



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Prevalencia de neoplasias definitorias en  
pacientes adultos con VIH – SIDA del Instituto  
Nacional de Cancerología de Colombia en un  
período de 7 años.**

**Deisy Lorena Álvarez Guevara**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Bogotá D. C.

2014



# **Prevalencia de neoplasias definitorias en pacientes adultos con VIH – SIDA del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en un período de 7 años.**

**Deisy Lorena Álvarez Guevara**

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al  
título de:

**Especialista en Medicina Interna**

Directora:

Doctora, MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Codirectores:

Doctor, MSc Ricardo Sánchez Pedraza

Doctor Julio Cesar Gómez Rincón

Línea de Investigación:

Diagnóstico y tratamiento del cáncer en Colombia

Grupo de Investigación:

GREICAH: Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y  
Alteraciones Hematológicas.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá DC, Colombia

2014



*(Dedicatoria o lema)*

No hay hombre más digno de estimación que el médico que, habiendo estudiado la naturaleza desde su juventud, conoce las propiedades del cuerpo humano, las enfermedades que le atacan y los remedios que pueden beneficiarle y que ejerce su arte.

*Voltaire*



# Agradecimientos

A mis tutores por acompañar cada una de las etapas de desarrollo de este trabajo de grado:

A la Doctora, MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado por ser mi mentora, la líder del trabajo y por su apoyo en el proceso de elaboración del mismo.

Al Doctor, MSc Ricardo Sánchez Pedraza por su contribución en el análisis estadístico de los datos.

Al Doctor Julio César Gómez Rincón por su colaboración, consejo y apoyo.

Al Doctor Diego Alberto Molina Ramírez por su amistad, sus conocimientos y por ayudar a generar la idea del trabajo.

Sin lugar a dudas a mis padres y a Iván por ser ellos el fundamento de mi vida y el mayor impulso para concluir esta tesis de grado.

Al Instituto Nacional de Cancerología, el Comité de Ética e Investigación y al grupo de Investigación clínica por el acompañamiento continuo que permitió asegurar la calidad en la recolección y evaluación de los datos incluidos.

En último lugar a la Universidad Nacional de Colombia por ser mi *Alma mater* y por permitirme en estos nueve años adquirir los conocimientos profesionales y personales necesarios para desempeñarme como médico y persona.





## Resumen

**Introducción:** El uso extendido de la terapia antirretroviral altamente efectiva ha aumentado la supervivencia de los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y como consecuencia la prevalencia de cánceres tanto definitorios como no definitorios. En Colombia no hay información disponible al respecto.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de neoplasias definitorias en pacientes adultos con VIH - SIDA del centro de referencia oncológico nacional en un período de 7 años.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal basado en la revisión de historias clínicas institucionales. Entre Junio 2007 y Abril de 2014 se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de VIH y cáncer. El análisis estadístico se realizó con el programa R.

**Resultados:** Se encontraron 139 pacientes con diagnóstico confirmado de VIH y cáncer, un 84,78% eran hombres. El rango de edad osciló entre 18 y 71 años con una media de 41,3 +/- 10,9 años. Un 36,23% de los pacientes presentaron infecciones oportunistas siendo las más frecuentes criptococosis, tuberculosis, candidiasis esofágica e infecciones por *P. jirovecci*. Hubo predominio de las neoplasias definitorias las cuales constituyeron el 65,22% de los casos (91/139) siendo la más frecuente el Linfoma no Hodgkin. El porcentaje restante correspondió a neoplasias no definitorias principalmente Cáncer anal y Linfoma de Hodgkin. El diagnóstico del VIH se realizó en estadio III de OMS en el 76,81% de los pacientes y las neoplasias se diagnosticaron en estadios avanzados (III y IV) en más del 45% de los pacientes.

**Conclusión/Discusión:** Pese a la tendencia mundial en la población evaluada hay preponderancia de las neoplasias definitorias las cuales siguen detectándose en etapas tardías. Es importante favorecer la detección temprana del VIH y las neoplasias asociadas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras clave:** VIH, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Neoplasias, Terapia antirretroviral altamente efectiva.

## Abstract

**Introduction:** The widespread use of highly active antiretroviral therapy has increased the survival of patients with human immunodeficiency virus (HIV) and as a consequence the prevalence of both, defining and non-defining cancers. In Colombia, there is not available information about it.

**Objective:** To determine the prevalence of defining malignancies in adult patients with HIV - AIDS of the reference center national cancer over a period of 7 years.

**Materials and Methods:** A descriptive cross-sectional study based on the review of institutional medical records was performed. Between June 2007 and April 2014, patients older than 18 years were included with confirmed HIV and cancer diagnosis. Statistical analysis was performed using the program R.

**Results:** 139 patients with confirmed diagnosis of HIV and cancer were found, 84.78% of them were men. The age range was between 18 and 71 years with a mean of 41.3 +/- 10.9 years. A 36.23% of patients had opportunistic infections being the most frequent cryptococcosis, tuberculosis, esophageal candidiasis and infections with *P. jirovecii*. There was a predominance of the defining malignancies which constituted 65.22% of the cases (91/139) being the most frequent the non-Hodgkin lymphoma. The remainder were for non-defining malignancies primarily anal cancer and Hodgkin's lymphoma. The diagnosis of HIV was made in WHO stage III in 76.81% of patients and tumors were diagnosed in advanced stages (III and IV) in more than 45% of patients.

**Conclusion / Discussion:** Despite the global trend in the population studied, there is a predominance of the defining cancers, which are detected in advanced stages. It is important to promote early detection of HIV and associated neoplasm to improve the quality of life of these patients.

**Keywords:** HIV, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Neoplasms, Highly Active antiretroviral therapy.



# Contenido

	Pág.
<b>Resumen.....</b>	9
<b>Lista de figuras.....</b>	15
<b>Lista de tablas.....</b>	16
<b>Lista de símbolos y abreviaturas.....</b>	17
<b>Introducción.....</b>	19
<b>1. Capítulo 1. Marco teórico.....</b>	22
1.1. Epidemiología.....	22
1.2. Relación entre VIH y cáncer.....	22
1.3. VIH y neoplasias definatorias de SIDA.....	23
1.4. VIH y neoplasias no definatorias de SIDA.....	25
1.5. Impacto de la terapia antirretroviral altamente efectiva.....	27
<b>2. Capítulo 2. Materiales y métodos.....</b>	30
2.1. Objetivos del estudio.....	30
2.2. Definición de sujetos del estudio.....	30
2.3. Diseño del estudio.....	31
2.3.1. Etapas del estudio.....	31
2.3.2. Consideraciones éticas del estudio.....	32
2.3.3. Seguimiento y control por el grupo de monitoria en investigación del INC.....	33
2.4. Análisis estadístico.....	33
<b>3. Capítulo 3. Resultados.....</b>	36

<b>4. Capítulo 4. Discusión.....</b>	<b>43</b>
<b>5. Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>48</b>
5.1. Conclusiones.....	48
5.2. Recomendaciones.....	48
<b>A. Anexo: Formulario de recolección de datos.....</b>	<b>50</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>54</b>



## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 3- 1 Diagrama de flujo del estudio.....	35
Figura 3 -2 Prevalencia de neoplasias definitorias.....	38
Figura 3 -3 Distribución de las neoplasias en la población.....	39

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 3- 1 Características sociodemográficas de los pacientes.....	36
Tabla 3-2 Caracterización de la infección retroviral (CD4, ..... Carga viral y tratamiento antirretroviral)	37
Tabla 3-3 Relación temporal entre el diagnóstico de VIH ..... Y de la neoplasia	40
Tabla 3-4 Relación temporal entre tratamiento antirretroviral..... Y diagnóstico de la neoplasia	40



## Lista de símbolos y abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AVISAS	Años de vida saludable
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention (Centros para el control y prevención de infecciones)
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas
DE	Desviación estándar
HSV8	Herpes simple tipo 8
INC	Instituto Nacional de Cancerología
OMS/WHO	Organización mundial de la salud / World Health Organization
RR	Riesgo relativo
SAP	Sistemas de Análisis y desarrollo de Programas
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida
SIVIGILA	Sistema nacional de vigilancia en salud pública
TARAE	Terapia antirretroviral altamente efectiva
UNFPA	Fondo de Población de las Naciones Unidas
UNICEF	Fondo de las naciones unidas para la infancia
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano



## Introducción

La pandemia del VIH/SIDA a nivel mundial cumple cuatro décadas desde los primeros reportes de caso el siglo pasado hacia la década de los ochenta. Las cifras en este sentido no son alentadoras e incluso se reporta que para 2011 a nivel mundial habían 34.2 millones de personas infectadas por el VIH con una incidencia de 2,5 millones de casos nuevos al año. **(1)** Además de lo mencionado, la mortalidad en este grupo de pacientes ha disminuido en promedio un 26% en los últimos 8 años causando que la prevalencia no sólo aumente en relación con el número de casos nuevos sino también con una mayor tasa de supervivencia de los infectados. **(1, 2)** La mayor esperanza de vida de este grupo poblacional ha hecho que cambie la concepción sobre el VIH/SIDA como una enfermedad potencialmente fatal a una enfermedad crónica transmisible la cual deriva en múltiples complicaciones tanto cardiovasculares como neoplásicas que son en últimas las que condicionan no sólo la supervivencia de los infectados sino también su calidad de vida y desempeño en la sociedad. **(3)**

Los grupos de mayor riesgo siguen siendo los hombres que tienen sexo con hombres, las trabajadoras y trabajadores sexuales, los militares y los usuarios de drogas endovenosas aunque ha habido un aumento significativo en el número de pacientes infectados sin los factores de riesgo mencionados. **(1)** Teniendo en cuenta las cifras anteriormente señaladas, las instituciones de salud del mundo deben seguir considerando el VIH/SIDA como una problemática de salud pública a nivel mundial obligando a su caracterización epidemiológica para cada población en particular y a partir de la misma establecer medidas de intervención que permitan no solo modificar la historia natural de la enfermedad sino mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes.

