



UAI

Universidad Abierta Interamericana

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Trabajo Final

**Frecuencia de eventos serios no SIDA neoplásico en
pacientes VIH+ tratados con terapia
antirretroviral en el Instituto Centralizado de
Asistencia e Investigación Clínica Integral
(Rosario, Argentina), durante los años 2012 a
2022**

Alumno: Joao Henrique Bonelli Gaspar

Tutor: Dra. Mónica Gustafsson

Co-Tutor: Dr. Sergio Lupo

Rosario, 2023

Resumen

Introducción: Las neoplasias no definatorias de SIDA son una complicación frecuente en los pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral. Entre los tumores más frecuentes predominan aquellos relacionados con etiología infecciosa como son el cáncer de ano, linfoma de Hodgkin, cáncer de pulmón, de útero y el hepatocarcinoma.

Objetivo: Describir la frecuencia de eventos serios no SIDA neoplásico en pacientes VIH+ tratados con terapia antirretroviral que concurren al Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (Rosario, Argentina), durante los años 2012 a 2022.

Materiales y métodos: Estudio cuantitativo, observacional, con un diseño descriptivo de corte transversal y retrospectivo, llevado a cabo en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI). La población estuvo conformada por pacientes VIH+ tratados con terapia antirretroviral (TAR) que presenten algún evento serio no SIDA. El instrumento de recolección de datos fueron las historias médicas de los pacientes de las cuales se tomarán datos personales e información médica de interés. Las variables se resumirán a través de medidas de posición central (media) y medidas de dispersión (rango y desvío estándar) y se expresaron en frecuencia absoluta y relativa.

Resultados: Se analizaron 136 pacientes, de estos 108 (79%) eran hombres y la media de edad era de 38.14 ± 12.45 años. La media de tiempo de seguimiento era de 5.91 ± 3.48 años. El 100% de los pacientes recibió TAR. La forma de contagio en el 98% fue la sexual. Al finalizar el tratamiento TAR se redujo la carga viral en el 96% de los pacientes, se incrementó el conteo de CD4 en el 70% y la relación CD4/CD8 se mantuvo alterada en el 60% de los pacientes. Se diagnosticaron 226 eventos clínicos, siendo las infecciones oportunistas más frecuentes la Neumonía, Hepatitis, Herpes, HPV, Sífilis y Candidiasis. De los 19 casos de neoplasias diagnosticadas, 15% (n=3) fueron eventos serios definatorios de SIDA y 85% (n=16) eventos serios no definatorios de SIDA.

Conclusiones: Los eventos serios no SIDA neoplásicos se presentan con mayor frecuencia en pacientes VIH+ masculinos mayores de 38 años con un periodo de seguimiento superior a 5 años que habían recibido TAR. Los ESNDS representaron el 85% de las neoplasias diagnosticadas en la población estudiada entre las que se encontraron el cáncer de mama, la leucoplasia oral vellosa, el melanoma y el cáncer de próstata.

Palabras claves: terapia antirretroviral, eventos serios no SIDA, neoplasias, pacientes VIH+.

Índice

| | |
|--|----|
| Listado de abreviaturas | 4 |
| Introducción..... | 5 |
| Marco teórico..... | 8 |
| Neoplasias no definitorias de SIDA | 8 |
| Factores de riesgos | 9 |
| Inmunodeficiencia | 9 |
| Papel directo del VIH-1 | 10 |
| Toxicidad de la terapia antirretroviral | 10 |
| Confecciones virales..... | 11 |
| Factores de riesgo conductuales | 13 |
| Inflamación y Envejecimiento..... | 13 |
| Principales neoplasias no definitorias de SIDA | 15 |
| Cáncer de pulmón..... | 15 |
| Carcinoma hepatocelular | 16 |
| Carcinoma anal | 17 |
| Linfoma de Hodgkin..... | 18 |
| Objetivos..... | 20 |
| Objetivo General..... | 20 |
| Objetivos Específicos | 20 |
| Materiales y métodos..... | 21 |
| Diseño | 21 |
| Ámbito..... | 21 |
| Población y Selección de Muestra..... | 21 |
| Criterios de Inclusión. | 21 |
| Criterios de exclusión | 21 |
| Muestreo y Tamaño Muestral..... | 21 |
| Instrumentos o Procedimientos | 22 |
| Definiciones..... | 22 |
| Variables..... | 22 |
| Análisis de Datos | 24 |
| Consideraciones Éticas | 24 |
| Resultados..... | 26 |
| Discusión | 30 |

| | |
|---|----|
| Limitaciones | 33 |
| Conclusiones..... | 34 |
| Referencias bibliográficas | 34 |
| Anexo 1. Consentimiento informado | 49 |
| Anexo 2. Autorizaciones | 51 |

Listado de abreviaturas

CCECA - Carcinoma anal de células escamosas
CCR - Cáncer colonrectal
CDC - Centers for Disease Control and Prevention
CHC - Carcinoma hepatocelular
ECV - Enfermedad cardiovascular
ENS - Eventos no definitorios de SIDA
ESNS - Eventos serios no SIDA neoplásicos
FNT - Factor de necrosis tumoral
HSH - Hombres que tienen sexo con hombres
IL - Interleucina
INA - Intraepiteliales anales
IP - Inhibidores de la proteasa
LH - Linfoma Hodgkin
NMDS - Neoplasias malignas definitorias de SIDA
NNRTI - Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido
OMS - Organización Mundial de la Salud
pVL - Carga viral plasmática
TAR - Terapia antirretroviral
TAS - Tumores asociados al SIDA
TNDS - Tumores malignos no definitorios de SIDA
VHB - Virus de la hepatitis B
VHC - Virus de la hepatitis C
VIH - Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH - Virus del papiloma humano
VPH-AR - VPH de alto riesgo

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) actualmente es considerado un grave problema de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta la fecha han muerto 40.1 millones de personas a causa del VIH a nivel mundial. Globalmente, 38.4 millones de personas estaban viviendo con VIH a finales del año 2021 y solo en ese año 1.5 millones de personas fueron nuevas infecciones (OMS, 2022).

En Argentina, durante el año 2022 se reportaron 148.400 personas con VIH, con un promedio de 5.300 nuevos diagnósticos cada año, de los cuales 65.500 personas reciben tratamiento antirretroviral en el sistema público. En el 98% de los casos reportados el contagio se produjo a través de las relaciones sexuales sin protección, de estos el 64% son relaciones sexuales sin protección varón – varón y 34% entre varón mujer (Ministerio de Salud Argentina, 2022).

La morbilidad y la mortalidad en pacientes infectados por el VIH han cambiado desde la introducción y el acceso a la terapia antirretroviral (TAR). Ya que poco después del uso de TAR se hizo evidente su efecto beneficioso, disminuyendo en más del 70% los casos de SIDA, las muertes relacionadas con este y los casos de tumores asociados al SIDA (TAS) (Yuan et al., 2022). Sin embargo, comenzaron a describirse otros tipos de neoplasias que en un principio no estaban correlacionadas con el VIH, llamados eventos no definitorios de SIDA (ENS). De los cuales algunos fueron asociados con infección vírica como el cáncer anal y de pene y cérvix con el virus del papiloma humano (VPH), o bien el hepatocarcinoma con los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), mientras las neoplasias de pulmón y el melanoma no presentaban asociaciones (Goedert et al., 2016; Yarchoan y Uldrick, 2018). Estas neoplasias se comportan de forma más agresiva por la coexistencia de la infección por VIH o tienen una frecuencia más elevada, aunque no presente significación estadística con respecto a la observada en la población no VIH (Hernández-Ramírez et al., 2017).

Los ENS son diagnósticos clínicos que no se incluyen entre los eventos definitorios de SIDA según la clasificación de 1993 de US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) SIDA. Dentro de estos se habla de los eventos serios no SIDA neoplásicos (ESNS) cuando son tan severos que pueden ser potencialmente mortales, causar hospitalización prolongada, incapacidad persistente o se asocian con una morbilidad importante. Los ESNS abarcan múltiples enfermedades que implican

diferentes órganos: enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad hepática, enfermedad renal, tumores malignos no definatorios de SIDA (TNDS), diabetes, trastornos neuropsiquiátrico, enfermedad ósea, infecciones y fragilidad (Olmedo, 2019).

En cuanto a la mortalidad, los ESNS tienen una mayor tasa de mortalidad que los eventos definatorios de SIDA en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. En comparación con los pacientes que reciben TAR sin eventos, el riesgo de muerte se incrementa en 7 a 11 veces en aquellos con ESNS y en 4 a 5 veces en aquellos con SIDA. En algunos estudios, los pacientes con enfermedad hepática son los que presentan mayor mortalidad, seguidos de aquellos con enfermedad renal terminal (Noiman et al., 2022).

Por lo tanto, ESNS constituye un grupo heterogéneo de cánceres diferentes del linfoma no Hodgkin, el cáncer de cuello uterino invasivo y el sarcoma de Kaposi. A nivel mundial se han descrito cáncer de pulmón, linfoma Hodgkin (LH) y cáncer anal como los de mayor frecuencia (Arrondo et al., 2018; Franzetti et al., 2019; Yuan et al., 2022). Por otra parte, hay mayor prevalencia de cáncer de mama en mujeres y una proporción menor de cáncer anal (Cardona, 2018; Cornejo-Juárez et al., 2018). Para el cáncer anal, la frecuencia ha resultado ser particularmente alta en grupos de riesgo como hombres que tienen sexo con hombres, debido a la transmisión de genotipos oncogénicos del VPH durante la relación anal (Chinula et al., 2017; Wang et al., 2017). En este grupo la relación causal directa entre el VIH y el desarrollo del cáncer ha sido más difícil de demostrar; sin embargo, se ha documentado un menor aclaramiento de las partículas del VPH a medida que disminuye el conteo de CD4 (Wang et al., 2017; Wei et al., 2021).

Aunque todavía queda mucho por saber, se puede afirmar que existe una frecuencia creciente de ESNS en los pacientes con infección por VIH. Hay personas con diagnóstico repetido en todas las publicaciones y cuya prevalencia es claramente superior a la de la población general. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones definitivas en este sentido porque los registros de los tumores no son uniformes, los métodos no son los mismos en todos los estudios y las características del tumor a menudo dependen de la ubicación geográfica de la población de estudio. En los últimos años, se han observado muchos cánceres asociados a la infección por VPH, cáncer de pulmón y carcinoma hepatocelular. Sin embargo, y sin lugar a dudas, el más frecuente es el LH, que presenta, desde las primeras series, una frecuencia de 3 a 18 veces mayor que la observada en la población general (Santos et al., 2019).

El VIH en Argentina es una epidemia concentrada con prevalencias mayores al promedio en algunos grupos clave, como las mujeres transgénero, los varones que tienen

sexo con otros varones y los trabajadores sexuales, ya que las infectadas por el VIH tienen un riesgo mayor de padecer ESNS incluyendo cánceres de ano, hígado, cavidad oral y faringe, pulmón y linfoma de Hodgkin. Sin embargo la introducción de la TAR redujo considerablemente la incidencia de ciertos cánceres en pacientes infectados por el VIH, especialmente el sarcoma de Kaposi y el linfoma no de Hodgkin. La explicación probable de la reducción en la incidencia es que la TAR reduce la cantidad de VIH que circula en la sangre, lo que permite una parcial restauración de la función del sistema inmunitario para combatir los virus que causan muchos de estos cánceres.

Estas alteraciones en la frecuencia de ESNS conducen a la necesidad de su estudio a nivel local, bajo la hipótesis que el tratamiento antirretroviral disminuye la frecuencia de los ESNS en los pacientes que conviven con el VIH. A partir de la cual se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de eventos serios no SIDA neoplásico en pacientes VIH+ tratados con terapia antirretroviral en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral durante los años 2012 a 2022?

