacientes HSH infectados por VIH que desarrollaron CHC, tienen más probabilidades de tener infección por VHB, mientras que los pacientes con infección por VIH que son o han sido UDVP y desarrollan CHC tienen más probabilidad de tener infección por VHC [33].

Según GeSIDA, la principal y posiblemente única medida de prevención del CHC en los pacientes coinfectados es el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, dado que la erradicación del virus con el tratamiento se ha asociado con una reducción del riesgo de CHC. Este hecho justifica la recomendación de continuar con las estrategias de cribado de CHC en los pacientes con cirrosis que alcanzan respuesta viral sostenida (RVS) tras el tratamiento antiviral del VHC, dado que la posibilidad de aparición de CHC, aunque disminuye significativamente, no desaparece y es independiente de recibir TARGA [2].

Cánceres de cabeza y cuello

Mientras que la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello en todo el mundo son atribuibles a la exposición al tabaco y al alcohol, la infección por VPH podría ser una causa

importante de los mismos en la los pacientes con infección por el VIH [32]. Según la revisión de Wang et al. [33], las personas con infección por el VIH tienen un aumento de riesgo en su desarrollo de 2 a 4 veces con respecto a la población general [33].

La aparición de éste tipo de tumores aumenta su frecuencia según la gravedad de la inmunosupresión sin embargo, a pesar de la mejoría de la situación inmunológica con el TARGA, la incidencia de cánceres de cabeza y cuello no ha presentado una disminución muy significativa en la era post TARGA [25]. Esto podría estar en relación a que el TARGA no parece reconstituir la inmunidad específica frente al VP [33], y a la persistencia de otros factores de exposición a carcinógenos, como el hábito tabáquico activo, que está presente en alta proporción entre los pacientes infectados por el VIH [11,12,15]. Según López C. et al [12] se han comunicado tasas de tabaquismo 2-3 veces mayores en pacientes con infección por el VIH que en la población general, con prevalencias de consumo que van entre el 40 al 70% [12].

TNDS no asociado a infecciones virales

Solo mencionaremos aquí el CP, por su alta prevalencia en los trabajos publicados más recientemente y puesto que cualquier tumor no relacionado con infecciones virales puede clasificarse como un TNDS y no constituyen el alcance de éste proyecto.

Cáncer de Pulmón (CP)

El cáncer de pulmón es el TNDS más frecuente en la era TARGA, y representa la principal causa de muerte relacionada con el cáncer entre las personas que viven con el VIH [26, 27]. En varios estudios está descrito que en los pacientes infectados por el VIH hay un riesgo de de dos veces o mayor en el desarrollo de CP comparado con la población general [15,26,27]. Suele aparecer en personas con menor edad con respecto a la población general, con historia de tabaquismo o tabaquismo activo, se manifiestan en un estado avanzado de enfermedad, tienen un curso clínico más agresivo y por lo general presentan peor pronóstico con respecto a los no infectados por el VIH [27].

Clifford et al. [15] describen un aumento del riesgo de 2 a 7 veces en este grupo de población. El aumento de la incidencia del CP en los pacientes con infección por el VIH puede estar influenciado por diversos factores. El propio VIH por sí mismo puede predisponer al desarrollo de CP, aumentando la susceptibilidad a carcinógenos relacionados con el tabaco, probablemente por el efecto directo de las proteínas víricas sobre el ADN de las células broncopulmonares [5,27]. Además, la presencia de infecciones respiratorias de repetición hace que exista un daño pulmonar acelerado y un estado de inflamación permanente que predisponen a un aumento en el riesgo de desarrollar CP [15,27].

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CP, de ahí que la prevalencia de fumadores entre los pacientes con infección por el VIH es mayor que en la población general [7,15,26,27]. Según Shcherba et al. [27], la prevalencia de fumadores entre los enfermos infectados por el VIH oscila entre el 40 al 70%, comparado con el 20% de la población general. Hallazgos similares menciona Rubisntein et al. [7], describiendo que en los Estados Unidos más del 50% de los pacientes con infección por el VIH son fumadores en comparación con el 18% de personas mayores de 18 años entre la población general.

En el metanálisis de Shiels [9], se observa una prevalencia del hábito tabáquico en un 72% entre todos los pacientes de la cohorte Suiza y asciende a un 96% entre los pacientes UDVP.