En el caso de Colombia, según reportes de la UNICEF y el programa de las Naciones Unidas en VIH/SIDA la prevalencia se sitúa entre 0,5 y 0,9% del total de la población colombiana, datos similares a los de Venezuela pero mayores a los de otros países del continente como Argentina, Perú o Brasil. **(4)** Desde el primer reporte de caso en 1983 el número de individuos infectados en Colombia ha aumentado de forma importante; según reportes del Instituto Nacional de Salud a través de su ente de vigilancia SIVIGILA, en 23 años de seguimiento luego del reporte de caso índice se han documentado 71.509 personas de los cuales 7238 están en estadio SIDA y 446 fallecieron por la enfermedad. **(5, 6)** De estos un 75,3% son hombres y el porcentaje restante mujeres, siendo más prevalente en los grupos poblacionales de alto riesgo mencionados con anterioridad. **(5)** A diferencia de lo referido a nivel mundial, en Colombia no se cuenta con datos que permitan verificar el cambio en cuanto a la supervivencia de esta población, pero es cada vez más evidente para el personal de salud que la mayor esperanza de vida de los pacientes infectados con VIH se ha asociado a la aparición de enfermedades crónicas como el cáncer en este grupo poblacional.

Las estrategias de los diferentes organismos internacionales se han dirigido no sólo a la prevención de la infección sino al inicio temprano de la terapia antirretroviral con el fin de modificar la evolución natural de la enfermedad. En este sentido las estadísticas han mostrado que luego de la implementación generalizada de la TARAE la prevalencia de enfermedades definitorias incluyendo las neoplasias y las infecciones oportunistas ha disminuido dando paso a enfermedades crónicas comunes similares a la población general y a neoplasias no definitorias. **(2)** Por esta razón es de gran importancia caracterizar los tipos de neoplasias de los pacientes colombianos infectados por VIH/SIDA no sólo para establecer políticas de Salud pública dirigidas a la detección temprana de las mismas en esta población sino para definir nuestra situación epidemiológica y permitir la comparación con otras poblaciones a nivel mundial.

Considerando que en Colombia no se conocen estudios ni datos que hayan buscado el comportamiento de las diferentes neoplasias en nuestra población infectada con VIH/SIDA se hace necesario caracterizar este grupo poblacional para instaurar políticas en relación con los cambios epidemiológicos mencionados. El proyecto de investigación propuesto busca ser la base de descripción de la población en el Centro oncológico de referencia nacional – Instituto Nacional de Cancerología - con el fin de ser la base metodológica para futuros estudios. A nivel institucional busca fortalecer las bases de datos de los comités de Vigilancia epidemiológica y Salud pública retroalimentando los mecanismos de captación de casos a través del sistema de información e historias clínicas y las fichas de notificación epidemiológica. A nivel local y nacional intenta mejorar la red de información para favorecer un mejor conocimiento de nuestra población y así establecer medidas de Salud Pública específicas.



## Capítulo 1: Marco teórico

### 1.1. Epidemiología

La pandemia del VIH/SIDA sigue constituyendo un problema de salud pública a nivel mundial no solo por el aumento de los casos nuevos sino por la mayor supervivencia de los infectados, lo cual ha aumentado la prevalencia de la enfermedad. **(2)** Teniendo en cuenta lo anterior las políticas en salud de los diferentes entes administrativos deben dirigirse no solo a la prevención de la adquisición de la infección sino al desarrollo de estrategias para mejorar la calidad de vida de los pacientes con VIH/SIDA. En este sentido deben desarrollarse planes de detección temprana de enfermedades crónicas como el cáncer, las cuales son cada vez más frecuentes en este grupo poblacional.

Como se mencionó con anterioridad el número de casos a nivel nacional ha venido aumentando de forma progresiva y según el informe del Ministerio de Protección social y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) publicado en 2012 la población más afectada siguen siendo los adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 49 años, con una prevalencia para la población colombiana en general de 0,57% pero que llega a ser tan alta como del 24% en grupos de alto riesgo como los hombres que tienen sexo con hombres. **(3)** El panorama es aún peor cuando se revisan otras cifras como la de acceso al tratamiento antirretroviral de forma continua la cual es tan solo del 30% y además si se considera que cerca del 25% de los pacientes con VIH/SIDA en el país no están afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) pese a las campañas para favorecer la cobertura universal del sistema. **(3)** Adicionalmente, se ha documentado que la infección retroviral causa la pérdida de entre 15 a 40 años de vida saludable (AVISAS) principalmente para las mujeres. **(3)**

En este contexto, es claro el papel de la infección por VIH/SIDA en cuanto a la carga de enfermedad poblacional obligando a dirigir un porcentaje de los recursos en salud a la caracterización de esta población en diferentes aspectos con el fin de ofrecerles una atención en salud de calidad dirigida a sus necesidades particulares.

### 1.2. Relación entre VIH y Cáncer

Pese a que hace más de un siglo se conoce de la existencia de los virus seguimos sin tener claridad sobre su papel en el desarrollo de diferentes enfermedades, sobre

todo de aquellas que previamente se conocían como no infecciosas, entre ellas el cáncer. **(7)** En la actualidad se considera que un 15% del total de cánceres está asociado con un agente transmisible principalmente virus. **(8)** El mecanismo específico por el cual los virus son capaces de producir tumores es variable y ya desde 1909 el Dr. Paul Ehrlich propuso la teoría de la “Supervivencia inmune del tumor” basado en la capacidad de las células tumorales de evadir la respuesta inmune y los sistemas de control de la síntesis de ADN a diferencia de las células nativas. **(7)** Se ha propuesto un papel directo de los virus en esta capacidad o bien la acción de los mismos sobre las células de defensa para neutralizar su acción sobre las células tumorales.

Sin embargo, para el caso específico de la asociación entre VIH y cáncer pese a que se reconoce un mayor riesgo, **(9)** no hay claridad sobre el papel fisiopatológico del virus en el amplio grupo de tumores detectados en este grupo de pacientes. Las diferentes teorías resaltan el papel de la inmunosupresión inducida por el virus, la coinfección por otros virus con potencial oncogénico (Como el Epstein Barr o el virus de Hepatitis C) y/o la presencia de factores de riesgo compartidos para las dos enfermedades. **(2, 10 - 12)**

La asociación entre el Virus de Inmunodeficiencia Humana y el cáncer está basada en diferentes series y registros poblacionales los cuales muestran que entre el 6 y el 49% de los pacientes con la infección retroviral desarrollan alguna neoplasia durante el curso de la enfermedad. **(9 – 11, 13 - 17)** Los mayores riesgos relativos (RR) están reportados para las neoplasias consideradas como definitorias, mientras para el resto de cánceres la relación parece ser menos clara. **(10, 14, 17)** Desde 1992 el Centro para el control y prevención de Infecciones (CDC) de Atlanta, reconociendo la clara asociación entre el VIH y algunas neoplasias, considera dentro de la definición oficial de SIDA tres neoplasias: Linfoma no Hodgkin, Sarcoma de Kaposi y Cáncer de cérvix invasivo. **(18)** Lo anterior dado que históricamente se han documentado con mayor frecuencia en pacientes con Virus de inmunodeficiencia humana Vs la población general. **(10)**

Teniendo en cuenta la relación mencionada es de vital importancia revisar la evidencia y los registros con respecto al comportamiento de dichas neoplasias a nivel mundial para poder compararla con los resultados del presente estudio y generar las conclusiones a que haya lugar.

### **1.3. VIH y neoplasias definitorias de SIDA**

Cuando hablamos de VIH y neoplasias definitorias de SIDA, históricamente la neoplasia por excelencia es el Sarcoma de Kaposi por su alta prevalencia en este grupo poblacional. Sin embargo, como se mencionó previamente, también se han

considerado el Linfoma No- Hodgkin y el cáncer de cérvix invasivo como enfermedades definitorias del Síndrome de Inmunodeficiencia humana adquirida. **(19, 20)** En las diferentes series a nivel mundial suelen ser las neoplasias predominantes sobre todo en la era pre – TARA (antes de 1996) con más del 70% de los casos dependiendo del autor consultado. **(13, 14, 21)** Dentro de los factores de riesgo asociados con este tipo de neoplasias se han documentado: el menor conteo de CD4, una mayor carga viral y la ausencia de tratamiento antirretroviral. Estos datos han sido confirmados en estudios como el de Bedimo y colaboradores en el que se observó que el uso de terapia antirretroviral en el año previo al diagnóstico de la malignidad fue menor en los pacientes con cánceres definitorios 20 Vs 58% y el conteo de CD4 en promedio también fue menor en este grupo 22 Vs 78 células. No se encontraron diferencias en edad al diagnóstico, género, raza, ni mecanismo probable de transmisión. **(13)**

Para el caso específico del Sarcoma de Kaposi este afecta a cerca de un tercio de la población con VIH/SIDA y tiene un comportamiento más agresivo que el visto en la forma clásica, la endémica o la relacionada a trasplante. **(22, 23)** Las manifestaciones son variables e incluso pueden ser el primer síntoma de la enfermedad. **(19)** El compromiso es predominante en piel y mucosas, pero cuando hay compromiso visceral, principalmente pulmonar, el riesgo de muerte es mayor. **(19)** En cuanto a la fisiopatología, no hay claridad con respecto al mecanismo involucrado pero se considera puede estar asociado a una menor depuración del virus del Herpes simple tipo 8 (HSV8) el cual ha demostrado claramente estar relacionado con la aparición y el desarrollo de la enfermedad. **(2)** El tratamiento de estos pacientes busca la resolución de las lesiones con el mínimo de toxicidad usando para esto radiación, agentes esclerosantes, terapia fotodinámica o retinoides tópicos en el caso de las formas localizadas. **(24, 25)** Cuando se decide tratamiento sistémico el medicamento de elección es el Interferón, siempre y cuando el conteo de CD4 sea mayor de 200 **(26)** de lo contrario se pueden usar Doxorubicina, Paclitaxel o alcaloides vinca. **(19)**