Marco teórico

Neoplasias no definatorias de SIDA

Durante las últimas dos décadas, la introducción de la terapia antirretroviral (TAR) condujo a una disminución de la incidencia de morbilidad y mortalidad relacionadas con el SIDA en sujetos que vivían con la infección en los países desarrollados, y a un cambio dramático en las correlaciones epidemiológicas de esta población (Guillén et al., 2019). Sin embargo, se ha reportado que la TAR ocasiona el envejecimiento progresivo de los sujetos con infección por VIH y un aumento en la proporción de comorbilidades no relacionadas con el SIDA, como la hepatitis B y C, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neuroconductuales, trastornos iatrogénicos y principalmente enfermedad maligna (Suárez et al., 2020; Wong et al., 2018).

El impacto de este fenómeno ha sido más evidente en los últimos años, emergiendo como un cambio dramático en las causas de muerte. Antes de la utilización de la TAR, los tumores malignos no definatorios de SIDA (TNDS) representaban menos del 1% de todas las causas de muerte, mientras que las afecciones definatorias de SIDA, incluidas las neoplasias malignas definatorias de SIDA (NMDS), representaban la causa de muerte más frecuente en la población con VIH (Martín-Onraet et al., 2015). Poco después de la introducción de TAR, la proporción de TNDS aumentaron constantemente con el tiempo, como causa de muerte entre los pacientes infectados por el VIH (Chiao et al., 2021; Nagata et al., 2018).

Entre los TNDS se incluyen el cáncer de pulmón, el carcinoma hepatocelular (CHC), el cáncer de mama, el cáncer colorrectal (CCR), el cáncer de próstata y el linfoma de Hodgkin (LH) (Bearz et al., 2014). El aumento del riesgo de cáncer en las personas con VIH está relacionado con diferentes factores, en primer lugar, el VIH provoca una desregulación del sistema inmunitario, esto conduce a una regulación al alza crónica de citocinas pro inflamatorias, como la interleucina (IL)-6, IL-8, IL-12 y el factor de necrosis tumoral (FNT), incluso cuando la carga viral plasmática (pVL) es indetectable. Este estímulo inflamatorio crónico ha sido relacionado con el cáncer en varios estudios; además, se ha encontrado que los factores de riesgo, como el tabaquismo y el consumo de alcohol, son más frecuentes en las personas con VIH que en la población general (Ceccarelli et al., 2018; Hove-Skovsgaard et al., 2020; Quiros-Roldan et al., 2020).

Factores de riesgos

Inmunodeficiencia

La fuerte asociación entre un recuento más bajo de CD4 y un mayor riesgo de neoplasias malignas relacionadas con el SIDA está bien demostrada (Dubrow et al., 2012). Por otro lado, la hipótesis de que tanto los recuentos de células CD4 nadir como los recuentos actuales de células CD4 pueden desempeñar un papel en el desarrollo de TNDS. Algunos estudios que utilizaron medidas estáticas de CD4 (valores basales o nadir) no observaron tal relación (Shmakova et al., 2020). Por otro lado, los análisis que utilizaron medidas de CD4 actualizadas en el tiempo informaron una asociación inversa entre el recuento reciente de CD4 y el riesgo de cualquier TNDS y de algunos tipos de cáncer específicos (Prosperi et al., 2010; Winstone et al., 2013).

Sin embargo, algunos informes también destacaron una asociación significativa entre el riesgo TNDS y los recuentos de células CD4 nadir. La justificación de esta relación puede ser la interrupción de la línea de base de los repertorios inmunológicos de lucha contra el cáncer, que pueden no restaurarse incluso cuando los recuentos de CD4 aumentan con la terapia antirretroviral (Yuan et al., 2020). Curiosamente, como posible marcador del deterioro continuo del sistema inmunitario, la exposición a recuentos bajos de CD4 (p. ej., menos de 200 células/μl) se asoció de forma independiente con un aumento de TNDS, con un mayor impacto que los recuentos actualizados de células CD4 (Spano et al., 2016).

De hecho, es bien sabido que la inmunodeficiencia asociada al VIH permite la progresión de otras enfermedades infecciosas, incluidas las causadas por virus oncogénicos. Por lo tanto, puede desempeñar un papel en la patogenia de los TNDS relacionados con infecciones, a través de dos mecanismos principales: la propagación descontrolada de virus y la alteración de la vigilancia inmunitaria de las células malignas. Por otro lado, incluso el mayor riesgo de TNDS no definidos con la infección puede estar relacionado con una posible vigilancia inmunológica deficiente de las células malignas (Chaudhary et al., 2022; Shmakova et al., 2020).

La asociación observada entre niveles más bajos de CD4 y el desarrollo de TNDS respalda aún más la necesidad de utilizar TAR en cualquier etapa de la infección por VIH, ya que puede ser protector gracias a la restauración inmunológica. De manera consistente, algunos estudios recientes apoyaron la introducción temprana del tratamiento antirretroviral también por su papel protector contra los TNDS. Un estudio evaluó la

eficacia de la introducción de antirretrovirales inmediatamente después del diagnóstico de VIH, asociado a una terapia preventiva de 6 meses con isoniazida, en comparación con el inicio diferido de TAR, esta estrategia terapéutica se asoció con tasas más bajas de enfermedades graves. En particular, los TNDS mostrando una prevalencia más baja en sujetos que recibieron TAR inmediato, aunque el pequeño número de casos de cáncer impidió sacar conclusiones significativas (Borges et al., 2016; Danel et al., 2015).

Papel directo del VIH-1

El propio VIH puede tener un efecto independiente sobre la carcinogénesis. Algunos estudios informaron una asociación entre la replicación viral y el riesgo de cáncer, aunque no estaba claro si una asociación independiente significativa era real, incluso después de permitir todos los factores de confusión posibles (Negri et al., 2021). Algunos estudios in vitro también indicaron que el propio VIH puede tener efectos pro-oncogénicos directos, a través de las proteínas Tat y Vpr: el gen Tat del VIH fue responsable de la expresión y modulación de ciertos proto-oncogenes (cmyc, c-fos y p53) en células malignas. Los mecanismos potenciales no se aclararon por completo, lo que implica la alteración de la regulación del ciclo celular, la regulación a la baja de los genes supresores de tumores, la inhibición de la actividad de la telomerasa y el deterioro de la función de reparación del ADN (Clark et al., 2017). En el contexto del desarrollo del cáncer, se informó que la inducción de la angiogénesis tumoral aumenta en las células infectadas por el VIH, a través de un factor linfangiogénico, la proteína de matriz p17, codificada por el VIH (Caccuri et al., 2016).

Sin embargo, en la evolución de los TNDS, el papel del VIH en sí mismo es probablemente menor, en comparación con el impacto de otros factores de riesgo, como el consumo de tabaco, las infecciones y el deterioro del sistema inmunitario. No obstante, algunas investigaciones encontraron que un tiempo más prolongado con TAR de VIH indetectable ejercía un papel protector contra los TNDS, lo que destaca la fuerte relación entre el sistema inmunitario, el control del VIH y el desarrollo de TNDS (Shmakova et al., 2020).

Toxicidad de la terapia antirretroviral

La mayoría de los estudios disponibles no lograron demostrar una asociación directa entre la terapia antirretroviral y el riesgo de cáncer. De hecho, se sugirió un efecto carcinogénico potencial de compuestos o clases de fármacos específicos, pero los efectos

beneficiosos de la terapia antirretroviral sobre la replicación del VIH, la función inmunitaria y la inflamación superaron en gran medida la desventaja de su toxicidad potencial (Bruyand et al., 2015a; Cornejo-Juárez et al., 2018; Hecht et al., 2018).

Se prestó cierta atención a los efectos tóxicos potenciales de los medicamentos más antiguos, como la zidovudina, pero también a los antirretrovirales en uso actual tanto para pacientes con tratamiento previo como para pacientes sin tratamiento previo. Por ejemplo, el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) efavirenz se asoció con un mayor riesgo de linfoma de Hodgkin en un estudio, aunque este hallazgo no fue confirmado por estudios más recientes. Las evaluaciones in vitro incluso sugirieron un posible efecto antineoplásico de efavirenz, con toxicidad específica para los cultivos de células cancerosas (Bruyand et al., 2015a; Cornejo-Juárez et al., 2018; Hecht et al., 2018)

En estudios observacionales, se encontró que el uso de inhibidores de la proteasa (IP) era un predictor independiente de cáncer anal en comparación con la terapia basada en NNRTI; en estos estudios, no se pudo excluir el efecto de los factores de confusión, ya que se observó una exposición más prolongada a los IP entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y se disponía de poca información sobre los hábitos sexuales, como el coito anal sin protección. Sin embargo, la asociación entre el uso de IP y los TNDS se confirmó después de excluir del análisis el cáncer anal (Bruyand et al., 2015b; Hecht et al., 2018)

No obstante, el mayor riesgo de cáncer en sujetos tratados con regímenes antirretrovirales basados en IP se evaluó en otros estudios y se excluyó al menos para otros TNDS, como el cáncer de pulmón. Se descubrió que el inhibidor de la integrasa raltegravir induce reordenamientos del ADN del huésped, pero no hay evidencia disponible de un efecto clínico. Un estudio reciente, realizado en la cohorte Euro SIDA, no encontró evidencia de un mayor riesgo de TNDS asociado con la terapia antirretroviral basada en raltegravir, en comparación con una cohorte histórica de pacientes que agregaron cualquier otro fármaco antirretroviral nuevo a su régimen inicial (Bruyand et al., 2015; Cozzi-Lepri et al., 2018).

Confecciones virales

Las hepatitis virales, además del abuso del alcohol, son los principales factores de riesgo para el desarrollo del CHC. La evolución de la infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) fue más frecuente en sujetos con VIH que en la población general. En

sujetos con coinfección por VIH-VHB, la patogenia del CHC mostró características peculiares, con una mayor frecuencia de mutaciones en la región precore o central del VHB, asociadas con niveles más altos de ADN-VHB. Aunque no estaba claro si una mayor replicación viral se asociaba con un mayor riesgo de desarrollo de CHC, podría reforzar otros mecanismos típicos de la infección por VIH, como una fibrosis hepática acelerada y una mayor tasa de apoptosis de los hepatocitos, promovida por la regulación positiva del FNT (Barreiro et al., 2016; Boyd et al., 2016; Iser et al., 2010).

Además, los niveles más altos de TAR-VHC intrahepático, detectados en pacientes con VIH en comparación con sujetos mono infectados con VHC, se asociaron con un mayor riesgo de inflamación y progresión a cirrosis. Se informó una alta frecuencia de detección de VHB (casi el 80 %) en tejidos obtenidos de pacientes VIH positivos afectados por LH, uno de los TNDs más frecuentes que ocurren en la población con VIH. Esta observación sugirió que el VHB tenía un papel en la patogenia del LH. Además, surgieron algunas pruebas de que el mecanismo involucrado en el desarrollo del LH relacionado con el VIH involucraba la proteína de membrana latente 1 codificada por VHB (LMP1), expresada en la mayoría de estos pacientes (Barreiro et al., 2016; Kim et al., 2017; Moahi et al., 2022).

También es bien conocido el papel fundamental del VPH en la patogenia del carcinoma anal de células escamosas (CCECA), están implicados tipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR), especialmente el VPH-16. Cabe destacar que, en sujetos infectados por el VIH, las estimaciones de prevalencia de la infección por VPH-AR fueron más altas que en la población general. Por ejemplo, en un estudio que incluyó HSH, el 28% de los pacientes con VIH también estaban infectados por el VPH-16 en el canal anal. De manera consistente, en un estudio de mujeres con alto riesgo de contraer el VIH, que evaluó los factores de riesgo médicos y conductuales, la prevalencia de la infección anal por VPH fue 1,8 veces mayor en las mujeres seropositivas que en las seronegativas (Combes et al., 2018; Muñoz-Hernando et al., 2022; Siddharthan et al., 2019).

