



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**ASOCIACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
DE GRAN ACTIVIDAD Y EL RIESGO DE DESARROLLAR
CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL
VIH/SIDA : REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS**
ASSOCIATION BETWEEN HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL
TREATMENT AND THE RISK OF DEVELOPING LUNG CANCER IN
PATIENTS WITH HIV/AIDS INFECTION: SYSTEMATIC REVIEW
AND META-ANALYSIS

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES

SEBASTIAN ALCALDE OCHOA

EDINSON JHOEL NIZAMA SILVA

ASESORA

FRINE SAMALVIDES CUBA

LIMA - PERÚ

2024

JURADOS

Presidente: Mg. Leandro Huayanay Falconi
Vocal: Mg. Lupe Ysabel Vidal Valenzuela
Secretario: Mg. Jose Luis Rojas Vilca

Fecha de sustentación: 06 de junio del 2024

Calificación: Aprobado

ASESORA DE TESIS

Dra. Frine Samalvides Cuba

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas,

Hospital Nacional Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-6782-2488

DEDICATORIA

A nuestras familias y asesores por su grato e incondicional apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Damos gracias a Dios por permitirnos llegar tan lejos como nos lo propusimos.

A nuestra casa de estudios, Universidad Peruana Cayetano Heredia, por los valores y conocimientos inculcados.

A nuestra asesora Frine Samalvides Cuba, por su incomparable apoyo durante todo el proceso de elaboración de este trabajo de investigación.

A nuestras familias, que nos apoyaron y nos brindaron constantemente el soporte necesario para culminar exitosamente nuestros proyectos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo no requirió financiamiento externo de otras entidades aparte del autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

ASOCIACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD Y EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA : REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.doccity.com Fuente de Internet	2%
2	www.archbronconeumol.org Fuente de Internet	2%
3	diposit.ub.edu Fuente de Internet	1%
4	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	www.jove.com Fuente de Internet	1%
6	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
7	livrosdeamor.com.br Fuente de Internet	1%
8	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	5
III. Materiales y Métodos	6
IV. Resultados	10
V. Discusión	20
VI. Conclusiones	25
VII. Referencias bibliográficas	26
VIII. Tablas, gráficos y figuras	35
IX. Anexos	

RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha mejorado la expectativa de vida de los pacientes con infección por el VIH/SIDA, sin embargo, no se tiene información sobre su actividad en el riesgo de desarrollar cánceres no defintorios de SIDA, tal como el cáncer de pulmón. **Objetivo:**

Determinar la asociación del tratamiento antirretroviral de gran actividad y el desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática y meta análisis de estudios tipo cohortes con una búsqueda avanzada en las bases de datos de MEDLINE (Pubmed y Ovid), EMBASE y Cochrane. La data recolectada se analizó con el software Rayyan. La revisión se realizó de manera independiente por cada tesista. **Resultados:** Cuatro estudios compararon el riesgo de desarrollar

cáncer de pulmón entre el uso y no de TARGA, mientras que ocho artículos lo compararon por eras (era pre-TARGA y era TARGA). Debido a la alta heterogeneidad entre estudios, los resultados cuantitativos no son concluyentes.

Discusión: Según la interpretación cualitativa, el riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA divididos por eras es incierto. Mientras que dividido por el uso de TARGA ha demostrado no aumentar el riesgo de cáncer de pulmón. **Conclusión:** No hay evidencia de una asociación entre el TARGA y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en la población con infección por el VIH/SIDA.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana, cáncer de pulmón, tratamiento antirretroviral.

ABSTRACT

Background: Highly active antiretroviral treatment (HAART) has improved the life expectancy of patients with HIV/AIDS infection, however, there is no information on its activity on the risk of developing non-AIDS-defining cancers, such as lung cancer. **Objective:** Determine the association of highly active antiretroviral treatment with the risk of developing lung cancer in patients with HIV/AIDS infection. **Materials and methods:** A systematic review and meta-analysis of cohort studies was carried out with an advanced search in the MEDLINE (Pubmed and Ovid), EMBASE and Cochrane databases. The collected data was analyzed with Rayyan software. The review was carried out independently by each thesis student. **Results:** Four studies compared the risk of developing lung cancer between using and not using HAART, while eight articles compared it by era (pre-HAART era and HAART era). Due to the high heterogeneity between studies, the quantitative results are not conclusive. **Discussion:** According to our qualitative interpretation, the risk of lung cancer in patients with HIV/AIDS infection divided by era is uncertain. While divided by the use of HAART has been shown not to increase the risk of lung cancer. **Conclusion:** There is no evidence of an association between HAART and the risk of developing lung cancer in the population with HIV/AIDS infection. **Keywords:** Human immunodeficiency virus, lung cancer, antiretroviral treatment.