En relación con el Linfoma no Hodgkin, este suele ser una manifestación más tardía de la infección por VIH **(19)** siendo la forma de presentación inicial de apenas un 3 a 5% de los infectados. **(27)** Según algunas series americanas es el segundo tipo de neoplasia más prevalente en los pacientes con VIH/SIDA, **(13, 17, 21)** aunque en algunos reportes europeos alcanza el primer lugar de prevalencia. **(14)** Este grupo de pacientes suele estar asintomático y es durante el examen físico donde se pueden detectar adenopatías cervicales e inguinales, **(19)** lo anterior en relación con una mayor prevalencia de Linfomas tipo B de localización extra nodal en este grupo de pacientes. **(28)** Se considera que el virus puede tener un papel directo en la inducción de las mutaciones o bien indirecto a partir de la producción de un microambiente de citocinas (Principalmente IL6 e IL10) las cuales favorecen la rápida replicación de los Linfocitos B. **(19)** El tratamiento puede condicionar un problema adicional dado el compromiso significativo de la función inmune por la mayoría de los tratamientos mielosupresores, aunque para el caso del sistema nervioso central la radioterapia suele ser la mejor opción. **(29)**



Para el carcinoma de cérvix la asociación es menos clara al igual que la frecuencia de su presentación. Su inclusión en las neoplasias definitivas estuvo determinada principalmente por la alta frecuencia de lesiones intra-epiteliales en las pacientes con infección por el VIH. **(19, 30, 31)** Sin embargo, no hay una clara asociación entre la infección retroviral y el desarrollo de la neoplasia o la severidad de la misma; **(32, 33, 34, 35)** ni tampoco se ha demostrado asociación con el conteo de CD4 o la carga viral a diferencia de lo documentado para otras neoplasias definitivas. En este sentido, Phelps et al publicaron hace cerca de una década un estudio descriptivo multicéntrico de mujeres con VIH y cáncer. Estos investigadores encontraron específicamente para el caso de cáncer de cérvix que el promedio de edad al momento del diagnóstico es de 36 años, con conteos de CD4 altos comparativamente con otras neoplasias (Promedio: 443 células) y bajas tasas de mortalidad. Al realizar análisis adicionales se encontró co-infección con serotipos de VPH de riesgo intermedio o alto para el desarrollo de Cáncer de cérvix aunque el riesgo Vs la población general se mantuvo elevado RR: 7,99 luego del ajuste por esta variable. **(36)**

#### **1.4. VIH y neoplasias no definitivas de SIDA**

Pese a lo mencionado en relación con la frecuencia de las neoplasias definitivas la instauración generalizada, a partir de mediados de la década de los noventa, de la Terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE) ha generado un cambio a nivel mundial en la distribución de las neoplasias en el grupo de pacientes con VIH. **(2, 17, 37)** En este sentido diferentes estudios han documentado un aumento de la frecuencia de Carcinoma de hígado, Pulmón, Ano, Colon y recto, testículo, leucemias y Linfoma Hodgkin, **(38 - 45)** muchos de las cuales ocurren en el contexto de co-infecciones por virus con potencial oncogénico o en relación con factores de riesgo compartidos para las dos entidades. **(17, 46, 47)**

En cuanto a las neoplasias no definitivas el Cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más frecuente en los pacientes con VIH/SIDA. **(2, 10)** Se ha demostrado en diferentes estudios su mayor incidencia versus la población no infectada incluso después de realizar correcciones por factores de riesgo establecidos para el desarrollo de la neoplasia como el tabaquismo pesado. El riesgo es mayor para todos los subtipos de cáncer de pulmón incluido el Adenocarcinoma y el cáncer de célula pequeña. **(48, 49)** Estudios como el de Grulich et al encontraron asociación independiente y estadísticamente significativa entre la infección por el retrovirus y el desarrollo de cáncer de pulmón con un OR de 2,7 (IC95%: 1,9 – 3,9). **(10)** Estos resultados están sustentados en otras investigaciones de características similares como la Shiels y colaboradores quienes también encontraron que la infección por VIH es un factor de riesgo independiente para la aparición de Cáncer de pulmón; adicionalmente este estudio muestra una disminución en el poder de asociación luego del uso ampliado

de la TARAE sugiriendo el papel que podría tener la misma en la disminución de la incidencia de casos de cáncer pulmonar en este grupo de pacientes. **(50)** Es importante destacar que en las diferentes publicaciones la mayor frecuencia de esta neoplasia dentro de las no definitorias se ha asociado a una detección tardía de la misma en relación con un bajo índice de sospecha por menor sintomatología y presencia de hallazgos inespecíficos en la Radiografía de tórax **(50)** que pueden confundirse con infección por patógenos oportunistas, por lo que se sugiere el planteamiento de estrategias de detección temprana específicas para los pacientes con VIH/SIDA.

Otras neoplasias a destacar en este grupo incluyen el carcinoma Hepatocelular, el Linfoma Hodgkin y el Carcinoma anal de los cuales es importante mencionar que al igual que el cáncer de pulmón han venido en ascenso progresivo de su prevalencia y que suelen tener comportamiento más agresivo que en los pacientes sin infección retroviral. Estudios realizados en cohortes de pacientes veteranos con VIH como la de Giordano et al no han permitido establecer una clara relación entre la infección por el virus de Inmunodeficiencia humana y el desarrollo de Hepatocarcinoma cuando se realizan correcciones por consumo de alcohol e infección por virus de Hepatitis B y C. **(51)** Lo anterior podría implicar que en el caso específico de esta neoplasia la mayor prevalencia en pacientes con VIH se asocia a la coinfección por virus hepatotropos más que por un efecto directo del virus. Sin embargo estudios en ratones han mostrado la inducción de fenotipos Pro-fibrogénicos a nivel hepático por acción de la proteína gp120 del virus lo que podría relacionarse con progresión de la fibrosis y mayor severidad del cáncer más que con la aparición del mismo. **(52)**

Para el caso del Linfoma de Hodgkin el riesgo es mayor en relación con el grado de inmunosupresión y la infección por virus de Epstein Barr similar a lo reportado para pacientes post- trasplante. **(10, 16, 53)** En este sentido, el estudio de Powlest et al en pacientes con Linfoma Hodgkin y VIH encontró que además de la presencia del virus un bajo conteo de linfocitos CD4 se relacionó con mayor actividad de la enfermedad y la ausencia de tratamiento antirretroviral con peor pronóstico de la neoplasia. **(54)** Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados controversiales con un comportamiento variable en la relación entre el conteo de CD4 y el riesgo de desarrollar la neoplasia. **(55)**

Para el cáncer anal la incidencia 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. **(15, 56)** 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. **(56, 57)**

Estos datos obligan a cuestionarse sobre el comportamiento del VIH y el cáncer en nuestra población dado que no se conocen estudios en Colombia que hayan caracterizado este fenómeno y permitan el ajuste de las políticas públicas e institucionales en esta población.

## 1.5. Impacto de la terapia antirretroviral altamente efectiva

Resumiendo lo mencionado con anterioridad, luego del uso extendido de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE) se ha encontrado un cambio en el patrón epidemiológico de las neoplasias con una disminución de las neoplasias definitorias **(13, 14)** y un ligero aumento en las no definitorias. **(58 - 60)** Esta variación parece estar relacionada con una mayor supervivencia de las personas infectadas por VIH con lo cual aumenta la prevalencia de cánceres de presentación frecuente en la población general. **(57)** En este sentido, se plantea que la diferencia de prevalencia entre neoplasias definitorias y no definitorias depende de la menor supervivencia de los pacientes con VIH previo al tratamiento antirretroviral por lo cual tienen menor probabilidad de desarrollar este último tipo de neoplasias las cuales son más frecuentes en personas ancianas. En el momento según estadísticas de los Estados Unidos sólo un 3% de los pacientes con VIH tiene más de 65 años lo cual podría variar en las próximas décadas en relación con la TARAE y modificar secundariamente la presentación de las diferentes neoplasias en esta población. **(61, 62)**

Corroborando estos hallazgos estudios como el de Xycoy y colaboradores han reportado una mayor supervivencia en los pacientes con VIH en la era post-TARAE (43% Vs 87%) resaltando el papel de la terapia antirretroviral en la modificación de la evolución natural de neoplasias como el Linfoma Hodgkin, y poniendo en consideración su potencial para evitar o retrasar el desarrollo de otros tipos de neoplasias. **(62)** Datos similares son reportados para Carcinoma Colorrectal y Carcinoma Anal. **(63, 64)**

Pese a estos datos, los resultados al respecto son controversiales dado que las asociaciones entre el uso o no del tratamiento antirretroviral y el desarrollo de una neoplasia en particular están condicionadas por la exclusión de otros factores de riesgo potencialmente asociados, lo cual en ocasiones es difícil de establecer. Incluso el impacto de la TARAE en neoplasias no definitorias en relación con lo mencionado en la supervivencia tampoco ha sido concluyente y la mayoría de los estudios sugieren continuar la investigación para esclarecer los mecanismos responsables de estas diferencias. **(65)**

Como respuesta a estas controversias algunos autores proponen que el desarrollo de cánceres no definitorios está en relación, principalmente, con un fenómeno conocido como “Síndrome de envejecimiento prematuro” más que con el uso de la terapia antirretroviral. Esta hipótesis se basa en la existencia de diferentes enfermedades comunes en los ancianos las cuales aparecen entre 10 a 20 años más temprano en los pacientes con VIH al parecer en relación con la infección propiamente dicha. Estas entidades comprenden no sólo el cáncer sino diferentes alteraciones cognitivas, óseas y cardiovasculares. **(14, 47)**

Dados estos cambios a nivel mundial y la ausencia de información a nivel nacional el aporte más significativo de la actual investigación es determinar la prevalencia de neoplasias definitorias en pacientes con VIH/SIDA y cáncer del centro de referencia oncológico nacional. Se busca a partir de la descripción de los tipos de neoplasias más prevalentes en este grupo poblacional generar estrategias en Salud Pública dirigidas a la detección temprana de las mismas y al establecimiento de prioridades en cuanto a las investigaciones de eficacia, efectividad y seguridad de los esquemas quimioterapéuticos específicamente en la población portadora de la infección retroviral. Además, se espera ser la base para estudios adicionales que permitan establecer relaciones de asociación entre diferentes variables del diagnóstico y tratamiento del VIH y la aparición de las neoplasias.



## 2. Capítulo 2: Materiales y métodos

### 2.1. Objetivos del estudio

*Objetivo general:*

Establecer la prevalencia de neoplasias definitorias en pacientes adultos con VIH – SIDA del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia como centro de referencia oncológica en un período de 7 años, entre 2007 y 2014.