Se evaluaron varias interacciones entre el VIH y el VPH, y el VIH se correlacionó positivamente con la infección persistente por VPH, lo que favoreció el desarrollo de displasia y cáncer. Además, algunos genotipos de VPH, más frecuentes en sujetos seropositivos para el VIH que en sujetos seronegativos para el VIH, estaban estrechamente asociados con el cáncer en la región oral: estos genotipos de VPH se informaron en gran medida en el desarrollo de carcinomas de células escamosas que

surgen de la región lingual y palatina. Amígdalas (Ceccarelli et al., 2018; Guidry y Scott, 2017).

En cuanto a TAR, actualmente no hay evidencia disponible de que pueda desempeñar un papel en la eliminación de la infección por VPH, en el control de lesiones cancerosas ano genitales precursoras o en la posible regresión de lesiones previas de alto grado. Además, el papel de la vacunación contra el VPH no fue respaldado por un ensayo sobre la prevención de nuevas infecciones anales por VPH y sobre los resultados de las lesiones anales de alto grado, realizado en adultos infectados por el VIH (Khandwala et al., 2017; Wilkin et al., 2018).

Factores de riesgo conductuales

Como se informó en varias áreas y entornos clínicos, el tabaquismo fue más frecuente en las personas infectadas por el VIH que en la población general. Un estudio informó que alrededor del 51% de los sujetos que vivían con el VIH/SIDA eran fumadores, tres veces más que la prevalencia estimada en la población general (Teixeira et al., 2020).

En una cohorte de sujetos infectados por el VIH que vivían en el área metropolitana de Milán (Italia), de 1998 a 2011, se informó una prevalencia similar de tabaquismo (55%). Una encuesta realizada en EE.UU, informa una disminución de la prevalencia estimada de tabaquismo en sujetos con infección por VIH, en el período 2009-2014 (del 38 % al 34 %); a pesar de esta disminución, el consumo de cigarrillos seguía siendo mayor en este grupo que en la población general (Franzetti et al., 2013; Frazier et al., 2018).

Estrechamente relacionado con la infección por VPH, los comportamientos sexuales peligrosos se asociaron con el riesgo de TNDS (Riddell et al., 2022). Además, en un gran estudio de cohortes, se observó un mayor riesgo de TNDS en sujetos VIH con índice de masa corporal alterado (tanto inferior a 18,5 como superior a 30 kg/m²), lo que confirma los hallazgos de la población general para los TNDS relacionados con el índice de masa muscular (IMC), como cánceres de esófago, páncreas, colon y recto (Achhra et al., 2018).

Inflamación y Envejecimiento

La inflamación se ve potenciada por la desregulación inmunitaria inducida por la replicación del VIH, lo que lleva a un mayor riesgo de comorbilidades en un contexto

descrito como envejecimiento prematuro. En la población con VIH, este proceso puede inducir un desarrollo más temprano de TNDS, aunque solo se demostró un ligero efecto para algunos TNDS, a saber, cáncer de pulmón, cáncer anal, mieloma, faringe y cáncer de riñón. Sin embargo, dada la fuerte relación entre la oncogénesis y la inflamación, en la población con VIH, algunos ensayos clínicos evaluaron la posible asociación entre el cáncer y los niveles plasmáticos de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), dímero D, un producto de degradación de la fibrina y otros marcadores inflamatorios (Shiels et al., 2017).

Un estudio reclutó a 5000 pacientes infectados por el VIH en los brazos de control de tres ensayos aleatorios. Incluso después del ajuste para otros marcadores de inflamación, los niveles basales más altos de IL-6 se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de cáncer, tanto para los tumores malignos relacionados con la infección como para los no relacionados. Estos hallazgos sugirieron que una reducción de los niveles de biomarcadores inflamatorios y de coagulación, en particular, IL-6, puede ser un indicador útil de reducción en el entorno pro inflamatorio general, con la posible disminución consiguiente del riesgo oncogénico relacionado con la inflamación (Borges et al., 2013).

El posible papel carcinogénico de la activación de las células T, las vías inflamatorias o de coagulación mejoradas, puede justificar el uso de terapias antiinflamatorias o antitrombóticas complementarias en el contexto de la infección por VIH. Un estudio observacional del SIDA Clinical Trial Group investigó el uso de estatinas y su posible asociación con una disminución de los eventos no definitivos del SIDA: el uso de estatinas se asoció con una reducción del 57% en el riesgo de TNDS, mientras que no se informó un beneficio significativo para los eventos cardiovasculares (Drechsler et al., 2021). Después de este estudio, se planteó la hipótesis de que las estatinas tienen propiedades antiinflamatorias independientes del colesterol y pueden incluirse en una estrategia de prevención más amplia contra los TNDS.

Finalmente, estudios recientes demostraron un papel beneficioso de la terapia antirretroviral en la reducción de la aparición de TNDS, que evaluó los efectos de la TAR temprana en el riesgo de TNDS (Borges et al., 2016; Borges et al., 2019). El papel protector de TAR sobre el riesgo de cáncer puede deberse a los efectos combinados sobre la modulación de los patrones inflamatorios, la recuperación inmunitaria y el control de la replicación del VIH y otros virus.

Principales neoplasias no definatorias de SIDA

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es uno de los TNDS más frecuentes en sujetos que viven con el VIH. De hecho, además de su alta prevalencia en la población general, el cáncer de pulmón es bien conocido por una ocurrencia aún más frecuente en sujetos con infección por VIH. Según un gran registro basado en la población estadounidense, el cáncer de pulmón es también la causa de muerte relacionada con el cáncer más frecuente entre las personas con infección por el VIH. Curiosamente, la mayoría de los sujetos son sintomáticos cuando se les diagnostica cáncer de pulmón, y la edad media en el momento del diagnóstico es de entre 45 y 50 años, de 5 a 10 años menos que en la población general (Horner et al., 2021; Sigel et al., 2017).

El exceso de riesgo es considerable para todos los principales subtipos de cáncer de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células pequeñas). Más del 80 % de todos los cánceres de pulmón observados en sujetos con VIH eran subtipos histológicos de células no pequeñas: en particular, el adenocarcinoma fue el tipo más frecuente, al igual que en la población general (Kiderlen et al., 2017).

La relación entre el cáncer de pulmón y el tabaquismo es bien conocida: el impacto relevante de este factor de riesgo puede superar otras posibles causas secundarias, ya que casi el 60% de los sujetos con infección por el VIH eran fumadores, según algunas encuestas realizadas en países de altos recursos (Frazier et al., 2018; Teixeira et al., 2020).

Sin embargo, un metanálisis que evaluó la incidencia de TNDS en receptores de trasplantes y en personas infectadas por el VIH encontró que las SIR para los cánceres relacionados con el tabaco no fueron significativamente más altas en las cohortes de VIH (Devresse et al., 2021).

Esta evidencia no era consistente con la hipótesis de que el humo del tabaco era el determinante clave del cáncer de pulmón en sujetos con infección por VIH, considerando la gran diferencia en las tasas de tabaquismo en estas dos poblaciones. De hecho, el tabaquismo era tan frecuente en los receptores de trasplante renal como en la población general, mientras que en las personas con VIH era dos veces más frecuente (Teixeira et al., 2020).

Además, en un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a más de 5.000 sujetos infectados por el VIH, se observó un mayor riesgo de cáncer de pulmón en comparación con población general (SIR 2,5), incluso después de ajustar por fumar tabaco (Winstone

et al., 2013). El papel del VIH como posible factor causal del cáncer de pulmón sigue siendo controvertido. Aunque las secuencias virales estaban ausentes en las células neoplásicas, se planteó la hipótesis de un posible efecto del VIH, ya que se demostró el papel de la proteína Tat del VIH-1 en la modulación de la expresión del protooncogén en líneas celulares de carcinoma broncoalveolar (Clark et al., 2017).

El envejecimiento de la población con VIH también es un cofactor importante del riesgo de cáncer de pulmón, mientras que el papel del deterioro del sistema inmunitario todavía no está del todo claro. De hecho, se planteó la hipótesis de que el impacto del VIH en el sistema inmunitario podría conducir a una vigilancia tumoral reducida también en el contexto del cáncer de pulmón, con SIR más altos en pacientes con recuentos de CD4 más bajos y en sujetos con SIDA (Dubrow et al., 2012).

Las tasas de mortalidad fueron más altas entre los pacientes con VIH, tanto tratados como no tratados, que en la población general. Al menos en parte, esto probablemente se debió a las disparidades en el tratamiento entre los dos grupos, motivado solo parcialmente por la evidencia de un mayor riesgo de toxicidad de la quimioterapia y los procedimientos quirúrgicos. En cuanto a la población general, los factores pronósticos desfavorables del cáncer de pulmón fueron los estadios más avanzados, el estado funcional deficiente y la falta de tratamiento contra la enfermedad. La terapia antirretroviral mostró un impacto positivo en las tasas de supervivencia (Frega et al., 2020).

Carcinoma hepatocelular

Después de la introducción de TAR, la incidencia de CHC se observó en diferentes cohortes, con tasas que oscilaban entre 10 y 36 casos nuevos por 100.000 personas infectadas por el VIH por año. El riesgo de CHC correspondiente fue de 3 a 6 veces mayor en el VIH que en la población general. En cuanto a otros TNDS, la incidencia de CHC aumentó después de la introducción de TAR, junto con el envejecimiento de la población con VIH. No obstante, algunos datos recientes obtenidos por el Estudio de combinación de cáncer de VIH de EEUU. La tasa de incidencia estandarizada se ha observado en una evaluación más reciente de la misma cohorte, centrándose en el post-TAR y evaluando el período de 1996 a 2012 (Hernández-Ramírez et al., 2017).

Es bien sabido que los sujetos con infección por VIH tienen un mayor riesgo de infecciones por VHB y VHC en comparación con la población general, y el VHC y el VHB representan los principales factores de riesgo de CHC en todo el mundo. Además

de ellos, en la mayoría de los estudios, la infección por VIH concomitante per se y los recuentos de células CD4 más bajos también se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de CHC, independientemente de la era TAR. Esto fue consistente con la observación de que la inmunosupresión inducida por el VIH y la activación inmune, causada por la translocación microbiana en el intestino, aumentó el riesgo de CHC a través de una aceleración del proceso de fibrosis hepática (Barreiro et al., 2016; Boyd et al., 2016; Sacchi et al., 2015).

El CHC fue una de las principales causas de muerte de las personas con SIDA entre 1999 y 2006. Factores que influyeron en la supervivencia fueron las opciones de retratamiento en caso de recurrencia del CHC y las características del tumor. Los sujetos infectados por el VIH no mostraron diferencias de pronóstico relevantes en comparación con la población general. De hecho, aunque el trasplante de hígado representa una de las posibles opciones terapéuticas también para los pacientes con CHC infectados por el VIH, las interacciones directas entre fármacos y el deterioro inmunitario en la competencia de los tratamientos inmunosupresores contra el rechazo son preocupantes y plantean preguntas desafiantes (Negri et al., 2021; Shaffer y Durand, 2018; Yuan et al., 2022).