I. INTRODUCCIÓN

A más de 40 años de su descubrimiento, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue representando un gran problema de salud pública a nivel mundial. Desde su aparición, ha cobrado aproximadamente 40.4 millones de vidas, considerándose en la actualidad una de las primeras causas de mortalidad en el mundo. Hacia finales del 2022, se calcula que hubo 39 millones de personas que vivían con la infección por el VIH, de los cuales la mayor cantidad de infectados pertenecía al continente africano. Solo en el 2022, fallecieron 630 000 personas por diferentes causas que se relacionaban con la infección por el VIH y 1.3 millones contrajeron la infección (1). La OMS, el Fondo Mundial y la ONUSIDA han implementado estrategias con el objetivo de poner fin a la pandemia hacia el 2030 (2). En Perú, entre los años 2015-2024, se registraron 75 517 casos de infección por el VIH, de los cuales 59 225 eran varones (78.4%). Además, 13 334 del total se encuentran en estadio SIDA, de los cuáles 10 636 eran varones (79.7%). Con una mayor prevalencia, la infección por el VIH en Perú se da en pacientes jóvenes y pertenecientes a Lima y Loreto (3).

El VIH es un retrovirus, miembro del género *Lentivirus*, poseen una envoltura que rodea la cápside, la cual contiene dos copias idénticas de ARN de cadena positiva (4). Este virus tiene diversas vías de ingreso, siendo la vía sexual la responsable del 80% de las infecciones en todo el mundo (4). Mientras que en el Perú, esta vía representa aproximadamente el 95% de los casos (3). Conforme se da la progresión de la enfermedad, se produce la reducción de los linfocitos T CD4 por citólisis mediada de manera directa por el VIH o por linfocitos T citotóxicos (4).

Las manifestaciones clínicas del paciente con infección por el VIH van desde un cuadro agudo en sus inicios y un periodo asintomático de 7 a 10 años en promedio hasta infecciones oportunistas graves y neoplasias malignas al desarrollar el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (5). El estadio SIDA se define como un recuento celular CD4 <200 células/uL y se caracteriza por una depresión severa del sistema inmunitario y se asocia a la aparición de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis carinii* (CD4 <200 cel/uL), histoplasmosis diseminada o extrapulmonar (CD4 <150 cel/uL), toxoplasmosis cerebral, meningitis criptocócica (CD4 <100 cel/uL), infección por citomegalovirus (CD4 <50 cel/uL) y el desarrollo de ciertas neoplasias que definen SIDA, como el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y cáncer de cérvix, denominados “cánceres definitorios de SIDA” (6-10).

Es de conocimiento general que los pacientes con infección por el VIH son más susceptibles a desarrollar ciertos tipos de cánceres, en comparación a las personas sin infección del mismo grupo étnico (11). El cáncer no es el resultado de la infección directa por el VIH, sino que surge debido a los múltiples mecanismos lesivos de las recurrentes infecciones en un estado de inmunodeficiencia (12, 13). Si bien los cánceres definitorios de SIDA son frecuentes en esta población, los cánceres no definitorios de SIDA han incrementado su incidencia con los años, tales como el cáncer de pulmón, hígado, melanoma, ano, próstata, entre otros más (14, 15).

Con el avance de la ciencia, se ha logrado obtener e implementar terapias antirretrovirales para controlar la infección y mejorar la calidad de vida de los pacientes (16). El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es la combinación de tres o más drogas antirretrovirales con diferentes mecanismos de acción farmacológica, que disminuyen la carga viral en sangre hasta niveles indetectables y con ello conducen a la recuperación inmunológica del paciente en fase de inmunodeficiencia (17). El TARGA fue introducido en el Perú en el año 1997 en los hospitales de la seguridad social (EsSalud), y desde el año 2003 se ha facilitado el acceso masivo a nivel nacional, a través de los servicios de la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA (ESNPCITS-VIH-SIDA) del MINSA (18).

En el presente siglo, los investigadores se han cuestionado aún más la asociación entre la era TARGA o el uso del TARGA en un paciente con infección por el VIH/SIDA y el riesgo de desarrollar algún cáncer no definitorio de SIDA. En una revisión sistemática y metanálisis publicada en 2016, se concluyó que aquellas personas con infección por el VIH/SIDA siguen teniendo un riesgo significativamente mayor de desarrollar melanoma en la era posterior al TARGA (19). De lo contrario, en otra revisión sistemática en 2019, se concluyó que el uso adecuado del TARGA y el inicio temprano con CD4 nadir más alto reducen el riesgo de cáncer anal (20). Es por ello que, al igual que los estudios mencionados, se tiene la necesidad de contribuir con el conocimiento científico sobre la asociación de otros tipos de cánceres no definitorios de SIDA poco estudiados, tal como el cáncer de pulmón, en pacientes infectados por el VIH/SIDA y el

TARGA. Si bien no se define exactamente la causalidad de estos cánceres, hasta la actualidad se proponen diversos factores de riesgo para desarrollarlos, tales como el envejecimiento, estilos de vida, enfermedades subyacentes y el uso de TARGA (19).

II.OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la asociación del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y el desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA.