*Objetivos específicos:*

- Determinar el número de pacientes con VIH/SIDA y cáncer valorados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el período entre 2007 y 2014.
- Establecer las características sociodemográficas de la población adulta con VIH/SIDA y cáncer del centro de referencia oncológico nacional en un período de 7 años.
- Determinar la prevalencia de neoplasias definitorias y no definitorias en el grupo de pacientes del INC en un período de 7 años (Entre 2007 y 2014).
- Establecer las características clínicas y de laboratorio usadas para la definición y el seguimiento de la infección en los pacientes con VIH/SIDA y cáncer del Instituto Nacional de Cancerología en un período de 7 años.

*Objetivos secundarios:*

- Caracterizar el tipo de terapia antirretroviral recibida por los pacientes del estudio.
- Evaluar la asociación entre la aparición de neoplasias definitorias y el uso de tratamiento antirretroviral, carga viral y CD4 de los pacientes del estudio.

### 2.2. Definición de sujetos del estudio

La población de estudio incluyó pacientes adultos del Instituto Nacional de Cancerología valorados durante el período entre 2007 y 2014 con diagnóstico

confirmado de VIH/SIDA con o sin tratamiento antirretroviral y que se encuentren en la Institución con diagnóstico de cáncer en diferentes localizaciones anatómicas.

La búsqueda de pacientes se realizó a partir de las bases de datos de los grupos de Epidemiología, Salud Pública, Sistemas y Laboratorio Clínico las cuales se complementaron con los datos de consultas e Interconsultas del grupo de Infectología del INC entre 2007 y 2014. Se escogió este período de tiempo teniendo en cuenta que a partir de Junio de 2007 se tiene disponibilidad completa de las Historias clínicas y reportes de laboratorio de los pacientes del Instituto en el sistema SAP y de esta manera se garantizó una adecuada captación de la información. La unidad de análisis del estudio fueron los pacientes con VIH/SIDA y cáncer del INC en el período de evaluación descrito.

Los criterios de inclusión son:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA institucional o extra-institucional que estuvieran tomando o no tratamiento antirretroviral.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias de órganos sólidos o hematológicas confirmados por patología con o sin tratamiento específico para la neoplasia.
- Pacientes que tengan más de 18 años de edad al momento del diagnóstico de la infección por VIH.

Los criterios de exclusión:

- Pacientes con neoplasias benignas en quienes por patología se descartó componente maligno de los tumores.

## **2.3. Diseño del estudio**

Se plantea un estudio Observacional descriptivo de corte transversal con una duración de 18 meses dirigido a determinar la prevalencia de neoplasias definitivas en los pacientes con VIH/SIDA del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en un período de 7 años.

### *2.3.1. Etapas del estudio*

Teniendo en cuenta la población seleccionada se inició su búsqueda a partir de las bases de datos institucionales proporcionadas por los grupos de Infectología, Vigilancia Epidemiológica, Salud Pública, Sistemas y Laboratorio

clínico. Se compararon dichos informes para eliminar pacientes con doble registro. Luego de tener una base de datos unificada se inició la revisión de historias clínicas de los pacientes de Interconsulta y Consulta externa del servicio de Infectología del INC en busca de pacientes con los criterios de inclusión mencionados con el fin de garantizar la captación de la totalidad de pacientes con las características descritas valorados entre 2007 y 2014. Se confirmaron los criterios de inclusión de todos los sujetos a partir de la revisión de los reportes de laboratorio y de patología de tal forma que se excluyeron los sujetos con los criterios establecidos. Luego de tener la información completa de los pacientes se determinaron sus variables sociodemográficas y diagnósticos con el fin de realizar una base de datos que permitiera su evaluación estadística.

### *2.3.2. Consideraciones éticas del estudio*

El proyecto de investigación propuesto es un estudio Descriptivo - Observacional de corte transversal, retrospectivo, dirigido a evaluar la prevalencia de neoplasias definitorias en pacientes con VIH/SIDA del Instituto Nacional de Cancerología como centro de referencia oncológico nacional. Dado su diseño metodológico y en consenso con la Declaración de Helsinki **(66)** y la pauta No. 1 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas (CIOMS) **(67)** el estudio es viable desde el punto de vista ético dado que permite llenar un vacío de conocimiento usando un diseño aceptado y con la participación de diferentes profesionales de la salud idóneos para la recolección, análisis e interpretación de los datos obtenidos. Adicionalmente permite el Fortalecimiento de la capacidad de investigación a través del entrenamiento del personal de salud lo que constituye un elemento importante de mejoramiento para las instituciones involucradas.

Según la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia la presente investigación se considera sin riesgo dado que es un estudio retrospectivo, sin ninguna intervención sobre variables fisiológicas, biológicas, psicológicas o sociales de los pacientes y la fuente de consecución de datos es la revisión de historias clínicas, la cual, no afecta aspectos sensitivos de la conducta de los individuos participantes en el estudio. **(68)** Dado lo anterior y en consenso con la Pauta No. 4 del CIOMS podría omitirse la realización de consentimiento informado ya que la misma es difícil de garantizar por el carácter retrospectivo y podría limitar la obtención de los datos requeridos para el estudio.

En consenso con las declaraciones previamente mencionadas tanto el protocolo como el proceso y el resultado final del estudio se sometieron a verificación y aprobación por parte del Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología y el Comité de Ética de la Facultad de



Medicina de la Universidad Nacional de Colombia para su implementación y control de calidad. .

### *2.3.3. Seguimiento y control por el grupo de monitoria en investigación del INC*

Dentro del proceso de investigación en concordancia con lo planteado en el protocolo del estudio se contó con el acompañamiento en la recolección y registro de los datos por parte del grupo de monitoria en investigación del Instituto Nacional de Cancerología. Se revisó en conjunto con la monitora la totalidad de los formularios de registro para garantizar la calidad y veracidad de los datos. Adicionalmente se verificó la adecuada transcripción de la información a la base de datos previo a su análisis estadístico. Durante toda la fase de ejecución se realizaron visitas al sitio de investigación por parte del grupo de monitoria y en conjunto con los investigadores se revisaron los avances del proyecto y el adecuado diligenciamiento de los formatos. De esta forma en coordinación entre el INC y la Universidad Nacional de Colombia se cumplió con lo planteado en el protocolo, en relación con la colaboración constante durante el proceso para garantizar el adecuado manejo y análisis de los datos.

## **2.4. Análisis estadístico**

Se calculó una muestra de 133 pacientes teniendo en cuenta los siguientes estimadores:

- Una prevalencia de referencia del 20% al 25% de neoplasias definitorias en el grupo de pacientes con VIH/SIDA a nivel mundial.
- Una razón de grupos de 1,5 entre las definitorias y no definitorias.
- Una hipótesis de diferencia de medias para carga viral de 200 para el grupo de definitorias y 300 para las no definitorias con una Desviación estándar de 200 en ambos grupos.
- Un poder del 80%
- Una significancia estadística del 5% ( $p < 0.05$ )
- Un intervalo de confianza del 95%

Usando las diferentes variables se construyó una base de datos a partir de la cual se realizaron los diferentes análisis usando el programa estadístico R. Mediante este programa informático se realizó un análisis descriptivo usando promedios para las variables numéricas y porcentajes para las nominales de tal forma que se garantizó

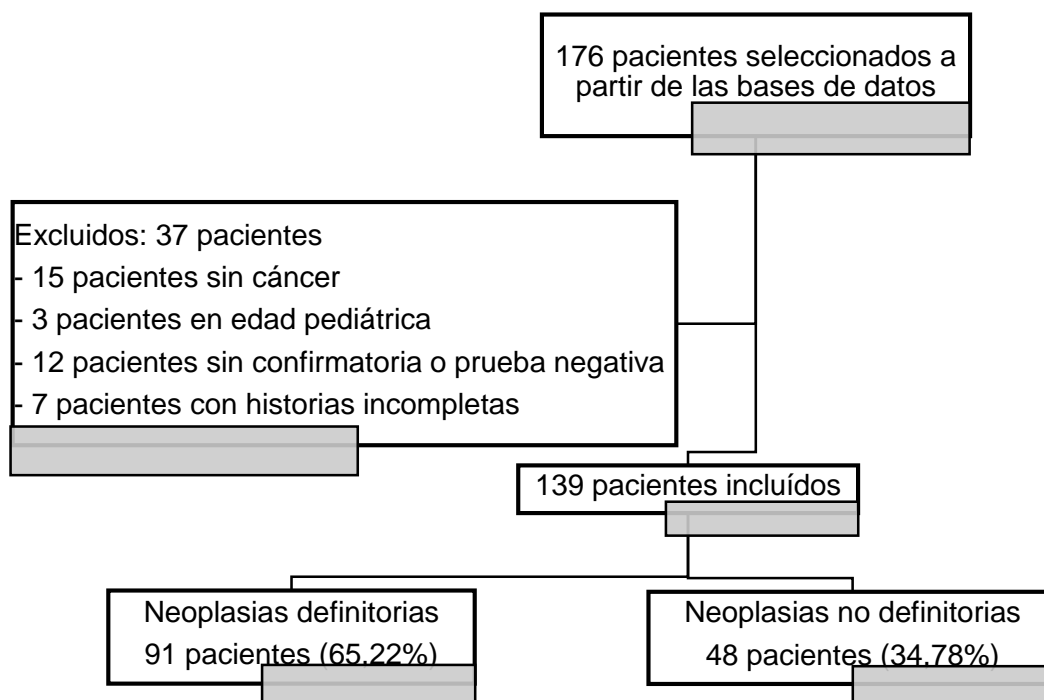
que los diferentes estimadores calculados tuvieran medidas de precisión con un Intervalo de confianza del 95%. Adicionalmente se evaluaron medidas de asociación entre la Terapia antirretroviral y la presencia de Neoplasias definitorias y se compararon los promedios de Carga viral y CD4 entre el grupo de neoplasias definitorias y no definitorias para lo cual se usaron pruebas Ji al cuadrado y pruebas T para las variables de distribución normal o su equivalente en estadística paramétrica dependiendo de las características de la variable. Las pruebas estadísticas de hipótesis se hicieron a dos colas manteniendo una significación estadística del 5%.