Carcinoma anal

Las tasas de incidencia de cáncer anal se informan entre 15 y 24 casos por cada 100 000 personas infectadas por el VIH por año entre las personas infectadas por el VIH en los EEUU y Europa. Mientras que el carcinoma anal es poco común en la población general, es uno de los TNDS más comunes entre los pacientes VIH positivos, con un exceso de riesgo informado que varía de 20 a 50 veces en estudios de cohortes. La edad media de presentación es de 45-50 años y se observa con mayor frecuencia en HSH, en hombres que informan consumo de drogas por vía intravenosa y en mujeres (Haas et al., 2022; Hernández-Ramírez et al., 2017).

Como se señaló anteriormente, la principal causa de carcinoma anal es el VPH adquirido por transmisión sexual, principalmente el VPH-16. El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas, que surge de lesiones intraepiteliales anales (INA) precursoras de alto grado (Davis et al., 2018). De hecho, los mecanismos oncogénicos que conducen a este cáncer específico aún no están confirmados. A pesar de la sugerencia de que los mecanismos oncogénicos del VPH son similares en el cuello uterino y el ano, los modelos biológicos de carcinogénesis anal aún no están claros. Se planteó la hipótesis del papel de la inmunodeficiencia, ya que el riesgo de carcinoma anal

se asoció con la duración acumulada del recuento bajo de CD4 en el período anterior a la evolución de INA a cáncer (Colón-López et al., 2018). Esta evidencia sugirió que la progresión del cáncer puede estar relacionada con una alteración inmunitaria previa, lo que lleva al desarrollo de un proceso oncogénico incluso en el contexto de una reconstitución inmunitaria en curso. Por otro lado, el cáncer anal en sujetos con VIH disminuyeron con el tiempo, con un control más eficiente de la replicación del VIH; esto sugirió un posible papel del tratamiento antirretroviral en la supresión del efecto de la infección por VIH en la carcinogénesis del VPH (Hernandez-Ramirez et al., 2017).

Además, se observó que una menor carga viral del VIH se asoció con un menor riesgo de cáncer anal. En pacientes infectados por el VIH con carcinoma anal invasivo, el pronóstico mejoró constantemente durante las últimas décadas, reduciendo la brecha con la población no infectada. Las comparaciones recientes mostraron tasas de toxicidad similares entre pacientes VIH positivos y negativos, y tendencias similares con respecto a la supervivencia libre de progresión, libre de colostomía y específica del cáncer. Además, TAR mejoró la capacidad de tolerar la radiación y la quimioterapia concurrentes, incluido el cisplatino más 5- fluorouracilo. Otros predictores significativos de supervivencia fueron la edad, el sexo, la evidencia de metástasis en el momento del diagnóstico y un menor estado de comorbilidad (Bryant et al., 2018; Mathias-Machado et al., 2022; White et al., 2017).

Linfoma de Hodgkin

En pacientes inmunodeprimidos, el LH ocurre con más frecuencia que en la población general. En sujetos con VIH, la tasa de incidencia del LH es de 22 a 82 casos nuevos por 100 000 por año, lo que corresponde a un 10 a exceso de riesgo de 20 veces en comparación con la población general (Haas et al., 2022; Shiels et al., 2017).

Cabe destacar que las tasas de incidencia del LH entre los sujetos con infección por el VIH se redujeron en un 4% por año entre 1996 y 2010, según el US HIV Cancer Match Study (Hernandez-Ramirez et al, 2017). Además, el LH disminuyó a una tasa del 3% anual desde 1996. En un estudio realizado entre veteranos estadounidenses, una carga viral de TAR VIH más baja se asoció con un menor riesgo de LH, lo que demuestra el efecto beneficioso del control prolongado de la carga viral en la prevención de este TNDS (Sun et al., 2021).

Por otro lado, la relación entre una infección viral en curso y el deterioro del sistema inmunitario todavía no se comprende bien, surgieron datos inconsistentes de los

estudios de cohortes y se observaron hallazgos patológicos peculiares, como el secuestro de linfocitos en el sitio del tumor, en el contexto del LH (Moahi et al., 2022). En particular, en el Swiss HIV Cohort Study, el aumento del riesgo de LH se asoció con una menor proporción de CD4/CD8, lo que sugiere un posible efecto beneficioso de la restauración del sistema inmunitario. Por el contrario, algunas observaciones clínicas parecían confirmar la hipótesis de que una activación o reconstitución inmunitaria moderada después de la introducción de TAR puede aumentar la estimulación de las células B, la carga de linfocitos infectados por VHB y el consiguiente riesgo de desarrollo de LH (Noy, 2019).

El papel del tratamiento antirretroviral concomitante quedó claramente demostrado en el curso de quimioterapia del LH. De hecho, mientras que el tratamiento estándar con adriamicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina, sin tratamiento antirretroviral obtuvo tasas bajas de respuesta completa (RC) y de SG, la estrategia actual que combina el uso de antirretrovirales y quimioterapia permitió una mejora significativa en la RC, la SG y tasas de supervivencia sin eventos (Veeraballi et al., 2022).

Objetivos

Objetivo General

- Describir la frecuencia de eventos serios no SIDA neoplásico en pacientes VIH+ tratados con terapia antirretroviral que concurren al Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (Rosario, Argentina), durante los años 2012 a 2022

Objetivos Específicos

- Identificar la frecuencia de ESNS neoplásicos en los pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral.
- Caracterizar la relación de los ESNS con el recuento de linfocitos CD4 y la relación CD4/CD8, así como la carga viral plasmática al comienzo del tratamiento y al egreso.
- Describir la frecuencia de los ESNS con los eventos asociado al VIH+.

Materiales y métodos

Diseño

El estudio planteado fue de tipo cuantitativo, observacional, con un diseño descriptivo de corte transversal y retrospectivo. El estudio se llevó a cabo entre el 1 de enero hasta el 30 de junio del año 2023, tomando los datos del período comprendido entre el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre del año 2022.

Ámbito

El estudio fue realizado en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI) ubicado en la calle Mendoza 2612, de la Ciudad de Rosario Santa Fe Argentina. Este es una institución privada destinada a la atención médica personalizada en las áreas de cardiología, clínica médica, dermatología, infectología, medicina general, neurocirugía, neurología, proctología, psicología y reumatología.

Población y Selección de Muestra

La Población de estudio fueron todos los pacientes realizando TAR, de ambos sexos, mayores de edad, que concurrieron al Instituto CAICI durante los años 2012 a 2022. Aplicando los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años sin distinción de sexo con diagnóstico de VIH+, tratados con antirretrovirales que presenten algún evento serio no SIDA y que de su consentimiento informado de participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que abandonaron el tratamiento de antirretroviral durante el periodo de estudio.
- Registros de HC incompletos o discontinuidad en el seguimiento realizado en CAICI.

Muestreo y Tamaño Muestral

La muestra fue no probabilística por conveniencia con incorporación consecutiva

de los casos. Se realizaron visitas a las instalaciones del Instituto CAICI los días lunes y martes del mes de mayo durante las 10:00am y las 12:00pm para la recolección de los datos.

Instrumentos o Procedimientos

El instrumento de la recolección de datos fueron las historias médicas de los pacientes previa autorización de los mismos a través de la firma del consentimiento informado (Anexo 1), de las cuales se tomaron datos personales e información médica de interés tales como, edad, sexo, motivo de consulta, año de diagnóstico, forma de contagio, antecedentes personales, Nadir de linfocitos T CD4+, Carga viral VIH-1 pre-tratamiento, Carga viral VIH-1 durante el tratamiento y eventos no definitorios de SIDA presentado.

Definiciones

- **Género:** Identidad sexual con el cual se identifica una persona.
- **Edad:** Tiempo que transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de referencia. Se tomará la edad del paciente al momento del diagnóstico.
- **Valoración clínica:** Proceso utilizado para conocer el estado de un paciente. Se evaluarán los motivos de consulta, la forma de contagio, antecedentes personales, valores de laboratorios.
- **Eventos serios no SIDA:** Complicaciones frecuentes en los pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral. Entre estos se evaluará la incidencia de eventos cardiovasculares, renales, hepáticos y neoplásicos.
- **Carga viral:** Cantidad de VIH presente en la sangre u otros órganos del cuerpo humano (fluidos genitales, tejidos, etc.) de una persona con la infección. Se mide por el número de copias del virus por mililitro de sangre (copias/mL).
- **Relación CD4/CD8:** Marcador del riesgo de padecer determinados tipos de cáncer y eventos no asociados a sida

Variables

- Genero. Variable Cualitativa Nominal
Operacionalización: genero con el que se identifique el paciente
 - Cis Varón

- Cis Mujer
- Trans Varón
- Trans Mujer
- Otro. Especifique cual: _____

- Edad. Variable Cuantitativa Discreta

Operacionalización: En años cumplidos según la fecha de nacimiento del paciente.

- En años

- Existencia de consulta médica previa al diagnóstico. Variable Cualitativa Dicotómica

Operacionalización: asistió previo al diagnóstico a consulta médica

- Si
- No

- Forma de contagio. Variable Cualitativa Nominal

Operacionalización: Causa del contagio de VIH de los pacientes

- Sexual
- Drogadicción endovenosa
- Transfusión sanguínea
- Trasplante de órganos
- Vertical

- Año de diagnóstico. Variable Cuantitativa Discreta

Operacionalización: Periodo de tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico

- En años

- Categoría clínica. Variable Cualitativa Ordinal

Operacionalización: Según CDC al momento del diagnóstico

- Eventos serios no-SIDA previos al diagnóstico. Nominal

Operacionalización: antecedentes médicos previos al diagnóstico

- Cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria)
 - Renales (insuficiencia renal)
 - Hepáticos (insuficiencia hepática)
 - Neoplasias (todas aquellas neoplasias no marcadoras de SIDA).
- Primer valor de Linfocitos. Variable Cuantitativa Continua
Operacionalización: valor de prueba bioquímica
 - TCD4+ en mm³ y %
- Primer valor de carga viral. Variable Cuantitativa Continua
Operacionalización: valor de prueba bioquímica
- Carga viral egreso. Nominal
Operacionalización: número de copias del virus por mililitro de sangre (copias/mL).
- Relación linfocitos CD4/CD8. Variable Cuantitativa Continua
Operacionalización: valor de prueba bioquímica
Normal: mayor que 1.0
Alterada: menor que 1.0

Análisis de Datos

Los datos fueron volcados en una planilla de Excel y procesados utilizando el Software estadístico SPSS. Se expresaron en valores absolutos y relativos. Las variables cuantitativas se resumieron a través de medidas de posición centrales: media, mediana y modo y no centrales: cuartiles 1 y 3 y medidas de dispersión: rango y desvío estándar, mientras que las variables cualitativas se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas. A partir de estos datos se construyeron gráficos y tablas para una fácil visualización.

Consideraciones Éticas

Se respetaron los principios éticos para la investigación con humanos indicados por la Asociación Americana de Psicología (2022), la Declaración de Helsinki

(Asociación Médica Mundial, 2019) y la Ley Nacional 25.326 de Protección de Datos Personales, de aplicación en todo territorio nacional, asegurando el anonimato y la confidencialidad de todos los pacientes.