El riesgo de desarrollar CP aumenta con la edad y algunos estudios epidemiológicos han encontrado mayor incidencia de CP a edades más precoces en los pacientes con infección por el VIH y al igual que en la población general, existe una mayor incidencia entre el sexo masculino [2].

La presencia de infección por el VIH provoca un estado de inmunosupresión permanente y de activación inmune persistente. Esta disfunción del sistema inmune es acelerada por el envejecimiento y puede promueve un aumento del riesgo de carcinogénesis [27]. Es así

como existe relación entre el desarrollo de CP y el grado de inmunosupresión, pues aumenta su incidencia en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ menor de $500/\text{mm}^3$ y es aún mayor con cifras de CD4+ menores de $200/\text{mm}^3$ [33].

El papel del TARGA en el CP es importante al mejorar el estado de inmunosupresión, pero su incidencia continúa siendo alta, por lo cual otros factores como el hábito tabáquico e infecciones de repetición, entre otros, sean mucho más relevantes en el aumento de la incidencia de CP en la población infectada por el VIH aún incluso en la era post TARGA [25].

En conclusión, dados los diversos estudios y sus resultados, podemos asumir que la incidencia en el desarrollo de TNDS no se ve afectada en demasía por el TARGA y que existen otros muchos factores que predisponen al desarrollo de los mismos, por lo cual se debe investigar sobre aquellos que son modificables, para lograr intervenir en el desarrollo creciente de tales TNDS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weber R, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013; 14:195-207.
2. Panel de expertos del Grupo Español de Estudio del Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de sida e infección por el VIH. Enero 2014.
3. Adebamowo, C et al. Challenges in the Detection, Prevention, and Treatment of HIV-Associated Malignancies in Low- and Middle-Income Countries in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 1: 67(0 1): S17–S26.
4. Reekie J et al. Relationship between Current Level of Immunodeficiency and Non-Acquired Immunodeficiency Syndrome-Defining Malignancies. *Cancer* 2010; 116: 5306-15;2
5. Chiao et al. Time for Oncologists to Opt-In for Routine Opt-Out HIV testing? *JAMA*. 2010; 21: 304(3): 334–339
6. 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* 2013; 27: 181-189
7. Rubinstein. P. et al. Malignancies in HIV/AIDS: From Epidemiology to Therapeutic Challenges. *AIDS*. 2014; 20:28(4): 453–465.
8. Patel P, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 728-736.
9. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole Ch. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 611-622
10. Silverberg MJ. Et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007; 12:21(14):1957-63

11. Suneja, G. Cancer Treatment Disparities in HIV-Infected Individuals in the United States. *J Clin Oncol* 2014; 32:2344-50.
12. López C, Masiá M. et al. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: un estudio de 14 años (1998-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.010>. En prensa.
13. Crum-Cianflone et al. Trends in the Incidence of Cancers among HIV-Infected Persons and the Impact of Antiretroviral Therapy: A 20-Year Cohort Study. *AIDS*. 2009; 23(1): 41-50
14. Krishnan S et al. Incidence of Non-AIDS-Defining Cancer in Antiretroviral Treatment-Naïve Subjects after Antiretroviral Treatment Initiation: An ACTG Longitudinal Linked Randomized Trials Analysis. *Oncology* 2011; 80:42–49.
15. Clifford, GM et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *British Journal of Cancer* 2012; 106, 447 – 452
16. Petoumenos. K et al. Cancers in the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Med*. 2013; 14(2): 77–84.
17. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007; 448: 767–774
18. Torres M, González C, et al. Anal HPV genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographical origin, age and cytological status in a Spanish cohort (CoRIS-HPV). *J Clin Microbiol* 2013; 51:3512-20.
19. Merchante N, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 143-150
20. Soriano V, et al. Human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 691-701.
21. MacDonald DC, et al. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1657-1663

22. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7: 228-234
23. Grulich AE, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007 ;370:59-67
24. Franzetti M, 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: 414-420
25. Powles T. et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 27:884-890.
26. Vaccher, E. et al. The Evolving Scenario of Non-AIDS-Defining Cancers: Challenges and Opportunities of Care. *The Oncologist* 2014;19:860–867
27. Goedert, J. HIV-associated lung cancer: ambiguities and challenges. *AIDS*. 2012; 26 (8): 1031–1033
28. Valencia Ortega ME. Tumores no defintorios de SIDA o el gigante dormido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 319-327.
29. Peter Reiss. The Art of Managing Human Immunodeficiency Virus Infection: A Balancing Act *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:1602–4.
30. Vajdic CM, van Leeuwen MT. What types of cancers are associated with immune suppression in HIV? Lessons from solid organ transplant recipients. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4: 35-41.
31. Glaser. SL. Et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer*. 2003; 15:98(2):300-9
32. Raffetti. 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; 12;15:235