### 3. Resultados

Durante el período de estudio, entre Junio de 2007 y Abril de 2014, se encontraron 139 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron 37 pacientes, 15 de los cuales tenían diagnóstico confirmado de infección retroviral pero durante su estancia en la institución se descartó la presencia de cáncer bien sea por tener neoplasias benignas o infecciones oportunistas que simulaban de forma inicial a una neoplasia maligna. Se encontraron 3 pacientes en edad pediátrica, doce pacientes que no tuvieron prueba confirmatoria o la misma fue negativa y 7 pacientes que pese a que tenían diagnóstico de VIH y cáncer tenían historias clínicas incompletas que impedían la caracterización y el cumplimiento de los objetivos específicos del estudio generando un sesgo de registro en los datos por lo que fueron excluidos del análisis.

**Figura 3-1. Diagrama de flujo del estudio**



Del total de pacientes incluidos un 84,78% (117/139) eran hombres y el porcentaje restante mujeres. Las edades oscilaron entre 18 y 71 años con un promedio de 41,3 años (DE 10,9). Otras características de la población se resumen en la **Tabla 3-1**. De

forma llamativa no se documentaron pacientes de estratos socioeconómicos 4, 5 ni 6 aunque en un gran porcentaje de los casos no se obtuvo acceso a esta variable por ausencia de registro en la historia clínica.

**Tabla 3-1 Características sociodemográficas de los pacientes**

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje
<b>Género</b>		
- Femenino	117	84,78%
- Masculino	22	15,22%
<b>Procedencia</b>		
- Cabecera municipal	137	98,55%
- Centro poblado	1	0,72%
- Rural disperso	1	0,72%
<b>Estrato socioeconómico</b>		
- Estrato 0	4	2,90%
- Estrato 1	1	0,72%
- Estrato 2	3	2,17%
- Estrato 3	2	1,45%
- No reportado	129	92,75%
<b>Aseguramiento al SGSSS</b>		
- Vinculado	33	23,19%
- Subsidiado	53	38,41%
- Contributivo	49	35,51%
- Especial	4	2,90%
<b>Escolaridad</b>		
- Ninguna	1	0,72%
- Primaria completa	17	12,32%
- Primaria incompleta	8	5,80%
- Bachillerato completo	24	17,39%
- Bachillerato incompleto	17	12,32%
- Técnica	8	5,80%
- Universitaria	26	18,84%
- No reportado	38	26,81%
<b>Estado civil</b>		
- Soltero	82	58,70%
- Casado	15	10,87%
- Viudo	3	2,17%
- Separado	12	8,70%
- Unión libre	24	17,39%
- No reportado	3	2,17%

Además de las variables sociodemográficas, para la caracterización completa de la población de estudio se registraron variables de importancia para el diagnóstico y seguimiento tanto del VIH como del cáncer. En este sentido se encontró que las infecciones oportunistas aparecieron en 50 de los pacientes analizados lo cual corresponde a un 36,23% de los casos siendo las más frecuentes Neumonía por *P. jirovecii*, Criptococosis, Tuberculosis y Candidiasis esofágica tanto de forma individual como en combinaciones entre ellas o con otras infecciones de alta frecuencia en este grupo poblacional como el Herpes Zoster. En cuanto al mecanismo probable de transmisión nuevamente se encuentra una alta tasa de subregistro el cual alcanza un 64,49% de los datos, de los registros obtenidos se extrae que el mecanismo predominante es el homosexual 26/139 (18,84%), seguido del heterosexual 16 pacientes y el porcentaje restante 5,07% manifestó un comportamiento bisexual. Se evaluaron adicionalmente el conteo de CD4 y la carga viral, a partir de los cuales y en conjunto con otros datos documentados con respecto a enfermedades definitivas de SIDA se estableció el estadio de la infección retroviral según la clasificación de OMS del 2008 (69); estos resultados se resumen en la **Tabla 3-2**. Por último en relación con la infección por VIH se documentó que en un 86,5% de los casos se tenía acceso continuo a la terapia antirretroviral siendo la combinación más frecuente la de Inhibidores de proteasa con análogos nucleósidos en un 35,3% de los sujetos.

**Tabla 3-2 Caracterización de la infección retroviral (CD4, Carga viral y tratamiento antirretroviral)**

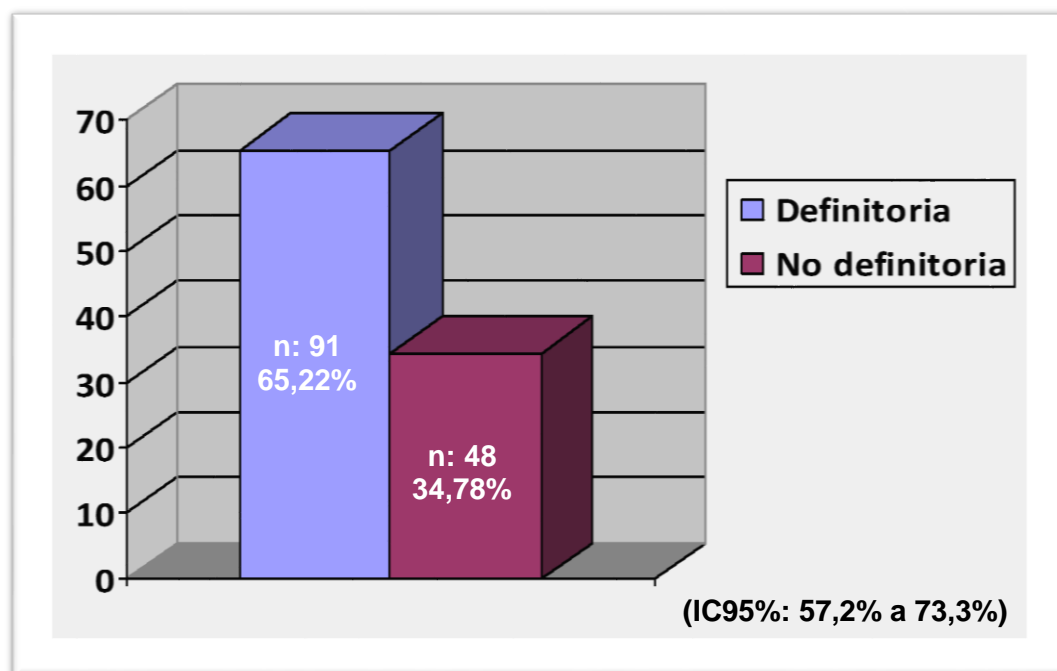
Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje
<b>Conteo de CD4</b>		
- <200 células	45	32,61%
- 201 – 350 células	29	21,01%
- 351 – 500 células	11	7,97%
- > 500 células	13	8,70%
- No reportado	41	29,71%
<b>Carga viral</b>		
- Indetectable	54	39,13%
- 1000 a 250000 copias	26	18,12%
- 250001 a 1000000 copias	6	4,35%
- > 1000000 copias	4	2,90%
- No reportado	49	35,51%
<b>Estadio de la infección por VIH*</b>		
- Estadio 1	5	3,62%
- Estadio 2	16	11,59%
- Estadio 3	108	77,7%
- Estadio 4	10	7,09%

\*Referencia 69

En cuanto a la identificación de las neoplasias malignas predominan las de tipo sólido con un 60,14% de los casos. El estadio del cáncer al momento de la inclusión en el estudio fue I en 17 pacientes, estadio II en 10,87% de los sujetos y en etapas avanzadas - estadios III y IV - en un 45,65% de los casos pese a lo cual sólo tres pacientes fallecieron dentro de los 30 días siguientes al diagnóstico de la neoplasia. No se registró el estadio de la neoplasia o no fue estadificable en los 43 pacientes restantes. En relación con el tratamiento anti-neoplásico la mayoría de los sujetos fueron manejados con Quimioterapia 59/139 (42,75%) y en orden descendente los otros tratamientos utilizados fueron: Combinada 23,19%, Ninguna 26 casos, Cirugía 13 pacientes, Antirretrovirales 4,35% y Radioterapia los 3 sujetos restantes.

Para el objetivo primario del estudio se documentaron neoplasias definitorias de SIDA en 91 de los sujetos incluidos, lo cual corresponde al 65,22% de los casos (IC95%: 57,2% a 73,3%). **Figura 3-2.** En cuanto a la distribución específica de las mismas el Linfoma no Hodgkin fue la neoplasia definitoria predominante con 46 casos, seguida por el Sarcoma de Kaposi con 42 y el Cáncer de cérvix invasivo con 9 pacientes.

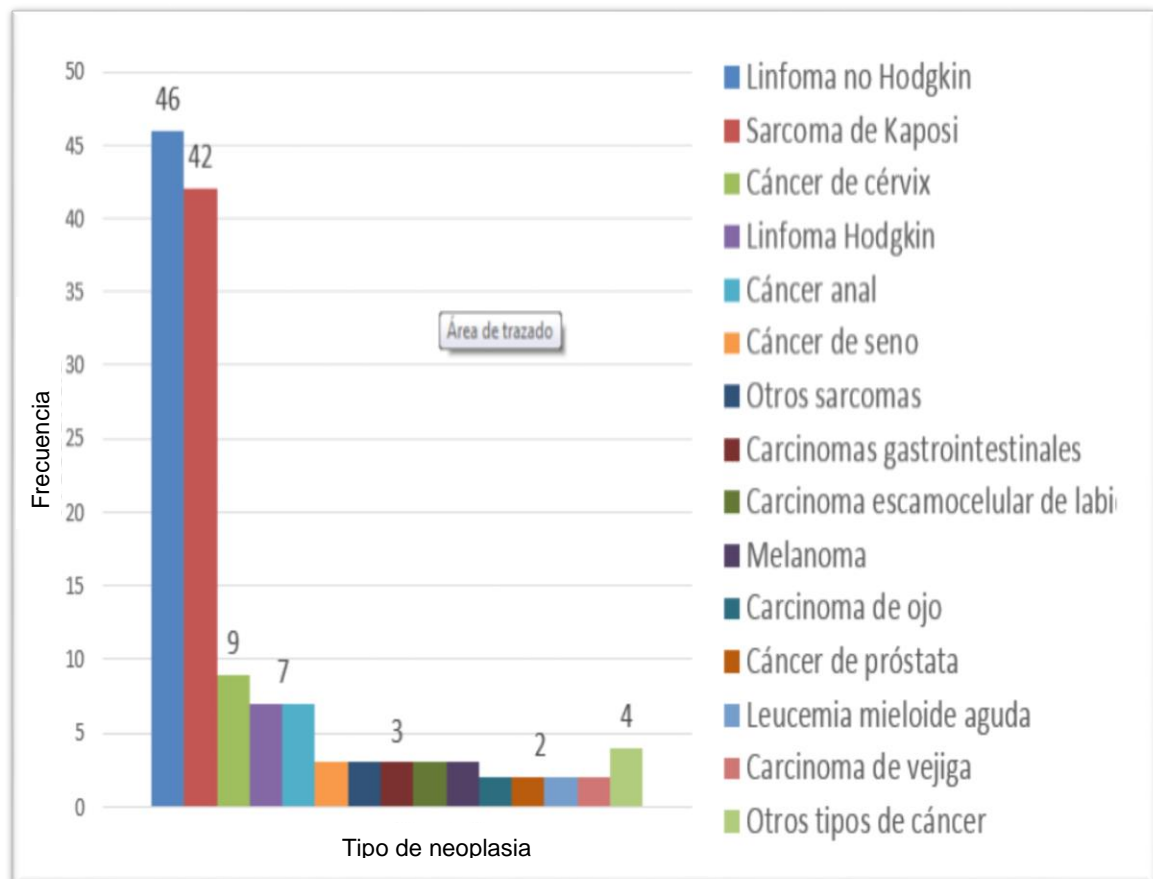
**Figura 3 -2 Prevalencia de neoplasias definitorias**