Resultados

En el momento del estudio, había incluidos un total de 136 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se consideró como momento basal para este estudio el comienzo del reclutamiento en la cohorte a partir de enero del 2012. De los 136 pacientes, 108 (79%) eran hombres y la media de edad era de 38.14 ± 12.45 años (min: 20; max: 74). La media de tiempo de seguimiento era de 5.91 ± 3.48 años, con un periodo total de observación de 12 pacientes-año. La totalidad de los pacientes recibió TAR en algún momento. La forma de contagio en el 98% (n=133) de los pacientes fue la sexual, seguido del contagio por vía endovenosa y por accidente laboral con el 1% respectivamente. Otras características de la población se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

| Variable | Frecuencia absoluta (n) | Frecuencia relativa (%) |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sexo | | |
| • Femenino | 28 | 21% |
| • Masculino | 108 | 79% |
| Orientación Sexual | | |
| • Bisexual | 4 | 3% |
| • Heterosexual | 69 | 51% |
| • Homosexual | 63 | 46% |
| Etnia | | |
| • Caucásica | 136 | 100% |
| Tiempo de diagnóstico | | |
| • 11 años | 38 | 28% |
| • 10 año | 14 | 10% |
| • 9 años | 17 | 13% |
| • 8 años | 11 | 8% |
| • 7 años | 10 | 7% |
| • 6 años | 10 | 7% |
| • 5 años | 10 | 7% |
| • 4 años | 13 | 10% |
| • 3 años | 8 | 6% |
| • 2 años | 4 | 3% |
| • 1 año | 1 | 1% |
| Categoría Clínica | | |
| • A1 | 27 | 20% |
| • A2 | 27 | 20% |
| • A3 | 5 | 4% |
| • B1 | 23 | 17% |
| • B2 | 33 | 24% |
| • B3 | 19 | 14% |
| • C3 | 2 | 1% |

En cuanto al mecanismo probable de transmisión predominante fue el homosexual 69/136 (51%), seguido del heterosexual 63 pacientes (46%) y el porcentaje restante 3% manifestó un comportamiento bisexual. Se evaluaron adicionalmente la carga viral, el conteo de CD4 y la relación CD4/CD8, tanto al ingreso como al egreso. En la tabla 2, se puede apreciar que al finalizar el tratamiento TAR se redujo la carga viral en el 96% de los pacientes, se incrementó el conteo de CD4 en el 70% y la relación CD4/CD8 se mantuvo alterada en el 60% de los pacientes.

Tabla 2. Parámetros al ingreso y egreso de los pacientes con ESNS

| Parámetro | Ingreso | | Egreso | |
|-------------------------|---------|-----|--------|-----|
| | (n) | (%) | (n) | (%) |
| Carga Viral | | | | |
| Indetectable <50 | 29 | 21% | 131 | 96% |
| 1000 a 250000 copias | 81 | 60% | 5 | 4% |
| 250001 a 1000000 copias | 19 | 14% | 0 | 0% |
| > 1000000 copias | 7 | 5% | 0 | 0% |
| Conteo de CD4 | | | | |
| <200 células | 28 | 21% | 3 | 2% |
| 201 – 350 células | 22 | 16% | 14 | 10% |
| 351 – 500 células | 39 | 29% | 24 | 18% |
| > 500 células | 47 | 35% | 95 | 70% |
| Relación CD4/CD8 | | | | |
| Normal >1 | 19 | 14% | 54 | 40% |
| Alterada <1 | 117 | 86% | 82 | 60% |

El número total de eventos clínicos diagnosticados durante el periodo de estudio fue 226 (Tabla 3). En este sentido se encontró que las infecciones oportunistas más frecuentes fueron la Neumonía, Hepatitis, Herpes, HPV, Sífilis y Candidiasis.

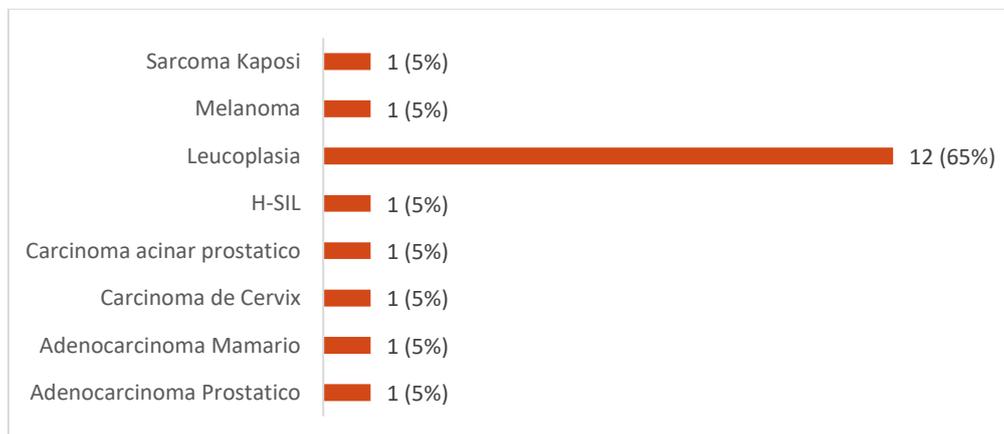
Tabla 3. Eventos clínicos diagnosticados en los pacientes VIH+ con TAR.

| ESNS | Frecuencia absoluta (n) | Frecuencia relativa (%) |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Adenocarcinoma mamario | 1 | 0.4% |
| Adenocarcinoma prostatico | 1 | 0.4% |
| Adenopatias | 3 | 1.3% |
| Aftas | 2 | 0.9% |
| Balanitis | 2 | 0.9% |
| Candidiasis | 14 | 6.1% |
| Carcinoma acinar prostatica | 1 | 0.4% |
| Carcinoma de cervix | 1 | 0.4% |
| Dermatitis | 2 | 0.9% |
| Diarrea | 2 | 0.9% |
| Eccema | 1 | 0.4% |
| Encefalitis | 1 | 0.4% |
| Erupciones eritematosas | 1 | 0.4% |
| Faringitis | 2 | 0.9% |
| Forunculo perianal | 1 | 0.4% |
| Gastritis | 1 | 0.4% |

| | | |
|--------------------------|----|-------|
| Gingivitis | 2 | 0.9% |
| Gonorrea | 3 | 1.3% |
| Hemorroides | 1 | 0.4% |
| Hepatitis | 25 | 10.8% |
| Herpes | 24 | 10.4% |
| Hiperqueratosis en codos | 1 | 0.4% |
| H-SIL | 1 | 0.4% |
| Impetigo | 1 | 0.4% |
| Infeccion por CMV | 1 | 0.4% |
| Infeccion urinaria | 2 | 0.9% |
| Leucoplasia | 12 | 5.2% |
| Melanoma | 1 | 0.4% |
| Meningitis | 2 | 0.9% |
| Microadenopatía | 10 | 4.3% |
| Neumonia | 27 | 11.7% |
| Neurotoxoplasmosis | 7 | 3.0% |
| Nevo intradérmico | 1 | 0.4% |
| Onicomycosis | 1 | 0.4% |
| Piadenopatías | 1 | 0.4% |
| PoliAdenopatías | 6 | 2.6% |
| Psoriasis | 1 | 0.4% |
| Retinitis | 1 | 0.4% |
| Rosacea papulopustulosa | 1 | 0.4% |
| Sarcoma Kaposi | 1 | 0.4% |
| Sífilis | 15 | 6.5% |
| Síndrome febril agudo | 4 | 1.7% |
| Síndrome pseudogripal | 9 | 3.9% |
| Tiñas pedis | 1 | 0.4% |
| Toxoplasmosis | 1 | 0.4% |
| Tuberculosis | 4 | 1.7% |
| Uretritis | 3 | 1.3% |
| Virus de papiloma humano | 18 | 7.8% |
| Vulvovaginitis | 2 | 0.9% |
| Carcinoma de cervix | 1 | 0.4% |

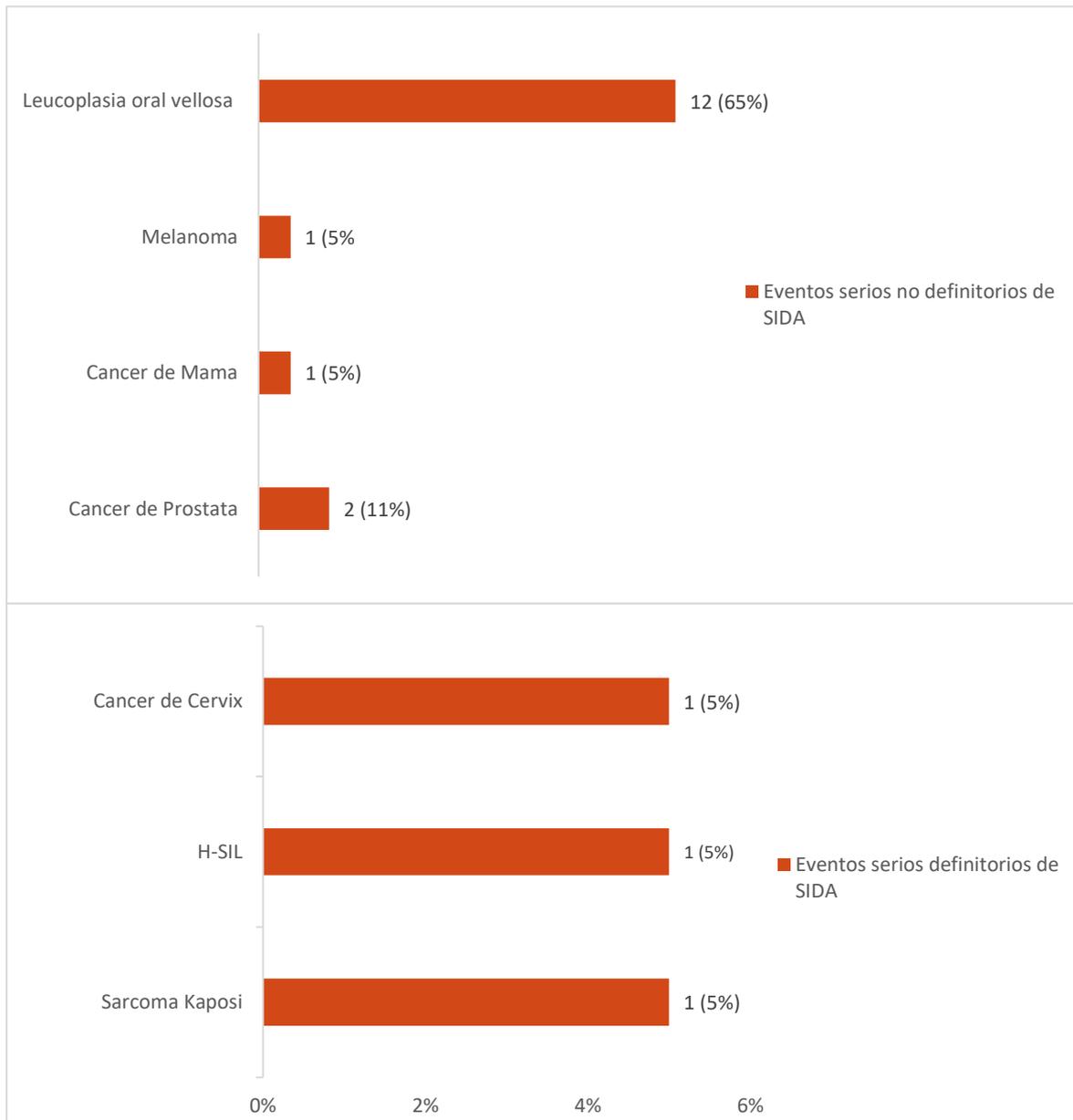
El número de pacientes con eventos serios neoplásicos fue de 19 (Gráfico 1). Un 14% de la población a estudio fue diagnosticado de al menos una neoplasia, con una tasa de incidencia de 1.39 nuevos cánceres por cada 10 pacientes al año.

Gráfico 1. Eventos serios neoplásicos detectados.



De los 19 casos de neoplasias diagnosticadas, 15% (n=3) fueron eventos serios definitorios de SIDA y 85% (n=16) eventos serios no definitorios de SIDA, entre los que se encontró la leucoplasia oral vellosa, el melanoma, el cáncer de mama y de próstata (Grafico 2).

Gráfico 2. Neoplasias no definitorias de SIDA vs definitorias de SIDA.