Objetivos específicos:

1. Determinar el impacto de la era TARGA en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA.
2. Determinar el impacto del uso del TARGA en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA.
3. Determinar la probabilidad de cáncer de pulmón como efecto adverso del TARGA en pacientes con infección por el VIH/SIDA.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio consiste en una revisión sistemática y meta análisis en base al Manual de Cochrane para revisiones sistemáticas e intervenciones (21). Si bien este manual está dirigido para las revisiones sistemáticas que impliquen estudios de intervención, las pautas son aplicables para la presente revisión.

El estudio se efectuó bajo tres enfoques: [1] Por eras: El riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA en la era pre TARGA y la era TARGA. [2] Por uso de TARGA: El riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA con el uso o no del TARGA. [3] Por efecto adverso: El riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA como efecto adverso al TARGA.

La búsqueda digital de los artículos se efectuó mediante el uso de una búsqueda avanzada en las bases de datos de MEDLINE (Pubmed y Ovid), EMBASE y Cochrane, haciendo uso de términos tales como “cáncer”, “VIH/SIDA”, “tratamiento antirretroviral de gran actividad”, “adulto”, “cohorte”, “ensayo clínico”, y los diferentes operadores booleanos, tales como “AND” y “OR”, según sea necesario, hasta el 31 de diciembre del 2023 (*véase la estrategia de búsqueda completa en el **Tabla 1***). La búsqueda fue enfocada en “cáncer” en términos generales, no exclusivamente en cáncer de pulmón, ya que, hay estudios en los que si bien no centran su investigación en el cáncer de pulmón, podrían aportar información relevante para el trabajo de investigación respecto al cáncer pulmonar.

La revisión se realizó por dos revisores, ambos autores del presente estudio, de manera independiente mediante el software de gestión de referencia Rayyan en base al título y resumen (*abstract*) de cada artículo, y los criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron estudios tipo cohorte y ensayos clínicos publicados en español, inglés, portugués y francés que evaluaron la asociación entre el cáncer de pulmón como morbilidad, más no como causa de muerte, en pacientes con infección por el VIH/SIDA mayores o igual a 15 años de edad, y el TARGA, por eras, por uso o como efecto adverso. Por otro lado, se excluyeron estudios que evalúen pacientes menores de 15 años de edad y pacientes con una malignidad previa al cáncer de pulmón. También fueron excluidos los estudios que hayan sido redactados en idiomas diferentes a los mencionados.

Los artículos coincidentes bajo la selección por título y resumen (*abstract*) fueron leídos en su totalidad por ambos revisores de manera independiente para aplicar nuevamente los criterios de selección, mientras que los no coincidentes fueron discutidos por ellos mismos para llegar a un consenso entre descartar o incluir el artículo. En caso no haya sido posible llegar a un acuerdo, se refirió a un tercer revisor, en este caso, a la asesora de la presente investigación.

Los artículos coincidentes bajo la selección por lectura completa fueron los electos para la revisión sistemática y, por tanto, para la extracción de datos. Esta

fue facilitada por el uso de un formulario de Google para luego ser exportada a Hojas de Cálculo de Google Drive. Para cada estudio revisado, se registró la siguiente información: año de publicación, país de origen, tipo de estudio, periodo del estudio, año de introducción del TARGA, características de la población, tales como edad, porcentaje de hombres, diagnóstico de VIH o estadio SIDA, y consumo de tabaco o hábito de fumar. La introducción del TARGA fue considerada en base a lo estipulado por cada estudio. En caso contrario, se consideró a partir del año 1995 para todos los países de América del Norte y Europa Occidental y Central; a partir de 1997, para África Subsahariana; y a partir de 1999, para Brasil (22).

El riesgo de sesgo de cada uno de los artículos incluidos fue analizado con la escala de evaluación de calidad de Newcastle-Ottawa para estudios tipo cohortes (23) (*véase el formato utilizado en Anexo 1*). Por otro lado, todos los artículos excluidos fueron justificados. Además, se completó el flujo de información PRISMA a través de las diferentes fases de una revisión sistemática, para registrar en detalle todo el proceso de selección (24).

Adicionalmente, se realizó un metaanálisis de los estudios observacionales con datos que permitan realizar el cálculo. Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios, se utilizó el índice I^2 . Para la síntesis de los datos, se utilizó el programa STATA 18, utilizando el logaritmo del riesgo relativo para la síntesis de los estudios y, por último, el *Forest plot* para la confección de los gráficos.

Finalmente, el protocolo de la presente investigación fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Ningún estudio recolectado expresó información personal de los pacientes a estudiar, por tanto, no hubo forma de identificar a aquellos participantes.