Las neoplasias no definitorias correspondieron al 34,78% de los sujetos (48 de 139) siendo las más frecuentes el Cáncer anal y el Linfoma de Hodgkin cada uno con 7 casos, la distribución de las otras neoplasias dentro de este grupo fue homogénea

entre 2 y 3 pacientes para cada neoplasia particular. No se reportaron casos de Hepatocarcinoma ni de Cáncer de pulmón en esta serie de pacientes. **Figura 3-3.**

**Figura 3-3 Distribución de las neoplasias en la población**



Con los datos recolectados se pudieron establecer relaciones temporales, las cuales no implican causalidad, entre el diagnóstico del VIH y el uso del tratamiento antirretroviral, con la aparición de las neoplasias sin discriminar entre el tipo de las mismas. De forma llamativa en un 56,83% de los casos el diagnóstico de la infección retroviral precedió al de la neoplasia, posiblemente en relación con el hecho de que el INC es centro de referencia de otras instituciones de menor nivel de complejidad las cuales podrían haber hecho el diagnóstico de la infección retroviral y enviar al paciente para la confirmación del diagnóstico oncológico. No fue posible dado el registro parcial de las fechas y el diseño del estudio establecer con claridad el tiempo preciso entre el diagnóstico de las dos entidades. Para el caso del tratamiento antirretroviral la distribución fue homogénea entre las diferentes categorías aunque



en este caso la tasa de datos no registrados fue mayor de un tercio de los sujetos. **Tablas 3-3 y 3-4.**

**Tabla 3 – 3 Relación temporal entre el diagnóstico del VIH y de la neoplasia**

Parámetro	Frecuencia (n)	Porcentaje
Diagnóstico de VIH primero que el cáncer	79	56,83%
Diagnóstico de VIH al tiempo que el cáncer	31	22,30%
Diagnóstico de VIH después del cáncer	23	16,55%
Datos incompletos	6	4,32%

Por último, pese a que el diseño del estudio no permite establecer una relación causal entre la aparición de las neoplasias definitivas y tres factores que en la literatura se han relacionado con la aparición de las mismas: bajo conteo de CD4, alta carga viral y ausencia de tratamiento antirretroviral; se calculó una medida de asociación no causal entre estas variables usando el Test de Fisher. En este sentido sólo se documentó asociación estadísticamente significativa con mayor carga viral (cuando se excluyeron los datos no reportados) con una prueba exacta de Fisher de 0,049. Para las otras variables no se pudo demostrar una asociación, en el caso de ausencia de tratamiento antirretroviral Fisher test = 0,299 y para bajo conteo de CD4 una prueba estadística de 0,248.

**Tabla 3-4 Relación temporal entre tratamiento antirretroviral y diagnóstico de la neoplasia**

Parámetro	Frecuencia (n)	Porcentaje
Inicio de HAART primero que el cáncer	24	17,27%
Inicio de HAART al tiempo que el cáncer	20	14,39%
Inicio de HAART después del cáncer	26	18,71%
Datos incompletos	50	35,97%
No se inició tratamiento antirretroviral	19	13,67%



## 4. Discusión

En la población adulta del Instituto Nacional de Cancerología durante un período de 7 años se encontraron 139 pacientes con VIH y cáncer, de los cuales un 65,22% tenían neoplasias definitorias de SIDA. Estos resultados son similares a los evidenciados por otros grupos de investigación a nivel mundial entre los que se encuentran el de Bedimo et al **(13)** y los datos del sub-análisis de la era pre-TARAE del grupo de Shiels y colaboradores para los pacientes estadounidenses. **(17, 70)** De otro lado, los datos actuales son menores en porcentaje a los de otros investigadores como Allardice et al **(14)** y Fink y colaboradores, **(21)** siendo este último el único estudio a nivel latinoamericano con población similar a la nuestra. Estas discrepancias son esperables dadas las características particulares de la población del INC como centro de referencia oncológico nacional con pacientes altamente seleccionados que han sido previamente valorados e intervenidos en otras instituciones de salud de menor nivel de complejidad. De igual manera este estudio incluye pacientes tanto de la era pre como post-TARAE y, en virtud de su diseño, no permite establecer los cambios en el patrón epidemiológico de las neoplasias en relación con el uso ampliado de la terapia antirretroviral a partir de la década de los noventa. Esto impide nuestra comparación directa con otras cohortes internacionales pero deja abierta la posibilidad de nuevos estudios que permitan ver nuestra evolución en el tiempo en relación con el uso de la TARAE. Por el momento solo se puede concluir que de forma inicial nuestra población parece comportarse de forma similar a otras poblaciones a nivel mundial previo a la era de la terapia antirretroviral altamente efectiva y se deben evaluar los cambios en este sentido en estudios con una mayor población.

En cuanto a las características sociodemográficas es de particular importancia la preponderancia del género masculino (84,78%) en concordancia con los reportes de los entes nacionales en salud **(5)** y diferentes estudios internacionales. **(70)** El rango de edad de los pacientes incluidos fue amplio con un promedio de 41,3 años, incluyendo tres pacientes mayores de 65 años y comprometiendo predominantemente a personas en edad productiva laboral lo que termina por afectar no solamente su calidad de vida sino su desempeño en la sociedad. El promedio de edad es similar a estudios en población estadounidense donde el diagnóstico de las dos enfermedades es alrededor de los 38 años. **(70)** Para la afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud se encontraron pacientes de todos los regímenes evidenciando nuevamente la importancia de la institución como centro de referencia nacional en patologías neoplásicas.

Dentro de los objetivos específicos del estudio se buscó determinar el comportamiento de los pacientes en cuanto a variables para el diagnóstico y seguimiento de la infección retroviral y el cáncer. En este sentido el diagnóstico del VIH se realizó de forma predominante en estadio III, lo que implica que más del 70% de los pacientes tenían conteos de CD4 menores de 200 y/o alguna enfermedad

definitoria de SIDA al momento de su inclusión en el estudio. **(69)** Este dato puede ser interpretado desde dos perspectivas las cuales son igualmente válidas y permiten generar estrategias de intervención tanto a nivel local como nacional. En primer lugar se puede considerar que hay fallas en la detección temprana de estos pacientes y que el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la infección lo que a la larga se traduce en una menor supervivencia en este grupo poblacional. **(13, 54)** Sin embargo, si se considera que los pacientes del INC en su mayoría son referidos de otras instituciones estas podrían haber diagnosticado la infección retroviral de forma inicial y cuando llegan al Instituto Nacional de Cancerología lo hacen para el tratamiento y seguimiento de la neoplasia. Adicionalmente dado que la mayoría de las neoplasias son definitorias la estadística se puede ver sesgada por el tipo de paciente y por la temporalidad en el diagnóstico de las dos enfermedades la cual puede ser difícil de aclarar cuando el paciente ha sido manejado previamente de forma extra-institucional. En este sentido como se mencionó en los resultados, se realizó un sub-análisis de temporalidad que mostró que más del 50% de los pacientes tenían diagnóstico de VIH previo al del cáncer lo que apoyaría la segunda hipótesis en relación con la selección de pacientes dentro del instituto al ser una entidad en salud de alto nivel de complejidad. No se demerita sin embargo, la posibilidad de un diagnóstico tardío como consecuencia de la falta de tamización de las personas con VIH en busca de las diferentes neoplasias sobre todo cuando se encuentran bajos conteos de CD4. **(13, 56, 57)**

Otros datos de importancia en el seguimiento de la infección retroviral incluyeron la carga viral y la cobertura del tratamiento. Para el caso de la carga viral llama la atención una alta tasa de sub-registro (35,51%) pese a ser un dato de gran impacto en el seguimiento del paciente con infección por VIH. Esto obliga a cada uno de los componentes del personal de salud a cuestionarse en relación con la calidad del registro en las historias clínicas y el impacto que esta falencia genera en el manejo de los pacientes con VIH impidiendo determinar de forma adecuada la respuesta virológica al tratamiento antirretroviral. De forma positiva se resalta una alta cobertura de la TARAE pese a lo reportado con anterioridad por el Ministerio de Protección Social donde apenas el 30% de los pacientes tenía acceso de forma continua a la medicación. **(3)** Las combinaciones más frecuentes fueron las de inhibidores de proteasa con análogos no nucleósidos influenciado por las recomendaciones de los diferentes entes internacionales en el manejo de pacientes con infección por VIH a lo largo del tiempo.