Discusión

Los eventos serios no SIDA se han presentado con mayor frecuencia en la población VIH+ masculina, indicando que la principal forma de contagio fue la sexual tanto en pacientes homosexuales como heterosexuales, en un 98%, lo cual coincide con los resultados del Ministerio de Salud Argentina, 2022.

Hay varios mecanismos de transmisión tales como el homosexual, en un 51%, heterosexual en un 46% y los de tipo bisexual en un 3%. En este sentido, es cierto que las relaciones sexuales sin protección son la forma más común de transmisión del virus, pero la orientación sexual no es un factor determinante en la transmisión del VIH. Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en los Estados Unidos, la mayoría de las nuevas infecciones por VIH se producen a través de relaciones sexuales sin protección entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), lo que representa aproximadamente el 66% de todas las nuevas infecciones. Las relaciones sexuales sin protección entre hombres y mujeres representan aproximadamente el 24% de las nuevas infecciones, mientras que el uso compartido de agujas o jeringas contaminadas con el virus representa aproximadamente el 7% de las nuevas infecciones Achhra et al (2018).

Es importante destacar que los porcentajes de transmisión pueden variar según la región geográfica, los factores culturales, sociales que influyen en la conducta sexual y en la adopción de medidas preventivas. En cualquier caso, el uso de preservativos, junto con la implementación de prácticas de prevención son fundamentales para reducir el riesgo de infección por VIH Bruyand et al. (2015a).

En cuanto a las infecciones oportunistas más frecuentes para el caso de los eventos serios no SIDA se considera principalmente a la Neumonía, Hepatitis, Herpes, HPV, Sífilis y Candidiasis. En este sentido, Hernández et al. (2017), informa que las personas con VIH poseen un riesgo elevado de cáncer en general, cánceres definatorios de sida (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y cuello uterino), la mayoría otros cánceres relacionados con virus (por ejemplo, ano, hígado y linfoma de Hodgkin) y algunos cánceres no relacionados con virus (de pulmón), pero no para otros cánceres comunes. El riesgo de varios tipos de cáncer fue mayor después del inicio del SIDA y disminuyó a lo largo de los períodos del calendario. Los índices de incidencia estandarizados (SIR) no aumentaron con el tiempo para ningún tipo de cáncer.

Por otro lado, se ha obtenido que 14% de la población del estudio fue diagnosticado con al menos una neoplasia, con una tasa de incidencia de 1.39 nuevos cánceres por cada 10 pacientes al año. En este sentido, el estudio de Wong et al. (2018), expresa que la prevalencia de la multimorbilidad ha aumentado entre las personas con VIH que se han vinculado con éxito a la atención. Encontraron que la proporción de adultos con ≥ 2 condiciones no relacionadas con el VIH asociadas con la edad (basado en 6 condiciones de interés, documentadas por diagnóstico, tratamiento y/o evaluación de laboratorio) aumentó casi tres veces desde 2000 y que la HTA y la hipercolesterolemia son los componentes más destacados de la multimorbilidad. La edad avanzada, el contacto heterosexual y la raza/etnicidad blanca se asociaron con una mayor prevalencia de morbilidad múltiple. Sobre la base de estas observaciones, y en apoyo de las iniciativas nacionales, existe una necesidad cada vez mayor de atención clínica que aborde las complejidades de las enfermedades múltiples y potencialmente interactuantes entre las personas con VIH.

En el estudio, los eventos serios no SIDA diagnosticados el 53% era no definitorios de SIDA y 47% definitorios. En los no definitorios los más frecuentes fueron las infecciones de transmisión sexual (30%) como el HPV (15%), el sífilis (12%) y la gonorrea (3%); seguido de la Hepatitis (20%) y la microadenopatía (8%). De esta forma, se entiende que las personas con VIH pueden estar en riesgo de desarrollar una variedad de afecciones médicas no relacionadas con el SIDA. Estos eventos no definitorios de SIDA pueden incluir infecciones de transmisión sexual (ITS) como la sífilis, gonorrea y el virus del papiloma humano (VPH), así como también otras enfermedades como la hepatitis viral, la tuberculosis, la neumonía, y las enfermedades cardiovasculares, entre otras (Chaudhary et al. (2022).

Sin embargo, es importante tener en cuenta que los porcentajes que ha mencionado pueden variar según la población estudiada y la región geográfica. Además, es importante destacar que el VIH puede debilitar el sistema inmunológico, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones y otras enfermedades. Por lo tanto, es fundamental que las personas con VIH reciban atención médica regular y sigan un tratamiento antirretroviral (ART) para mantener su sistema inmunológico en buen estado y reducir el riesgo de desarrollar complicaciones médicas. También es importante que las personas con VIH reciban educación sobre la prevención de ITS y otras enfermedades, y adopten medidas preventivas para reducir el riesgo de infección (Combes, et al. (2018).

También se obtenido como hallazgo importante que los eventos serios definitorios de SIDA, la neumonía (25%) fue el más frecuente, seguido del Herpes (22%), la candidiasis (13%), la leucoplasia (13%), el síndrome pseudogripal (8%) y la neurotoxoplasmosis (6%). De esta forma, Noy (2019), explica que en estudios de cohortes, la viremia del VIH y la profundidad del nadir de CD4 aumentan el riesgo de linfoma. Incluso las interrupciones del TAR planificadas relativamente cortas en un ensayo aleatorizado de conservación de fármacos aumentaron seis veces el riesgo de cáncer y 3,7 veces el riesgo de linfoma. De hecho, el VIH puede impulsar directamente la linfogénesis. La proteína p17 de la matriz del VIH-1 persiste en los centros germinales después de la supresión del fármaco del VIH-1; sus variantes (vp17s) activan la señalización de Akt, promoviendo el crecimiento de células B transformadas, y también pueden aumentar la proteína de membrana latente 1 (LMP-1) de la oncoproteína EBV en linfocitos B infectados con EBV, lo que lleva a un linfoma.

El recuento bajo de linfocitos T CD4 se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar TDS. Esta asociación no está clara en los tumores no definitorios de SIDA (TNDS), hay estudios que la encuentran y otros que no (Baker et al., 2008; Crum-Cianflone et al., 2009). Además, parece que en TNDS podría tener mayor valor pronóstico el nadir de CD4 que la cifra al diagnóstico del tumor (Prosperi et al., 2010). En cuanto a la situación inmunitaria de los pacientes de este 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 (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, 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 (Gotti et al., 2014). 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, 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.

De igual manera, los pacientes infectados por el VIH tienen una mayor prevalencia de hepatitis viral B. La detección de la hepatitis B es particularmente importante antes del

tratamiento con regímenes que contienen rituximab. Rituximab puede provocar la reactivación del virus de la hepatitis B latente o la exacerbación de una infección de bajo nivel, lo que lleva a una insuficiencia hepática fulminante. Los pacientes que arrojan resultados positivos para la hepatitis B deben recibir terapia antiviral para la hepatitis B, a menudo lograda con medicamentos que se superponen con la terapia contra el VIH. Se debe tener cuidado para evitar la profilaxis de la hepatitis B sin una terapia antirretroviral altamente activa para evitar el crecimiento de cepas de VIH resistentes (Noy, 2019).

Limitaciones

Al ser un estudio uncentricos, los resultados obtenidos no pueden extrapolarse a la población total de paciente VIH+ diagnosticados con neoplasia no definitoria de SIDA de la ciudad de Rosario.

Al ser un estudio retrospectivo que dependió de la utilización de fuentes secundarias para la obtención de los datos, existió la posibilidad de que no todos los casos de neoplasias no definitorias de SIDA hayan sido registrados, además de posibles errores de registros.

Conclusiones

Los eventos serios no SIDA neoplásicos se presentan con mayor frecuencia en pacientes VIH+ masculinos mayores de 38 años con un periodo de seguimiento superior a 5 años que habían recibido TAR. Los ESNDS representaron el 85% de las neoplasias diagnosticadas en la población estudiada entre las que se encontraron el cáncer de mama, la leucoplasia oral vellosa, el melanoma y el cáncer de próstata.

Referencias bibliográficas

- Achhra, A. C., Sabin, C., Ryom, L., Hatleberg, C., Antonella d'Aminio, M., de Wit, S., Phillips, A., Pradier, C., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., Bonnet, F., Mocroft, A., Lundgren, J., Law, M. G., & D:A:D Study Group (2018). Body Mass Index and the Risk of Serious Non-AIDS Events and All-Cause Mortality in Treated HIV-Positive Individuals: D: A: D Cohort Analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 78(5), 579–588. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001722>
- Arrondo, F. R., von Wichmann, M. Á., Camino, X., Goenaga, M. Á., Ibarguren, M., Azcune, H., ... & Seinorte, G. (2018). Estudio caso-control de tumores no defintorios de SIDA en una cohorte prospectiva de pacientes infectados por el VIH. *Medicina Clínica*, 150(8), 291-296. DOI: [10.1016/j.medcli.2017.03.032](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.032)
- Baker, J. V., Peng, G., Rapkin, J., Abrams, D. I., Silverberg, M. J., MacArthur, R. D., Cavert, W. P., Henry, W. K., Neaton, J. D., & Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) (2008). CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS (London, England)*, 22(7), 841–848. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f7cb76>
- Barreiro, P., Labarga, P., de Mendoza, C., Benítez-Gutiérrez, L., Fernandez-Montero, J. V., Peña, J. M., & Soriano, V. (2016). High serum HCV RNA in chronic hepatitis C patients coinfectd with HIV despite successful antiretroviral therapy. *Antiviral therapy*, 21(6), 489–494. <https://doi.org/10.3851/IMP3038>
- Bearz, A., Vaccher, E., Martellotta, F., Spina, M., Talamini, R., Lleshi, A., Cacopardo, B., Nunnari, G., Berretta, M., Tirelli, U., & Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (2014). Lung cancer in HIV positive patients: the GICAT experience. *European review for medical and pharmacological sciences*, 18(4), 500–508.