IV. RESULTADOS

5.1. Resultados de la búsqueda

Después de la búsqueda realizada en MEDLINE (Pubmed y Ovid), EMBASE y Cochrane se obtuvo como resultado un total de 2 925 utilizando los términos de búsqueda ya descritos. De manera específica, se obtuvieron 944 artículos de Pubmed, 436 de Ovid, 1 495 de EMBASE y 50 de Cochrane. Se realizó la eliminación de 747 artículos duplicados. La primera fase de selección se basó en la lectura de los títulos y resúmenes de 2 178 artículos a través de la plataforma Rayyan, de los cuales se incluyeron 98 artículos y se excluyeron 2080 por no cumplir con los objetivos planteados ni los criterios de selección. La segunda fase de selección se basó en la lectura completa de los 98 artículos. Lamentablemente, no fue posible acceder a 10 artículos; por lo que, resultaron 88 artículos para esta fase. Una vez finalizada, se aceptaron 9 artículos bajo nuevamente los criterios de elegibilidad. Además, se incluyeron 3 artículos obtenidos de búsqueda independiente a través de Google Académico. Por lo que, finalmente resultaron 8 artículos que compararon los casos de cáncer de pulmón entre pre TARGA y era TARGA (25-32), 4 artículos que compararon entre el uso o no del TARGA (33-36), y 0 artículos que evaluaron el cáncer de pulmón como efecto adverso al TARGA (*véase el diagrama de flujo bajo el modelo PRISMA 2020 en la **Figura 1***).

5.2. Descripción de estudios

Estudios incluidos

Los estudios incluidos son de tipo observacional (7 cohortes prospectivas y 5 cohortes retrospectivas), en donde 6 artículos se enfocaron en población que solo cursaba con la infección por el VIH (26, 28, 29, 30, 32, 33), 2 incluían pacientes en estadio SIDA (25, 31) y 4 artículos eran integrados por ambos tipos de pacientes (27, 34, 35, 36) (*véase el resumen de los artículos incluidos en los **Tabla 2 y 3***).

El número de pacientes con la infección por el VIH en cualquier estadio va desde 326 (28) a 472 378 (31), los cuales representan una población representativa para los objetivos planteados. En los artículos incluidos, se descartaron a aquellos pacientes que presentaron el diagnóstico de algún tipo de neoplasia previo al inicio del estudio, posteriormente los pacientes aptos fueron seguidos por un rango de tiempo prudente para valorar la interacción entre la infección por el VIH, el uso del tratamiento antirretroviral y la aparición del cáncer de pulmón.

El rango de edad de los artículos inicia desde los 15 años en adelante (25, 31). Se incluyeron 7 artículos de USA, 1 de Francia, 1 de Suiza, 1 de Italia, 1 de Australia y 1 de Reino Unido.

Los estudios revisados fueron agrupados acorde a los objetivos planteados. En el primer grupo, se incluyeron ocho estudios que realizaron la división de su

población por era pre TARGA y era TARGA para evaluar los casos de cáncer de pulmón en ambos periodos.

Engels et al. (25) estudiaron a pacientes con infección por el VIH en estadio SIDA durante la era pre TARGA (1980-1996) y era TARGA (1996-2002). El riesgo de cáncer se midió utilizando la tasa de incidencia estandarizada.

Franzetti et al. (26) efectuaron una cohorte entre los años 1985-2011. Las tasas de incidencia previo y posterior a la instauración del TARGA se examinaron utilizando métodos de regresión de Poisson.

Van Leeuwen et al. (27) realizaron un estudio tipo cohorte donde incluyeron pacientes con infección por el VIH entre 16 y 80 años de edad que fueron separados en periodo pre TARGA (1982-1995) y TARGA (1996-2004). Se utilizó la razón de tasa de incidencia ajustadas por edad y sexo con intervalo de confianza del 95% para comparar la incidencia de cáncer.

Dufour et al. (28) evaluaron la incidencia de enfermedades pulmonares en pacientes infectados por el VIH, se estableció la era pre TARGA (1993-1995) y la era TARGA (1996-1999). Los resultados se expresan como desviaciones estándares, el análisis estadístico se realizó con el software Microsoft Excel, utilizando la prueba chi-cuadrado y la prueba exacta de Fischer para comparar las características de los pacientes y la distribución de las enfermedades respiratorias entre las dos épocas.

Powles et al. (29) desarrollaron una cohorte de pacientes infectados por el VIH dividida en era pre TARGA (1983-1995) y la era TARGA (1996-2007). Además se valoró otros parámetros como recuento celular de CD4 , seropositividad sostenida, diagnóstico de SIDA. Se utilizó la tasa de incidencia estandarizada para valorar el riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con infección por VIH.

Bower et al. (30) abordaron una base de datos de pacientes infectados por el VIH diagnosticados en la era pre TARGA (1986-1996) y era TARGA (1996-2001). Para la incidencia de cáncer, se utilizó una regresión lineal. Además, se evaluó las características histológicas del cáncer de pulmón.

Simard et al. (31) estudiaron a pacientes con infección por el VIH en estadio SIDA entre la era pre TARGA (1980-1995) y la era TARGA (1996-2006). Mediante el uso de métodos no paramétricos de riesgo competitivo, se estimó la incidencia acumulada de cáncer.

Levine et al. (32) efectuaron una cohorte prospectiva en donde se buscó encontrar las tasas de incidencia de cáncer de pulmón en mujeres con infección por el VIH. Se calcularon índices de incidencia estandarizados.

Mientras que, en el segundo grupo, se incluyeron cuatro estudios en los que evaluaron el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA sometidos a un tratamiento antirretroviral.