33. Wang, Chia-ching J. et al. Non-AIDS-Defining Malignancies in the HIV-Infected Population. *Curr Infect Dis Rep.* 2014; 16(6): 406.
34. Merchante N, et al. HIV/hepatitis C virus coinfecting who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2014; 28: 41-7.
35. Yujin Hoshida, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma: potential targets, experimental models, and clinical challenges. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012;1; 12(9): 1129–1159



METODOLOGIA

Diseño del estudio: Estudio de cohortes retrospectivo, en el que compararíamos la incidencia de TNDS en los pacientes mayores de 18 años infectados por el VIH, antes y después de la utilización del TARGA (desde 1982 hasta 2013).

Los pacientes serán seleccionados a partir de la búsqueda en la base de datos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, en la cual se encuentra la información de los pacientes atendidos y en seguimiento por esta Unidad desde el año 1982. Las historias clínicas en su mayoría se encuentran informatizadas (sistema informático Orion Clinic), y las que no lo están, se consultarán en las historias clínicas originales, en el archivo de documentación clínica del hospital.

Criterios de Inclusión y de exclusión

Se incluirán pacientes con diagnóstico de infección por el VIH mayores de 18 años que fueron seguidos en la UEI un mínimo de 5 años.

Se incluirán pacientes diagnosticados de uno o más TNDS, por medio de los estudios anatómo-patológicos y/o radiológicos pertinentes. Se tendrá en cuenta cualquier tipo de cáncer incluidos tanto los invasivos como los “in situ”.

Se excluirán aquellos pacientes que tuvieron diagnóstico de cáncer precediendo al diagnóstico de infección por el VIH, aquellos pacientes que no volvieron a las consultas externas y acudieron en menos de 3 oportunidades sucesivas a control en la UEI, y quienes no han llegado a recibir TARGA.

VARIABLES DE INTERÉS

Variables demográficas:

Sexo, raza y edad, que dividiremos en dos períodos (18-50 años, y >50 años), con el fin de definir mejor las neoplasias asociadas al envejecimiento.

Variables de exposición: tabaco, uso de drogas por cualquier vía, consumo de alcohol y otros agentes cancerígenos externos.

Nivel educativo: se establecen grupos según los estudios alcanzados: Ninguno, Primaria, Secundaria, Bachiller/Formación profesional y Universitaria.

Variables relativas al VIH:

Grupo de riesgo: UDVP, HSH, heterosexual, receptor de hemoderivados, transmisión vertical o desconocida.

Clasificación clínica de la infección por VIH según los CDC del año 1993.

Eventos oportunistas/sida previos o concomitantes y posteriores al diagnóstico de la neoplasia.

Duración de la infección por el VIH (entre quienes es posible determinarlo)

Estado inmune al momento del diagnóstico de la neoplasia y nadir de células CD4+.

La determinación de la carga viral del VIH en momento del diagnóstico de la neoplasia. CV HIV más elevada. Tiempo de CV HIV indetectable.

La determinación de carga viral de VIH no se encontraba disponible antes de 1993, por lo cual no se incluirá esta variable dentro del análisis estadístico antes de ese año.

Co-infecciones asociadas: VPH, VHB, VHC, VEB.

Esquema de tratamiento dividido en tres grupos: era pre-TARGA, era post-TARGA temprana (1997-2005), y era post-TARGA contemporánea (2005-2013).

Tipo de tratamiento: Ninguno, 1, 2 o 3 fármacos. Se define TARGA como el esquema utilizado en combinación de tres fármacos antirretrovirales con eficacia demostrada en el control virológico del paciente en ensayos clínicos.

Líneas de TAR y motivos de cambio en caso de haberse producido (fracaso virológico, toxicidad medicamentosa, interacciones farmacológicas, intolerancia, falta de adherencia, otras, y desconocida).

Si se realiza cambio de TAR al diagnóstico de la neoplasia, qué fármaco/s es retirado y qué fármaco/s es iniciado.

Toxicidad y tolerancia del TAR durante el tratamiento de la neoplasia.

Interrupción del TAR, y definición de la causa.