- Borges, Á. H., Neuhaus, J., Babiker, A. G., Henry, K., Jain, M. K., Palfreeman, A., Mugenyi, P., Domingo, P., Hoffmann, C., Read, T. R., Pujari, S., Meulbroek, M., Johnson, M., Wilkin, T., Mitsuyasu, R., & Insight Start Study Group (2016). Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(12), 1668–1676. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw621>
- Borges, Á. H., Neuhaus, J., Sharma, S., Neaton, J. D., Henry, K., Anagnostou, O., Staub, T., Emery, S., Lundgren, J. D., INSIGHT SMART, & START Study Groups (2019). The Effect of Interrupted/Deferred Antiretroviral Therapy on Disease Risk: A SMART and START Combined Analysis. *The Journal of infectious diseases*, 219(2), 254–263. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy442>
- Boyd, A., Lacombe, K., & Girard, P. M. (2016). An improved understanding of severe liver morbidity in HIV-infected individuals. *AIDS*, 30(11), 1843-1845.
- Bruyand, M., Le Marec, F., Lavole, A., Leffondre, K., Spano, J. P., Le Moing, V., Tattevin, P., March, L., Cadranel, J., Bonnet, F., & Guiguet, M. (2015b). Protease inhibitors exposure is not related to lung cancer risk in HIV smoker patients: a nested case-control study. *AIDS (London, England)*, 29(9), 1105–1109. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000645>
- Bruyand, M., Ryom, L., Shepherd, L., Fatkenheuer, G., Grulich, A., Reiss, P., de Wit, S., D Arminio Monforte, A., Furrer, H., Pradier, C., Lundgren, J., Sabin, C., & D:A:D study group (2015a). Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D: A: D study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 68(5), 568–577. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000523>

- Bryant, A. K., Huynh-Le, M. P., Simpson, D. R., Gupta, S., Sharabi, A. B., & Murphy, J. D. (2018). Association of HIV status with outcomes of anal squamous cell carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA oncology*, 4(1), 120-122. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2844
- Caccuri, F., Marsico, S., Fiorentini, S., Caruso, A. y Giagulli, C. (2016). Proteína p17 de la matriz del VIH-1 y sus receptores. *Objetivos farmacológicos actuales*, 17 (1), 23–32. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150825110840>
- Cardona Ojeda, M. F. (2018). Características Clínico Epidemiológicas de pacientes con VIH y Neoplasias atendidos en la Unidad de Infectología de la Ciudad Hospitalaria" Dr. Enrique Tejera". Valencia-Venezuela. 2001-2016. *Bol. venez. infectol*, 5-10.
- Ceccarelli, M., Rullo, E. V., Facciola, A., Madeddu, G., Cacopardo, B., Taibi, R., D'Aleo, F., Pinzone, M. R., Picerno, I., di Rosa, M., Visalli, G., Condorelli, F., Nunnari, G., & Pellicanò, G. F. (2018). Head and neck squamous cell carcinoma and its correlation with human papillomavirus in people living with HIV: a systematic review. *Oncotarget*, 9(24), 17171–17180. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24660>
- Chaudhary, O., Trotta, D., Wang, K., Wang, X., Chu, X., Bradley, C., ... & Emu, B. (2022). Patients with HIV-associated cancers have evidence of increased T cell dysfunction and exhaustion prior to cancer diagnosis. *Journal for immunotherapy of cancer*, 10(4).
- Chiao, E. Y., Coghill, A., Kizub, D., Fink, V., Ndlovu, N., Mazul, A., & Sigel, K. (2021). The effect of non-AIDS-defining cancers on people living with HIV. *The Lancet Oncology*, 22(6), e240–e253. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00137-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00137-6)

- Chinula, L., Moses, A., & Gopal, S. (2017). HIV-associated malignancies in sub-Saharan Africa: progress, challenges, opportunities. *Current Opinion in HIV and SIDA*, 12(1), 89. doi:10.1097/COH.0000000000000329.
- Clark, E., Nava, B., & Caputi, M. (2017). Tat is a multifunctional viral protein that modulates cellular gene expression and functions. *Oncotarget*, 8(16), 27569–27581. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15174>
- Colón-López, V., Shiels, M. S., Machin, M., Ortiz, A. P., Strickler, H., Castle, P. E., ... & Engels, E. A. (2018). Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 36(1), 68.
- Combes, J. D., Heard, I., Poizot-Martin, I., Canestri, A., Lion, A., Piroth, L., ... & Etienney, I. (2018). Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus–positive men who have sex with men. *The Journal of infectious diseases*, 217(10), 1535-1543. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy059>
- Cornejo-Juárez, P., Cavildo-Jerónimo, D., & Volkow-Fernández, P. (2018). Non-SIDA defining cancer (TNDS) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico. *SIDA research and therapy*, 15(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12981-018-0202-2>
- Cozzi-Lepri, A., Zangerle, R., Machala, L., Zilmer, K., Ristola, M., Pradier, C., Kirk, O., Sambatakou, H., Fätkenheuer, G., Yust, I., Schmid, P., Gottfredsson, M., Khromova, I., Jilich, D., Flisiak, R., Smidt, J., Rozentale, B., Radoi, R., Losso, M. H., Lundgren, J. D., ... EuroSIDA Study Group (2018). Incidence of cancer and overall risk of mortality in individuals treated with raltegravir-based and non-raltegravir-based combination antiretroviral therapy regimens. *HIV medicine*, 19(2), 102–117. <https://doi.org/10.1111/hiv.12557>

- Crum-Cianflone, N., Hullsiek, K. H., Marconi, V., Weintrob, A., Ganesan, A., Barthel, R. V., Fraser, S., Agan, B. K., & Wegner, S. (2009). Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS (London, England)*, *23*(1), 41–50. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328317cc2d>
- Danel, C., Moh, R., Gabillard, D., Badje, A., Le Carrou, J., Ouassa, T., Ouattara, E., Anzian, A., Ntakpé, JB, Minga, A., Kouame, GM, Bouhoussou, F., Emieme, A., Kouamé, A., Inwoley, A., Toni, TD, Ahiboh, H., Kabran, M., Rabe, C., ... Anglaret, X. (2015). Un ensayo de los primeros antirretrovirales y la terapia preventiva con isoniazida en África. *La revista de medicina de Nueva Inglaterra*, *373* (9), 808–822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>
- Danel, C., Moh, R., Gabillard, D., Badje, A., Le Carrou, J., Ouassa, T., Ouattara, E., Anzian, A., Ntakpé, J. B., Minga, A., Kouame, G. M., Bouhoussou, F., Emieme, A., Kouamé, A., Inwoley, A., Toni, T. D., Ahiboh, H., Kabran, M., Rabe, C., ... Anglaret, X. (2015). A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine*, *373*(9), 808–822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>
- Davis, K. G., & Orangio, G. R. (2018). Basic Science, Epidemiology, and Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia and Its Relationship to Anal Squamous Cell Cancer. *Clinics in colon and rectal surgery*, *31*(6), 368–378. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668107>
- Devresse, A., Gohy, S., Robert, A., & Kanaan, N. (2021). How to manage cigarette smoking in kidney transplant candidates and recipients?. *Clinical Kidney Journal*, *14*(11), 2295-2303. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab072>

- Drechsler, H., Ayers, C., Cutrell, J., Arasaratnam, R., & Bedimo, R. (2021). Consistent use of lipid lowering therapy in HIV infection is associated with low mortality. *BMC infectious diseases*, *21*(1), 1-10.
- Dubrow, R., Silverberg, M. J., Park, L. S., Crothers, K., & Justice, A. C. (2012). HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Current opinion in oncology*, *24*(5), 506–516. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328355e131>
- Franzetti, M., Ricci, E., & Bonfanti, P. (2019). The Pattern of Non-SIDA-defining Cancers in the HIV Population: Epidemiology, Risk Factors and Prognosis. A Review. *Current HIV research*, *17*(1), 1–12. <https://doi.org/10.2174/1570162X17666190327153038>
- Frazier, E. L., Sutton, M. Y., Brooks, J. T., Shouse, R. L., & Weiser, J. (2018). Trends in cigarette smoking among adults with HIV compared with the general adult population, United States - 2009-2014. *Preventive medicine*, *111*, 231–234. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.03.007>
- Frega, S., Ferro, A., Bonanno, L., Guarneri, V., Conte, P., & Pasello, G. (2020). Cáncer de Pulmón (CP) en Pacientes VIH Positivos: Características Patógenas e Implicaciones para el Tratamiento. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, *21* (5), 1601. MDPI AG. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21051601>
- Goedert, J. J., Hosgood, H. D., Biggar, R. J., Strickler, H. D., & Rabkin, C. S. (2016). Screening for Cancer in Persons Living with HIV Infection. *Trends in cancer*, *2*(8), 416–428. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.06.007>
- Gotti, D., Raffetti, E., Albini, L., Sighinolfi, L., Maggiolo, F., Di Filippo, E., Ladisa, N., Angarano, G., Lapadula, G., Pan, A., Esposti, A. D., Fabbiani, M., Focà, E.,

- Scalzini, A., Donato, F., Quiros-Roldan, E., & Master Cohort Group (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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094768>
- Guidry, J. T., & Scott, R. S. (2017). The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus research*, 231, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.002>
- Guillén, A., Siso, R., & Comegna, M. (2019). Causas de muerte en pacientes infectados con VIH en el año 2017. Hospital Vargas de Caracas. *Bol Venez Infectol Vol. 30-Nº 1, enero-junio 2019*, 24.
- Haas, C. B., Engels, E. A., Horner, M. J., Freedman, N. D., Luo, Q., Gershman, S., ... & Shiels, M. S. (2022). Trends and risk of lung cancer among people living with HIV in the USA: a population-based registry linkage study. *The Lancet HIV*, 9(10), e700-e708.
- Hecht, M., Harrer, T., Körber, V., Sarpong, E. O., Moser, F., Fiebig, N., ... & Distel, L. V. (2018). Cytotoxic effect of Efavirenz in BxPC-3 pancreatic cancer cells is based on oxidative stress and is synergistic with ionizing radiation. *Oncology Letters*, 15(2), 1728-1736.
- Hernández-Ramírez, R. U., Shiels, M. S., Dubrow, R., & Engels, E. A. (2017). Spectrum of cancer risk among HIV-infected people in the United States during the modern antiretroviral therapy era: a population-based registry linkage study. *The lancet. HIV*, 4(11), e495-e504. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30125-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30125-X)
- Horner, M. J., Shiels, M. S., Pfeiffer, R. M., & Engels, E. A. (2021). Deaths attributable to cancer in the US Human Immunodeficiency Virus population during 2001–2015. *Clinical Infectious Diseases*, 72(9), e224-e231.

- Hove-Skovsgaard, M., Zhao, Y., Tingstedt, J. L., Hartling, H. J., Thudium, R. F., Benfield, T., ... & Nielsen, S. D. (2020). Impact of age and HIV status on immune activation, senescence and apoptosis. *Frontiers in immunology*, *11*, 583569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583569>
- Iser, D. M., Warner, N., Revill, P. A., Solomon, A., Wightman, F., Saleh, S., ... & Lewin, S. R. (2010). Coinfection of hepatic cell lines with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus leads to an increase in intracellular hepatitis B surface antigen. *Journal of virology*, *84*(12), 5860-5867.
- Khandwala, P., Singhal, S., Desai, D., Parsi, M. y Potdar, R. (2021). Cáncer anal asociado al VIH. *Cureus* , *13* (5), e14834. <https://doi.org/10.7759/cureus.14834>
- Kiderlen, T. R., Siehl, J., & Hentrich, M. (2017). HIV-associated lung cancer. *Oncology research and treatment*, *40*(3), 88-92. <https://doi.org/10.1159/000458442>
- Kim, H. J., Ko, Y. H., Kim, J. E., Lee, S. S., Lee, H., Park, G., Paik, J. H., Cha, H. J., Choi, Y. D., Han, J. H., Huh, J., & Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists (2017). Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *Journal of pathology and translational medicine*, *51*(4), 352–358. <https://doi.org/10.4132/jptm.2017.03.15>
- Martín-Onraet, A., Piñeirua-Menéndez, A., Perales-Martínez, D., Ortega-Pérez, R., Barrera-García, A., Sierra-Madero, J., & Volkow-Fernández, P. (2015). Mortalidad hospitalaria en pacientes con infección por VIH: a diez años del acceso universal a TARAA en México. *salud pública de méxico*, *57*, s163-s170.
- Mathias-Machado, M. C., Peixoto, R. D. A., Moniz, C. M. V., & Jácome, A. A. (2022). Biomarkers in Anal Cancer: Current Status in Diagnosis, Disease Progression and Therapeutic Strategies. *Biomedicines*, *10*(8), 2029.