Chao et al. (33) se enfocaron en una cohorte de pacientes infectados por el VIH sometidos al uso de tres o más antirretrovirales con una duración conocida, para aumentar la sensibilidad entre una posible causalidad, se excluyó a pacientes que desarrollaban cáncer dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la terapia antirretroviral. Las tasas de incidencia y riesgos se evaluaron a partir de modelos de Poisson.

Engels et al. (34) efectuaron una cohorte retrospectiva de pacientes con infección por el VIH, donde evaluaron el desarrollo de cáncer teniendo en cuenta factores demográficos, el uso de la terapia antirretroviral y marcadores del VIH. Los resultados se obtuvieron a través de los índices de incidencia estandarizados.

Sigel et al. (35) realizaron una cohorte de veteranos (edad media 46 años) infectados y no infectados por el VIH, los cuales se siguieron por una media aproximada de 5 a 7 años. Además, se describieron otras características como el tabaquismo, abuso de drogas, alcoholismo, entre otros. Las tasas de incidencia se analizaron utilizando métodos de regresión de Poisson.

Clifford et al. (36) concretaron una cohorte Suiza de pacientes infectados por el VIH, 310 pacientes estuvieron en tratamiento antirretroviral con mínimos tres fármacos por un tiempo mayor igual a 1 mes de continuidad. Además se valoró la relación entre el recuento de CD4 y la posibilidad del desarrollo de cáncer de pulmón. Los resultados de odds ratios e intervalos de confianza se obtuvieron mediante regresión logística.

Estudios excluidos

Durante la segunda fase de selección, 82 artículos fueron excluidos por diversas razones, que se basaron en los objetivos del presente estudio y los criterios de elegibilidad. La principal razón de exclusión fue la falta de un grupo comparativo en estudios enfocados en eras de TARGA. Fueron 23 artículos en los que incluyeron pacientes con infección por el VIH/SIDA en una era TARGA sin referir una población estudiada en la era pre TARGA. Respecto a la segunda razón más frecuente, 14 artículos no dividieron su población de estudio por uso de TARGA o por eras, no siendo posible dividir a los pacientes en dos grupos a comparar. Adicionalmente, otros 14 artículos incluyeron otro órgano del aparato respiratorio, tales como bronquios, tráquea y laringe, a la población con cáncer de pulmón, no siendo posible diferenciarlos. Por otro lado, si bien todos los artículos en la segunda fase incluyeron casos de cáncer, 12 artículos no refirieron casos del de pulmón y 6 no precisaron el número de pacientes con esta patología o con infección por el VIH/SIDA. Otras razones secundarias para la exclusión fueron estudios que se enfocaron en la descripción de características clínicas de pacientes con infección por el VIH/SIDA con cáncer de pulmón; revisiones sin referencias relevantes para este estudio; estudios con pacientes menores de 15 años de edad; aquellos que presentaban diferentes esquemas de tratamiento; otros que solo evaluaron mortalidad de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA; y finalmente aquellos que han sido descritos en otro idioma a los propuestos.

5.3. Análisis cuantitativo

En base a los estudios seleccionados, se realizó el meta análisis propuesto. Este fue elaborado solo con aquellos estudios que presentaron el número de individuos a estudiar. Los artículos con valores expresados en tasas fueron excluidos por tratarse de otra medida. El primer análisis fue realizado con cinco estudios, los cuales compararon el riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA en la era pre TARGA y la era TARGA, dando como resultado el logaritmo natural del riesgo relativo (RR) de 1.27 (IC 95% -0.05 - 2.59) con una gran heterogeneidad por el $I^2 = 98.48\%$ (véase la **Figura 2**). El segundo análisis fue elaborado con los artículos del primer análisis más Sigel *et al.* (35), el cual comparó el riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA en TARGA con los que no, obteniendo el logaritmo natural del riesgo relativo de 0.98 (IC 95%: -0.05 - 2.01) con una gran heterogeneidad por $I^2 = 98.53\%$ (véase la **Figura 3**). Para cada artículo seleccionado se utilizó el logaritmo natural del riesgo relativo con la finalidad de trabajar con valores mejor abordables. Es importante destacar que al convertir el resultado de RR a logaritmo, el punto de referencia para establecer si existe riesgo o no, se define en el cero (véase la **Figura 2 y 3**). Dado estos resultados, la interpretación de los estudios en la presente investigación es únicamente en forma descriptiva.

5.4. Riesgo de sesgo

Asignación (Sesgo de selección)

Todos los participantes incluidos en los estudios admitidos contaban con características comparables. Entre las más importantes, se destaca el diagnóstico de infección por el VIH/SIDA previo al inicio del estudio, el uso o no del TARGA y los rangos de edad.

Cegamiento (Sesgo de realización)

En todas las cohortes, tanto los pacientes como los médicos fueron conscientes del esquema de tratamiento antirretroviral administrado. Además, *Engels et al.* (34) recolectaron bases de datos en donde se confirmó que los pacientes estuvieron en TARGA y que cumplía con características demográficas, conductuales y clínicas comparables. *Keith et al.* (35) establecieron que su población de estudio debe haber iniciado su tratamiento antirretroviral dentro de los dos meses del periodo inicial. Del mismo modo, *Clifford et al.* (36) definió estrictamente el tipo y el tiempo de duración del TARGA para su población de estudio.