Variables relativas a los TNDS

Diagnóstico de la neoplasia: Neoplasias asociadas o no a infecciones virales.

Estadio clínico al diagnóstico: según la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer)

Forma de presentación clínica: típica o atípica.

Esquema de tratamiento pautado: Citotóxicos (agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides), terapias dirigidas (inhibidores de Tirosina-quinasa, antiangiogénicos,

inhibidores de la vía MTOR, terapias endocrinas) radioterapia, cirugía, y otras medidas de tratamiento loco-regional (radiofrecuencia, embolizaciones).

Toxicidad asociada al tratamiento oncológico (toxicidad hematológica, gastrointestinal, cutánea y neurológica) y si tiene relación con interacciones farmacológicas con el TAR.

Respuesta al tratamiento oncológico: Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de enfermedad, según criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Muerte de cualquier causa: Atribuible a la neoplasia, a la infección por el VIH, complicaciones derivadas del tratamiento citotóxico (insuficiencia hepática, hemorragias, perforación intestinal, complicaciones trombo-embólicas, insuficiencia renal, disfunción orgánica múltiple, entre otras)

Otras Variables

Presencia de enfermedades crónicas concomitantes: EPOC, ECV, trasplante de órgano sólido, trasplante hematológico, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), etc.

Interacciones farmacológicas con el TAR o con la quimioterapia.

Marco temporal

Se analizarán las características de los pacientes en dos períodos de tiempo: desde 1982 hasta 1996, y desde 1997 hasta 2013.

Instrumentos de recogida de información

Las fuentes de información del estudio serán la historia clínica de los pacientes las cuales se encuentran informatizadas en el sistema Orion Clinic. Informes de laboratorio de microbiología, en sus áreas de serología y biología molecular, informes de citometría de flujo en el laboratorio de hematología, y resultados anatomo-patológicos, informes médicos y radiológicos y registros informatizados de todos los pacientes de la base de datos de enfermos infectados por VIH y con diagnóstico de cualquier TNDS en los periodos de estudio.

Acudiremos si es necesario a otros servicios o unidades para completar con su aprobación la información requerida.

Si existiera alguna discordancia entre los registros de información, se considerarán siempre como documento fuente, la historia clínica y los informes originales de laboratorio u otras pruebas complementarias. No se realizarán pruebas adicionales a los pacientes.

Estrategias de análisis

Se utilizará estadística descriptiva para todas las variables. Para el análisis multivariante, se utilizarán modelos de regresión logística para evaluar los factores predictivos de desarrollo TNDS, el análisis de cada tipo de cáncer de forma individual se podrá o no realizar según el tamaño muestral.

Para realizar el análisis, se utilizará el programa estadístico SPSS versión 20.

Control de sesgos y limitaciones

Al ser un estudio retrospectivo la probabilidad de aparición de sesgos debidos a la dificultad de recogida de datos y calidad de la información es mayor, pues no todos los datos se encuentran en las historias clínicas y existe la limitación del paso del histórico en papel al soporte informático.

ASPECTOS ÉTICOS

En este estudio queda garantizada la disociación de los datos personales de los pacientes, de modo que la información obtenida no pueda ligarse en modo alguno con la persona de la que proviene. Los investigadores del estudio se comprometen a respetar la confidencialidad de los datos del paciente y velar por que se cumpla con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.



PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo y distribución de tareas

- 1^a : Búsqueda de literatura e ilustración amplia del tema.
- 2^a : Recolección de la información y elaboración de una base de datos con las características de los pacientes que serán incluidos en el estudio.
- 3^a : Análisis estadístico.
- 4^a : Redacción del texto y conclusiones del estudio.

CRONOGRAMA

Etapas	Semanas
1 ^a	2
2 ^a	6
3 ^a	2
4 ^a	2
Total	12 semanas (3 meses)

INTERÉS Y RELEVANCIA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Por medio de estudios similares en población de pacientes infectados por el VIH en nuestro medio, se podrán establecer más y mejores políticas de vigilancia, prevención y detección temprana de las neoplasias en la rutina de control y seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Así mismo, se pretende despertar aún más el índice de sospecha clínica de realizar el estudio de detección de infección por el VIH en pacientes con diagnóstico de TNDS en los servicios que atienden este tipo de neoplasias, dada la importancia pronóstica que tiene el inicio temprano del TAR, de la profilaxis en los casos indicados y el estudio de interacciones farmacológicas con el tratamiento oncológico que recibirán éstos pacientes.