Para el caso específico del cáncer se encontró que el diagnóstico de las neoplasias se realizó en su mayoría en etapas avanzadas (Estadios III y IV) lo cual nuevamente puede ser interpretado en dos sentidos. En primer lugar, el estadio avanzado del cáncer podría ser consecuencia de un diagnóstico tardío en relación con un bajo índice de sospecha en pacientes con síntomas e imagenología inespecífica como ocurre en los pacientes con VIH donde las neoplasias pueden no ser detectadas en forma temprana por ausencia de síntomas orientadores. **(50)** En este sentido vale la pena recordar que quince de los pacientes con VIH detectados en la búsqueda inicial

fueron excluidos del estudio dado que durante el seguimiento se descartó la presencia de cáncer, encontrando diagnósticos diferenciales como las infecciones oportunistas lo que pone de manifiesto la dificultad para el diagnóstico. Nuevamente como alternativa se propone que los pacientes que acceden al INC son muy seleccionados dado que el diagnóstico del cáncer se realiza de forma extra-institucional en la mayoría de los casos y su llegada al hospital puede ser tardía en busca de tratamiento o de una segunda opinión cuando ya se ha registrado falla en el manejo oncológico inicial. Esto se traduce en que los pacientes que son atendidos en el instituto pueden tener neoplasias más avanzadas cuando llegan a la institución por el tiempo de evolución y no por un efecto directo del virus sobre la severidad de la enfermedad.

Por otro lado, desglosando los datos globales en relación con el cáncer se documentó que dentro de las neoplasias definitivas la más frecuente fue el Linfoma no Hodgkin seguido de cerca por el Sarcoma de Kaposi y con menor frecuencia el cáncer de cérvix invasivo. Comparando estos datos con información de la literatura mundial se encuentra que son similares a los reportados por grandes cohortes europeas **(14)** y diferentes a los datos de pacientes americanos donde predomina el Sarcoma de Kaposi. **(13, 17, 21)** En este sentido cabe resaltar el estudio de Allardice en población escocesa el cual encontró 2574 pacientes con infección por VIH entre 1981 y 1996 de los cuales un 6,3% desarrolló alguna neoplasia siendo el Linfoma no Hodgkin la de mayor presentación (82 pacientes). **(14)** Dentro de los estudios americanos como se mencionó de forma inicial el único estudio latinoamericano conocido es el de Fink et al en 7 países (Argentina, Brasil, Chile, Honduras, México, Haití y Perú) donde se encontraron 406 pacientes con VIH y cáncer siendo, como se mencionó previamente, el Sarcoma de Kaposi la neoplasia predominante con 225 casos. **(21)** Cuando se evalúan las neoplasias no definitivas de SIDA hay dos datos importantes a resaltar al comparar los datos del estudio con la literatura publicada al respecto. Las neoplasias de mayor frecuencia en concordancia con lo divulgado a nivel mundial son el Linfoma Hodgkin y el Cáncer anal. **(13, 17, 21)** Aunque a diferencia de los datos previos no se encontraron casos de Hepatocarcinoma ni Cáncer de pulmón que corresponden a las siguientes neoplasias en frecuencia según las diferentes series. **(14, 36, 70)**

Además, se trató de establecer asociaciones no causales entre tres factores que en la literatura se han asociado con la presencia de neoplasias definitivas: bajo conteo de CD4, alta carga viral y ausencia de tratamiento antirretroviral y el desarrollo de las mismas. **(13, 54 – 57)** Pese a lo esperado sólo se encontró asociación en el límite de la significancia estadística con una mayor carga viral al excluir los datos no reportados. La falta de asociación con las otras variables puede estar relacionada con un bajo número de pacientes, comparativamente con las grandes series americanas y europeas, nuevamente abriendo la posibilidad a investigaciones adicionales en este sentido.

Este estudio tiene algunas limitaciones que vale la pena mencionar con el fin de fortalecer el proceso de investigación en aras de la realización de otros estudios por

parte del grupo investigador. En primer lugar al ser un estudio retrospectivo depende de los registros hechos por los diferentes profesionales en salud, y como se mencionó con anterioridad el sub-registro alcanzó hasta un 40% de los datos dependiendo de la característica evaluada, lo cual puede comprometer de forma variable la interpretación y generalización de los datos. Adicionalmente, se contó con un bajo número de pacientes en relación con otros estudios en la literatura, pese a lo cual se cumplió con la muestra mínima de pacientes calculada durante el diseño metodológico para hacer generalizables los datos a la población del INC. Por último, dado que es un estudio transversal no permite establecer la temporalidad entre la aparición del VIH y el cáncer. Estas limitaciones son comunes en diferentes estudios con diseño similar al actual por lo que se consideran puntos de importancia para la generación de estrategias de mejora en pro de investigaciones de calidad más que falencias que debiliten la interpretación y uso de los datos encontrados.



## **5. Conclusiones y recomendaciones**

### **5.1. Conclusiones**

Durante el período comprendido entre Junio de 2007 y Abril de 2014 se atendieron en el INC ciento treinta y nueve pacientes con infección por VIH y cáncer en diferentes localizaciones anatómicas. Hay predominio de las neoplasias definitorias de forma similar a lo reportado por otros estudios a nivel mundial en la era pre-TARAE siendo el Linfoma no Hodgkin la de mayor frecuencia. Para el caso de las neoplasias no definitorias el comportamiento fue similar al de otros estudios con mayor frecuencia para el Linfoma de Hodgkin y el Cáncer anal. Hay una adecuada cobertura de la terapia antirretroviral (86,5%) pese a lo mencionado por los entes estatales en salud. La documentación de las neoplasias sigue, sin embargo, siendo en etapas tardías lo que obliga a cuestionarse sobre las políticas en Salud pública en este grupo poblacional buscando no sólo la prevención y la detección temprana de la infección sino el seguimiento y tamización dirigida de los pacientes infectados con el fin de mejorar su calidad vida.

### **5.2. Recomendaciones**

Dadas las altas tasas de sub-registro en diferentes ítems evaluados durante el estudio, se recomienda realizar un proceso de retroalimentación continua con los profesionales en salud involucrados en el cuidado de estos pacientes con el fin de mejorar la calidad de las historias clínicas. Lo anterior teniendo en cuenta que estas características tienen un impacto variable en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con VIH y cáncer.

Como aporte del trabajo realizado se propone sistematizar la información de los pacientes con VIH y cáncer utilizando el formato de reporte obligatorio del Ministerio de Salud Nacional el cual se podría implementar en el sistema de historias clínicas que maneja el INC. De esta manera se busca mejorar la calidad de los registros institucionales para lograr una adecuada caracterización y seguimiento de la población con infección retroviral y cáncer.

Se deben realizar otros estudios ampliando la población de pacientes a otras instituciones con el fin de generar un panorama nacional de la relación entre VIH y cáncer que cause impacto no solo a nivel local dentro de la institución sino a nivel nacional con la modificación de las diferentes estrategias en Salud pública en este grupo poblacional.





## A.Anexo formulario de recolección de datos



Protocolo: Prevalencia de neoplasias definitorias en pacientes adultos con VIH – SIDA del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en un período de 5 años.

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

### Formato de recolección de datos

#### Módulo 1: Identificación

1. Número consecutivo del paciente: \_\_\_\_\_
2. Fecha de diligenciamiento (dd/mmm/aaaa): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
3. Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_
4. Tipo de documento de identidad:
  1. CC \_\_\_\_
  2. CE \_\_\_\_
  3. Otro \_\_\_\_
  - Cuál \_\_\_\_\_
5. Número del documento de identidad: \_\_\_\_\_
6. Registro de archivo institucional: \_\_\_\_\_
7. Edad: \_\_\_\_ años
8. Sexo:
  1. H \_\_\_\_
  2. M \_\_\_\_
9. Área de Procedencia:
  1. Cabecera municipal \_\_\_\_
  2. Centro poblado \_\_\_\_
  3. Rural disperso \_\_\_\_
  4. No reportado \_\_\_\_
10. Municipio / Departamento de Procedencia: \_\_\_\_\_
11. Estrato socioeconómico:
  - 0 \_\_\_\_
  - 1 \_\_\_\_
  - 2 \_\_\_\_
  - 3 \_\_\_\_
  - 4 \_\_\_\_
  - 5 \_\_\_\_
  - 6 \_\_\_\_
  7. No reportado \_\_\_\_
12. Tipo de aseguramiento en salud:
  1. Vinculado \_\_\_\_
  2. Subsidiado \_\_\_\_
  3. Contributivo \_\_\_\_
  4. Régimen especial \_\_\_\_
13. Escolaridad:
  1. Ninguna \_\_\_\_
  2. Primaria completa \_\_\_\_
  3. Primaria incompleta \_\_\_\_
  4. Bachillerato completo \_\_\_\_
  5. Bachillerato incompleto \_\_\_\_
  6. Técnica \_\_\_\_
  7. Universitario \_\_\_\_
  8. No reportado \_\_\_\_
  9. Otra \_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_
14. Estado civil:
  1. Soltero \_\_\_\_
  2. Casado \_\_\_\_
  3. Viudo \_\_\_\_
  4. Separado \_\_\_\_
  5. Unión libre \_\_\_\_
  6. No reportado \_\_\_\_



**Protocolo:** Prevalencia de neoplasias definitivas en pacientes adultos con VIH – SIDA del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en un período de 5 años.