Resultados incompletos (sesgo de desgaste)

En la mayoría de los estudios, la totalidad de los pacientes se mantuvo hasta la finalización de la cohorte. Algunos otros tuvieron la pérdida del seguimiento o la muerte de algunos integrantes, pero este número no generó un impacto significativo en sus resultados.

Consumo de tabaco (sesgo de confusión)

Una de las variables más importantes en el desarrollo de cáncer de pulmón fue el consumo de tabaco. Es bien conocido que el hábito de fumar en este grupo de pacientes es bastante frecuente. De los 12 artículos incluidos, 6 detallan el consumo de tabaco en sus poblaciones de estudio.

Por un lado, *Chao et al.* (33) refieren que el 43.78% de los pacientes con infección por el VIH en su estudio consumió tabaco alguna vez en su vida, lo cual no representa un efecto importante en el desarrollo del cáncer de pulmón. Además, *Sigel et al.* (35) indican que el 57% de los pacientes infectados que desarrollaron cáncer de pulmón fuman actualmente, 12% son ex fumadores, 4% nunca fumó y el 26% se desconoce. Estos datos no sugieren una relación directa según el artículo. Asimismo, *Dufour et al.* (28) reportan que en la era pre TARGA el 62.9% eran fumadores y en la era TARGA 60.3% fueron fumadores en su investigación. El estudio reporta que no existe una asociación clara entre el TARGA, el consumo de tabaco y el desarrollo de cáncer de pulmón.

Por otro lado, *Engels et al.* (34) señalan que 69% de los pacientes con infección por el VIH fueron fumadores en su cohorte. En sus resultados, 33 pacientes desarrollaron cáncer de pulmón; 28 (85%) eran fumadores actuales, 4 (12%) eran exfumadores y 1 (3%) nunca había fumado. Los fumadores actuales tuvieron una mediana de paquetes - año de 37, (5-80 paquetes - año). Por lo que, afirman que esto podría dar lugar a que el desarrollo de cáncer se debe en gran medida al consumo de tabaco. Además, *Clifford et al.* (36) reportan que el 96,2 % de los

cánceres de pulmón y el 72.9 % de los controles fueron fumadores alguna vez en su estudio, lo que confirma la alta prevalencia del tabaquismo y su fuerte asociación con el cáncer de pulmón. Finalmente, *Levine et al.* (32) afirman que de los pacientes con infección por el VIH que desarrollaron cáncer de pulmón, el 91.7% fuma actualmente, 8.3% es un ex fumador y 0% nunca fumaron. Se encontró un riesgo sustancialmente alto de cáncer de pulmón en las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con las que no tenían la infección. Además, se reporta que el fumar aumentó significativamente la incidencia de cáncer de pulmón en las mujeres infectadas por el VIH.

Engels et al. (25), *Franzetti et al.* (26), *Van Leeuwen et al.* (27), *Powles et al.* (29), *Bower et al.* (30) y *Simard et al.* (31) no reportan consumo de tabaco en sus cohortes.

V. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática está enfocada en determinar el impacto del TARGA en los casos de cáncer de pulmón en la población con infección por el VIH/SIDA. Si bien no se encontraron ensayos clínicos bajo el objetivo propuesto del presente estudio, los estudios tipo cohortes permitieron conocer la asociación de los casos de interés y TARGA. No todos los artículos encontrados comparten los mismos objetivos a los propuestos, incluso entre ellos mismos. Sin embargo, cada uno de ellos diferenció su población por el uso de TARGA o por las eras de su disponibilidad, lo que permite comparar dos grupos bajo distintas exposiciones.

Dividir la población de estudio por eras ha permitido brindar una visión general del número de casos de cánceres en los pacientes con infección por el VIH/SIDA y su asociación al TARGA. El año de la implementación y accesibilidad del TARGA es diferente entre cada país. La gran mayoría de los artículos revisados refieren a 1996 y 1997 como los años de implementación de este tratamiento, lo que ha permitido marcar una diferencia entre la era pre TARGA y la era TARGA. Ciertos estudios aseguran que la incidencia del cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH ha aumentado significativamente en la era TARGA con respecto a la era pre TARGA (25, 31); sin embargo, la causa aún no es completamente clara, y aparentemente no solo depende del hábito de fumar (25). Por otro lado, otro grupo de estudios niega la asociación el TARGA y el mayor riesgo de desarrollar cánceres no definatorios de SIDA, tales como el cáncer de pulmón (26, 27), siendo considerados importantes predictores la edad, el recuento celular de CD4 y el diagnóstico previo de SIDA (26). Estudios externos a esta

revisión sistemática muestran un aumento estadísticamente significativo de casos de cáncer de pulmón después de 1996 (37). En una revisión sistemática, refieren haber encontrado una duplicación del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH en la era TARGA con respecto a la era pre TARGA (38). Sin embargo, este hecho probablemente se deba a la sobrevida de los pacientes, pues el riesgo de adquirir cáncer de pulmón aumenta exponencialmente con la edad (26). En suma, esto apunta a que la implementación del TARGA durante la era TARGA probablemente sea un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de pulmón en los pacientes con infección por el VIH.