- Ministerio de Salud Argentina. (2022). Boletín N° 39 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina Año XXV-Diciembre de 2022. En *Ministerio de Salud Argentina*. <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>
- Moahi, K., Ralefala, T., Nkele, I., Triedman, S., Sohani, A., Musimar, Z., ... & Dryden-Peterson, S. (2022). HIV and Hodgkin Lymphoma Survival: A Prospective Study in Botswana. *JCO Global Oncology*, 8, e2100163.
- Muñoz-Hernando, L., Oliver-Pérez, R., Bravo-Violeta, V., Olloqui, A., Parte-Izquierdo, B., Almansa-González, C., ... & Tejerizo-García, A. (2022). Prevalence of Anal High-Risk Human Papilloma Virus Infection and Abnormal Anal Cytology among Women Living with HIV. *Journal of Personalized Medicine*, 12(11), 1778.
- Nagata, N., Nishijima, T., Niikura, R., Yokoyama, T., Matsushita, Y., Watanabe, K., ... & Gatanaga, H. (2018). Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. *BMC cancer*, 18(1), 1-9.
- Negri, F., Missale, G., Degli Antoni, A., & Porta, C. (2021). Hepatocellular cancer therapy in patients with HIV infection: Disparities in cancer care, trials enrolment, and cancer-related research. *Translational Oncology*, 14(9), 101153.
- Noiman, A., Esber, A., Wang, X., Bahemana, E., Adamu, Y., Iroezindu, M., ... & Agan, B. K. (2022). Clinical factors and outcomes associated with immune non-response among virally suppressed adults with HIV from Africa and the United States. *Scientific reports*, 12(1), 1-11. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-04866-z.pdf?origin=ppub>

- Noy, A. (2019). Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 134(17), 1385-1394.
<https://doi.org/10.1182/sangre-2018-01-791400>
- Olmedo Samperio, M. (2019). Neoplasias no definitivas de SIDA en pacientes VIH.
<https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/42626>
- Organización Mundial de la Salud. (2022a). *Infección por el VIH*. OMS.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-SIDA>
- Park, B., Ahn, K. H., Choi, Y., Kim, J. H., Seong, H., Kim, Y. J., ... & Kim, S. W. (2022). Cancer Incidence Among Adults With HIV in a Population-Based Cohort in Korea. *JAMA Network Open*, 5(8), e2224897-e2224897.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.24897
- Prosperi, M. C., Cozzi-Lepri, A., Castagna, A., Mussini, C., Murri, R., Giacometti, A., Torti, C., Costantini, A., Narciso, P., Ghinelli, F., Antinori, A., d'Arminio Monforte, A., & Ico Foundation Study Group (2010). Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(9), 1316–1321.
<https://doi.org/10.1086/651688>
- Prosperi, M. C., Cozzi-Lepri, A., Castagna, A., Mussini, C., Murri, R., Giacometti, A., Torti, C., Costantini, A., Narciso, P., Ghinelli, F., Antinori, A., d'Arminio Monforte, A., & Ico Foundation Study Group (2010). Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(9), 1316–1321.
<https://doi.org/10.1086/651688>

- Quiros-Roldan, E., Properzi, M., Paghera, S., Raffetti, E., Castelli, F., & Imberti, L. (2020). Factors associated with immunosenescence during early adulthood in HIV-infected patients after durable efficient combination antiretroviral therapy. *Scientific reports*, *10*(1), 1-7.
- Riddell IV, J., Brouwer, A. F., Walline, H. M., Campredon, L. P., Meza, R., Eisenberg, M. C., ... & Schlecht, N. F. (2022). Oral human papillomavirus prevalence, persistence, and risk-factors in HIV-positive and HIV-negative adults. *Tumour virus research*, *13*, 200237.
- Sacchi, P., Cima, S., Corbella, M., Comolli, G., Chiesa, A., Baldanti, F., Klersy, C., Novati, S., Mulatto, P., Mariconti, M., Bazzocchi, C., Puoti, M., Pagani, L., Filice, G., & Bruno, R. (2015). Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *47*(3), 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.11.012>
- Santos, J., Valencia, E., & de GeSIDA, P. D. E. (2019). Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de SIDA e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *32*(8), 515-522. http://geSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/05/geSIDA_DC_TumoresNoDefinitorios_Marzo_2019_14_05_19.pdf
- Shaffer, A. A., & Durand, C. M. (2018). Solid Organ Transplantation for HIV-Infected Individuals. *Current treatment options in infectious diseases*, *10*(1), 107–120. <https://doi.org/10.1007/s40506-018-0144-1>

- Shiels, M. S., Althoff, K. N., Pfeiffer, R. M., Achenbach, C. J., Abraham, A. G., Castilho, J., Cescon, A., D'Souza, G., Dubrow, R., Eron, J. J., Gebo, K., John Gill, M., Goedert, J. J., Grover, S., Hessol, N. A., Justice, A., Kitahata, M., Mayor, A., Moore, R. D., Napravnik, S., ... North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) (2017). HIV Infection, Immunosuppression, and Age at Diagnosis of Non-AIDS-Defining Cancers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(4), 468–475. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw764>
- Shmakova, A., Germini, D., & Vassetzky, Y. (2020). HIV-1, HAART and cancer: a complex relationship. *International journal of cancer*, 146(10), 2666-2679.
- Siddharthan, R. V., Lanciault, C., & Tsikitis, V. L. (2019). Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, and treatment. *Annals of gastroenterology*, 32(3), 257–263. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0364>
- Sigel, K., Makinson, A., & Thaler, J. (2017). Lung cancer in persons with HIV. *Current opinion in HIV and AIDS*, 12(1), 31–38. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000326>
- Spano, J. P., Poizot-Martin, I., Costagliola, D., Boué, F., Rosmorduc, O., Lavolé, A., ... & Quéro, L. (2016). Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVH Working Group. *Annals of Oncology*, 27(3), 397-408.
- Suárez Ramírez, Nancy, Quiñones Suárez, Nancy Ivis, Soler Santana, Raxsy, & Marin Mendez, Mayelin. (2020). Supervivencia de personas seropositivas al virus de la inmunodeficiencia humana en un área de salud de Santiago de Cuba. *MEDISAN*, 24(6), 1089-1101.

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000601089&lng=es&tlng=es.

Sun, J., Althoff, K. N., Jing, Y., Horberg, M. A., Buchacz, K., Gill, M. J., ... & Kirk, G. D. (2021). Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA network open*, 4(2), e2037512-e2037512. doi:10.1001/jamannetworkopen.2020.37512

Teixeira, L. de S. L., Ceccato, M. das G. B., Carvalho, W. da S., Costa, J. de O., Bonolo, P. de F., Mendes, J. C., & Silveira, M. R. (2020). Prevalence of smoking and associated factors in people living with HIV undergoing treatment. *Revista De Saúde Pública*, 54, 108. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001828>

Veeraballi, S., Chan, K. H., Slim, J., Shaaban, H. S., & Guron, G. (2022). A successful initiation of treatment of Hodgkin's lymphoma with adriamycin-bleomycin-vinblastine-dacarbazine dose reduction in a patient with fulminant hepatic failure and co-infection with human immunodeficiency virus and hepatitis B. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 28(2), 479-485. <https://doi.org/10.1177/1078155221104018>

Wang, C. J., Sparano, J., & Palefsky, J. M. (2017). Human Immunodeficiency Virus/SIDA, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 26(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.010>

Wei, F., Gaisa, M. M., D'Souza, G., Xia, N., Giuliano, A. R., Hawes, S. E., ... & Clifford, G. M. (2021). Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *The Lancet HIV*, 8(9), e531-e543. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00108-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00108-9)

- White, E. C., Khodayari, B., Erickson, K. T., Lien, W. W., Hwang-Graziano, J., & Rao, A. R. (2017). Comparison of Toxicity and Treatment Outcomes in HIV-positive Versus HIV-negative Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *American journal of clinical oncology*, *40*(4), 386–392. <https://doi.org/10.1097/COC.000000000000172>
- Wilkin, T. J., Chen, H., Cespedes, M. S., Leon-Cruz, J. T., Godfrey, C., Chiao, E. Y., Bastow, B., Webster-Cyriaque, J., Feng, Q., Dragavon, J., Coombs, R. W., Presti, R. M., Saah, A., & Cranston, R. D. (2018). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *67*(9), 1339–1346. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy274>
- Winstone, T. A., Man, S. F. P., Hull, M., Montaner, J. S., & Sin, D. D. (2013). Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest*, *143*(2), 305–314. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1699>
- Wong, C., Gange, S. J., Moore, R. D., Justice, A. C., Buchacz, K., Abraham, A. G., Rebeiro, P. F., Koethe, J. R., Martin, J. N., Horberg, M. A., Boyd, C. M., Kitahata, M. M., Crane, H. M., Gebo, K. A., Gill, M. J., Silverberg, M. J., Palella, F. J., Patel, P., Samji, H., Thorne, J., ... North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) (2018). Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *66*(8), 1230–1238. <https://doi.org/10.1093/cid/cix998>

Yarchoan, R., & Uldrick, T. S. (2018). HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *The New England journal of medicine*, 378(11), 1029–1041.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra1615896>

Yuan, T., Hu, Y., Zhou, X., Yang, L., Wang, H., Li, L., ... & Zou, H. (2022). Incidence and mortality of non-SIDA-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 52, 101613. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101613>

Anexo 1. Consentimiento informado

Se me explicó que mi participación es voluntaria y que toda la información personal obtenida para este estudio será estrictamente confidencial, conforme a la ley de protección de los datos personales N° 25326.

Por el presente, presto mi consentimiento a participar en este estudio en los términos precedentes

Rosario, ____ de _____ del _____

Firma.

Anexo 2. Autorizaciones

Carta tutor

Carta tutor

Dr. Jorge Guillermo Kilstein
Director de la carrera de medicina
Facultad de medicina y ciencias de la salud
Universidad Abierta Interamericana
Sede regional Rosario

De mi mayor consideración:

Quien suscribe esta nota por medio de la presente me hago cargo de la tutora del trabajo final que tiene como objetivo " Frecuencia de eventos serios no SIDA neoplásicos en pacientes VIH+ tratados con terapia antirretroviral en el instituto centralizado de Asistencia e Investigación clínica integral (CAICI) Rosario, Argentina, durante los años 2012 a 2022". Cuyo auto es el alumno Joao Henrique Bonelli Gaspar, de la practica final obligatoria de la carrera de medicina.

Haciendo supervisado el plan correspondiente, aceptado tutorario en el proceso y en el acto de la defensa, según cumplimiento de lo acordado con el alumno y las reglas dispuestas por la universidad.

Sin otro particular, lo saludo atte.


Dra. Monica Gustafson

Carta Co-Tutor

Carta Co tutor

Dr. Jorge Guillermo Kilstein
Director de la carrera de medicina
Facultad de medicina y ciencias de la salud
Universidad Abierta Interamericana
Sede regional Rosario

De mi mayor consideración:

Quien suscribe esta nota por medio de la presente me hago cargo del Co tutor del trabajo final que tiene como objetivo "Frecuencia de eventos no SIDA neoplásicos en pacientes VIH+ tratados con terapia antirretroviral que concurren al Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral 2023 ". Cuyo autor es el alumno Joao Henrique Bonelli Gaspar, de la practica final obligatoria de la carrera de medicina.

Haciendo supervisado el plan correspondiente, aceptado Co tutorarlo en el proceso y en el acto de la defensa, según cumplimiento de lo acordado con el alumno y las reglas dispuestas por la universidad.

Sin otro particular, lo saludo atte.



Dr. Sergio Lupo

JOAO H. LUPO
Ciencia Médica
Mat. 7334

Aceptación CAICI

De Mi Mayor Consideración:

Por intermedio del presente, me dirijo a Uds., a fin de solicitar la posibilidad de realizar en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral, Argentina. Una vez que el comité de evaluación haya evaluado y aprobado mi proyecto. La Tutoría del mismo estará a cargo del Dr. Sergio Lupo. El mismo es requisito de la Universidad Abierta Interamericana para culminar mis estudios.

En espera de tu respuesta favorable a mi pedido aprovecho la oportunidad para saludar lo con Mi consideración más distinguida.



DIRECTOR MEDICO
INSTITUTO
CAICI.



Joao Henrique Bonelli Gaspar