**Investigadora principal:** Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

**Módulo 2: Caracterización de la neoplasia**

15. Fecha de diagnóstico de la neoplasia: (dd/mmm/aaaa): \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_
16. Tipo de neoplasia: 1. Sólida \_\_\_ 2. Hematológica \_\_\_
17. Diagnóstico de la neoplasia
- |                               |                            |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Linfoma no Hodgkin ___     | 2. Linfoma Hodgkin ___     |
| 3. Sarcoma de Kaposi ___      | 4. Carcinoma de cérvix ___ |
| 5. Cáncer de seno ___         | 6. Cáncer anal ___         |
| 7. Cáncer de pulmón ___       | 8. Melanoma ___            |
| 9. Otros cánceres de piel ___ | 10. Cáncer de laringe ___  |
| 11. Cáncer de próstata ___    | 12. Hepatocarcinoma ___    |
| 13. Otro ___ ¿Cuál? _____     |                            |
18. Codificación internacional de la neoplasia (CIE-10): \_\_\_\_\_
19. Clasificación de la neoplasia:
- |                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| 1. Definitiva ___ | 2. No Definitiva ___ |
|-------------------|----------------------|
20. Estadio de la neoplasia:
- |       |        |         |        |                         |                     |
|-------|--------|---------|--------|-------------------------|---------------------|
| I ___ | II ___ | III ___ | IV ___ | 5. No estadificable ___ | 6. No reportado ___ |
|-------|--------|---------|--------|-------------------------|---------------------|
21. Tratamiento antineoplásico:
- |                          |                     |                      |                |
|--------------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| 1. Quimioterapia ___     | 2. Radioterapia ___ | 3. Braquiterapia ___ | 4. Cirugía ___ |
| 5. Combinadas ___        | 6. Paliativo ___    | 7. Ninguno ___       |                |
| 8. Otro ___ ¿Cuál? _____ |                     |                      |                |

**Módulo 3: Caracterización de la enfermedad retroviral**

22. Fecha diagnóstico de la infección por VIH (dd/mmm/aaaa): \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_
23. Mecanismo probable de transmisión:
- |                     |                     |                          |
|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 1. Heterosexual ___ | 2. Homosexual ___   | 3. Bisexual ___          |
| 4. Vertical ___     | 5. No reportado ___ | 6. Otro ___ ¿Cuál? _____ |
24. Estadio de la infección por VIH: 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_ 4 \_\_\_
25. Tratamiento antirretroviral: 1. Si \_\_\_ 2. No \_\_\_
26. Tipo de tratamiento antirretroviral:
- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1. Inhibidores de transcriptasa análogos de nucleósidos ___ |                                |
| 2. Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos ___          |                                |
| 3. Inhibidores de la entrada ___                            | 4. Inhibidores de proteasa ___ |



**Protocolo:** Prevalencia de neoplasias definitorias en pacientes adultos con VIH – SIDA del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en un período de 5 años.

**Investigadora principal:** Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

5. Inhibidores de fusión \_\_\_\_ 6. Inhibidores de la integrasa \_\_\_\_  
 7. Inhibidores de la adhesión \_\_\_\_ 8. No reportado \_\_\_\_  
 9. Otro \_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_
27. Fecha inicio tratamiento antirretroviral (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 No hay dato \_\_\_\_
28. Conteo de CD4: \_\_\_\_\_ Células No reportado \_\_\_\_  
 29. Carga viral: \_\_\_\_\_ Copias / mL No reportado \_\_\_\_
30. Infecciones oportunistas: 1. Si \_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_
31. Tipo de infecciones oportunistas
- |   |  |
|---|--|
| 1. Candidiasis esofágica ____           | 2. Infección por CMV ____              |
| 3. Tuberculosis pulmonar ____           | 4. Tuberculosis extrapulmonar ____     |
| 5. Histoplasmosis ____                  | 6. Criptococosis ____                  |
| 7. Neumonía por <i>P. jiroveci</i> ____ | 8. Infección por Toxoplasma ____       |
| 9. Diarrea por coccidias ____           | 10. Micobacterias no tuberculosas ____ |
| 11. Infección por Herpes zoster ____    |  |
| 12. Otro __ ¿Cuál? _____                |  |

**Módulo 4: Datos adicionales del paciente y el investigador**

32. Otras comorbilidades asociadas
- |                         |                  |
|-------------------------|------------------|
| 1. Cardiovascular ____  | 2. Hepática ____ |
| 3. Pulmonar ____        | 4. Renal ____    |
| 5. Ninguna _____        |                  |
| 6. Otra __ ¿Cuál? _____ |                  |
33. Mortalidad a 30 días del diagnóstico de la neoplasia: 1. Si \_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_
34. Iniciales del investigador que diligencia el formato: \_\_\_\_\_
35. Firma de quien diligencia: \_\_\_\_\_





## Bibliografía

1. Piot P, Quinn TC. Response to the AIDS Pandemic - A Global Health Model. *N Engl J Med* 2013; 368 (23): 2210-8.
2. Pinzone MR et al. Non AIDS- defining cancers among HIV infected people. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012; 16 (10): 1377 – 88.
3. Ministerio de Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención. Fondo de población de las Naciones Unidas. *Legis S.A.*, 2012: 1 – 63.
4. AIDS info: epidemiological status. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2012 (<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo/>).
5. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia y Control VIH-SIDA. Versión 01. 2012, (1): 1-13.
6. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y control en Salud Pública. SIVIGILA. Boletín epidemiológico nacional. Semanas epidemiológica 48 (24 al 30 de Noviembre de 2013).
7. Weiss RA. Viruses, cancer and AIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 26 (3 – 4): 227 – 32.
8. Parkin DM, Pisani P, Muñoz N, Ferlay J. The global health burden of infection associated cancers. In: *Infections and Human Cancer* (Newton, R., Beral, V. and Weiss, R.A., Eds.), pp. 5 - 33. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
9. Grulich AE, Vajdic CM, Cozen W. Altered immunity as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(3):405–8.
10. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (9581): 59-67.
11. Silverberg MJ et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009; 23(17):2337–45.
12. Clifford GM et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(6):425–32.
13. Bedimo R et al. Trends in AIDS – Defining and Non – AIDS – Defining malignancies among HIV – Infected Patients: 1989 – 2002. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (9):1380–4.
14. Allardice GM, Hole DJ, Brewster DH, Boyd J, Goldberg DJ. Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland. *Br J Cancer* 2003; 89 (3): 505 – 7.
15. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285(13):1736–45.

16. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(12):962–72.
17. Shiels MS et al. Cancer burden in the HIV infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (9):753–62.
18. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992; 41: 1 - 19.
19. Wool GM. AIDS related malignancies. *Oncologist* 1998; 3 (4): 279 – 83.
20. Martellotta F et al. AIDS -related Kaposi's sarcoma: State of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res* 2009; 7 (6): 634- 8.
21. Fink VI. Cancer in HIV – infected Persons from the Caribbean, Central and South America. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 56(5): 467–73.
22. Bigger RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10 (5): 997-1010.
23. Durack DT. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305 (24):1465-7.
24. Lucatorto FM, Sapp JP. Treatment of oral Kaposi's sarcoma with sclerosing agent in AIDS patients. A preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75 (2):192-8.
25. Wang CY, Brodland DG, Su WP. Skin cancers associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (8):766-72.
26. Clumeck N, Hermans P. Haematological and oncological features of AIDS. The complications of survival. *Helix* 1996; 5: 20-7.
27. Pederson C et al. HIV-related non- Hodgkin's lymphoma among European AIDS patients. *AIDS in Europe Study Group. Eur J Haematol* 1995; 55 (4):245-50.
28. Stein ME, Spencer D, Dansey R, Bezwoda WR. Biology of disease and clinical aspects of AIDS-associated lymphoma: a review. *East Afr Med J* 1994; 71 (4):219-22.
29. Baumgartner JE et al. Primary central nervous system lymphoma: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with AIDS. *J Neurosurg* 1990; 73 (2): 206-11.
30. Franceschi S et al. Risk for cancers other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. *Cancer and AIDS Registry Linkage Study. Br J Cancer* 1998; 78 (7): 966 –70.
31. Goedert JJ et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351 (9119): 1833–9.
32. Newton R et al. Cancer and HIV infection in Rwanda. *Lancet* 1995; 345 (8961):1378-9.
33. Newton R et al. Cancer in Rwanda. *Int J Cancer* 1996; 66(1): 75-81.
34. Rabkin CS et al. Cancer incidence trends in women at high risk of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Int J Cancer* 1993; 55 (2): 208 –12.

35. Serraino D et al. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer* 1999; 82 (3): 334 –7.
36. Phelps RM et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer* 2001; 94 (5): 753 – 7.
37. Palella FJ Jr et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (1): 27-34.
38. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis*, 2010; 51 (8): 957-62.
39. Nasti G et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the presenting features and outcome of patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*, 2003; 98 (11): 2440-6.
40. Engels EA et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20 (12): 1645- 54.
41. Koblin BA et al. Increased incidence of cancer among homosexual men, New York City and San Francisco 1978-1990. *Am J Epidemiol* 1993; 144 (10): 916-23.
42. Lyter DW, Bryant J, Thackeray R, Rinaldo CR, Kingsley LA. Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol* 1995; 13 (10): 2540-2546.
43. Bernardi D et al. Testicular germ cell tumors and human immunodeficiency virus infection: a report of 26 cases. Italian Cooperative Groups on AIDS tumors. *J Clin Oncol* 1995; 13 (11):2705 - 11.
44. Hentrich MU et al. Testicular germ cell tumors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 1996; 77 (10): 109-16.
45. Remick SC. Non-AIDS-defining cancers. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10 (5): 1203-13.
46. Detels R et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* 1998; 280(17): 1497–1503.
47. Palella FJ Jr et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13):853–60.
48. Chaturvedi AK et al. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007; 21 (2): 207–13.
49. Engels EA et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006; 24 (9): 1383–8.
50. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52 (5): 611-22.
51. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (21): 2349-54.



52. Babu CK, Suwansrinon K, Bren GD, Badley AD, Rizza SA. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes. *PLoS ONE* 2009; 4 (2): e4623.
53. 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; 98 (2): 300–9.
54. Powlest T et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009; 27 (6): 884-90.
55. Engels EA. Non AIDS defining malignancies in HIV – infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS* 2009; 23 (8): 875 – 85.
56. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (18): 1500–10.
57. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21(Suppl 1):S42–8.
58. Herida M et al. Incidence of non–AIDS defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus–infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21 (18): 3447–53.
59. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV infected persons. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21(Suppl 1):S11– 7.
60. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med.* 2010; 170(15):1337–45.
61. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research; Volume II—The Design and Analysis of Cohort Studies* IARC Sci Publ 1987; 82: 1 - 406.
62. Xycoy B et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92 (2): 191- 8.
63. Berretta M. Clinical Presentation and Outcome of Colorectal Cancer in HIV Positive Patients: A Clinical Case-Control Study. *Onkologie* 2009; 32 (6): 319-24.
64. Martellotta F et al. Clinical presentation and outcome of squamous cell carcinoma of the anus in HIV-infected patients in the HAART-era: a GICAT experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012; 16 (9): 1283-91.
65. Hessol NA et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007; 165 (10): 1143 – 53.
66. Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica mundial en 1964.
67. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS. Pautas éticas para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra, 2002.

68. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución No. 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
69. Schneider E et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and children aged <18 month and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. United States, 2008. MMWR Recomm Rep. 2008; 57 (RR-10): 1 – 12.
70. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among people with AIDS in the United States. Ann Intern Med 2010; 153(7): 452 – 60.