Por otro lado, los estudios enfocados al uso del TARGA niegan haber encontrado una asociación clara entre el uso de esta terapia y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, pues sus resultados no reflejan una diferencia significativa en el número de casos de este cáncer entre grupos (33-36). Estudios externos a esta revisión sistemática apoyan esta conclusión, considerando el hábito de fumar como un factor importante en el desarrollo de cáncer de pulmón (39) y en otros casos al recuento celular de CD4 (40).

Una de las variables más importantes en el desarrollo de esta investigación es el consumo de tabaco. En esta revisión, 2 estudios establecen una fuerte relación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de cáncer de pulmón independientemente de la inmunosupresión ocasionada por la infección por el VIH (33, 36). La literatura sugiere que el consumo de 30 cajetillas de cigarro en un año representa un gran factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón,

independientemente de la infección por el VIH/SIDA (41). Estudios externos a esta revisión sistemática refieren que los pacientes con infección por el VIH/SIDA presentan un mayor riesgo de padecer de cáncer de tráquea, pulmón y bronquio (42-44), y probablemente se deba a su mayor exposición al tabaco (45). En estos estudios el consumo de tabaco es un factor de riesgo muy importante para desarrollar cáncer de pulmón en los pacientes con infección por el VIH/SIDA, debido a su mayor consumo en esta población.

Limitaciones

La principal limitación de la presente investigación fue la escasez de artículos sobre el tema a discutir, debido a que pocos de los estudios encontrados desearon determinar la asociación del TARGA y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en la población con infección por el VIH/SIDA. Además de ello, muchos resultaron tener una gran heterogeneidad entre ellos y un moderado riesgo de sesgo, ya que, han sido efectuados bajo diferentes puntos de vista y muchas veces de manera general incluyendo a todos los cánceres posibles sin realizar un apartado detallado sobre el cáncer de pulmón y otros tipos de cánceres no defintorios de SIDA. Por ello, no fue posible presentar un resultado cuantitativo en el presente estudio.

Otra limitación fue que la gran parte de los artículos seleccionados en la primera etapa no tomaron en consideración el uso de TARGA como factor de riesgo. Generalmente, los estudios de cáncer de pulmón en pacientes con infección por el

VIH/SIDA se enfocan en compararlos con la población general o describir los casos con sus características epidemiológicas sin algún grupo comparativo.

Adicionalmente, bajo la búsqueda avanzada no, fue posible encontrar ensayos clínicos enfocados en demostrar que el cáncer pudiera surgir como un efecto directo al uso del TARGA, lo cual limitó uno de los objetivos específicos.

Recomendaciones

Para la práctica clínica

Si bien la era TARGA y el uso del TARGA no han demostrado tener una asociación con el desarrollo de cáncer de pulmón en los pacientes con infección por el VIH/SIDA, se incita a que los profesionales de la salud aseguren la adherencia del TARGA en esta población para evitar la progresión de la infección y la subyacente inmunosupresión.

Se recomienda que los profesionales de salud realicen un tamizaje del hábito de fumar en toda consulta dirigida a los pacientes con infección por el VIH/SIDA, ya que el cáncer de pulmón es un cáncer no definitorio de SIDA frecuente en esta población, y más aún si existe el hábito del consumo de tabaco.

Para la investigación

Se sugiere que futuros trabajos de investigación limiten la heterogeneidad de su población de estudio, y determinen el impacto del uso del TARGA y/o la

inmunosupresión por la infección por el VIH/SIDA, independientemente del consumo de tabaco.

VI. CONCLUSIONES

La síntesis cualitativa no refleja asociación entre el TARGA y el desarrollo cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA.

La síntesis cuantitativa no es concluyente respecto al impacto de la era TARGA y el uso del TARGA en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA, debido a una gran heterogeneidad entre los estudios revisados.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. VIH/sida [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2023 [citado 13 julio 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Frescura L, Godfrey-Faussett P, Feizzadeh A. A, El-Sadr W, Syarif O, Ghys PD, et al. Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS. PLoS One [Internet]. 2022 [citado el 8 de abril de 2024];17(8):e0272405. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35925943/>
3. Ministerio de Salud. Boletín VIH: Situación epidemiológica del VIH-Sida en el Perú [Internet]. Perú: Ministerio de Salud: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/vih/uploads/nacional_vih.html
4. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2011;29(3):216–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.006>
5. Esteban CS. VIH: Infeccion aguda, pesquisa y manejo. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2014;25(3):419–24. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70058-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70058-6)
6. Lurain K, Yarchoan R, Ramaswami R. The Changing Face of HIV-Associated Malignancies: Advances, Opportunities, and Future Directions. American Society of Clinical Oncology Educational Book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting [Internet]. 2019

- Jan 1 [citado 15 enero 2024];39:36–40. Disponible desde:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099683/>
7. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Mar 15 [citado 15 enero 2024];378(11):1029–41. Disponible desde:
<https://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMra1615896>
 8. Abbar B, Veyri M, Solas C, Poizot-Martin I, Spano J-P. [HIV and cancer: Update 2020]. Bulletin Du Cancer [Internet]. 2020 Jan 1 [citado 15 enero 2022];107(1):21–9. Disponible desde:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980144/>
 9. Vásquez de Azócar Y, Moy F, Benitez M, Ilarraza J. PREVENCIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN EL PACIENTE ADULTO CON INFECCIÓN POR VIH/SIDA. Boletín Venezolano de Infectología [Internet]. 2021;32(2). Disponible en:
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/04/1363873/06-vasquez-y-117-126.pdf>
 10. Castillo L, Antonio J. Infección por VIH/sida en el mundo actual. Medisan [Internet]. 2014 [citado el 9 de abril de 2024];18(7):993–1013. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015
 11. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2011 [citado el 9 de abril de

- 2024];20(12):2551–9. Disponible en:
<https://aacrjournals.org/cebpa/article/20/12/2551/68464/HIV-Infection-Immune-Deficiency-Viral-Replication>
12. Omar A, Marques N, Crawford N. Cancer and HIV: The molecular mechanisms of the deadly duo. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024 [citado el 9 de abril de 2024];16(3):546. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/2072-6694/16/3/546>
13. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: Implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2012 [citado el 9 de abril de 2024];24(5):506–16. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759737/>
14. Valencia Ortega M a. E. Tumores no defintorios de sida o el gigante dormido: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(5):319–27. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.015>
15. 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* [Internet]. 2009 [citado el 9 de abril de 2024];52(5):611–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770804/>
16. Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care* [Internet]. 2005;17(1):10–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09540120412331305098>

17. Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA [Internet]. Nih.gov. [citado el 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>
18. Garro G, Vargas J, Calle J. Registro de usuarios del servicio de TARGA en establecimientos de salud seleccionados de Lima y Callao [Internet]. 1.^a ed. Perú: Inst Nac Salud; 2012 [citado 15 enero 2024]. Disponible en: <http://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/377>
19. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of Melanoma in People with HIV/AIDS in the Pre- and Post-HAART Eras: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies [Internet]. Karagiannis SN, editor. PLoS ONE. 2014 Apr 16;9(4):e95096 [citado 15 enero 2024]. Disponible desde: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095096>
20. Kelly, Helen and Chikandiwa, Admire and Vilches, Laia Alemany and Palefsky, Joel M. and de Sanjose, Silvia and Mayaud, Philippe, Effective Antiretroviral Therapy, Anal High-Risk Human Papillomavirus, Anal Intraepithelial Neoplasia and Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis (September 4, 2019). Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3448027
21. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

22. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* [Internet]. 2012 [citado el 3 abril de 2024];26(10):1231–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706009/>
23. Ottawa hospital research institute. Ohri.ca. [citado el 3 abril de 2024]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
24. PRISMA [Internet]. Prisma-statement.org. [citado el 3 abril de 2024]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>
25. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* [Internet]. 2006 [citado el 27 de febrero de 2024];20(12):1645–54. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2006/08010/trends_in_cancer_risk_among_people_with_aids_in.10.aspx
26. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non–AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: A single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2013 [citado el 27 de febrero de 2024];62(4):414–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274934/>

27. Van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, McDonald AM, Law M, Kaldor JM, et al. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2009 [citado el 27 de febrero de 2024];23(16):2183–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e328331d384>
28. Dufour V, Cadranet J, Wislez M, Lavole A, Bergot E, Parrot A, et al. Changes in the pattern of respiratory diseases necessitating hospitalization of HIV-infected Patients since the advent of highly active antiretroviral therapy. *Lung* [Internet]. 2004 [citado el 27 de febrero de 2024];182(6):331–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15765925/>
29. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non–AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 [citado el 27 de febrero de 2024];27(6):884–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114688/>
30. Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2003 [citado el 27 de febrero de 2024];17(3):371. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2003/02140/hiv_related_lung_cancer_in_the_era_of_highly.11.aspx
31. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the

- United States. Cancer [Internet]. 2011 [citado el 27 de febrero de 2024];117(5):1089–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25547>
32. Levine AM, Seaberg EC, Hessol NA, Preston-Martin S, Silver S, Cohen MH, et al. HIV as a risk factor for lung cancer in women: Data from the Women 's Interagency HIV study. J Clin Oncol [Internet]. 2010 [citado el 27 de febrero de 2024];28(9):1514–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.25.6149>
33. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. AIDS [Internet]. 2012 [citado el 27 de febrero de 2024];26(17):2223–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951631/>
34. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. J Clin Oncol [Internet]. 2006 [citado el 27 de febrero de 2024];24(9):1383–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549832/>
35. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. AIDS [Internet]. 2012 [citado el 27 de febrero de 2024];26(8):1017–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e328352d1ad>
36. Clifford GM, Lise M, Franceschi S, Egger M, Bouchardy C, Korol D, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. British journal of cancer

- [Internet]. 2012 [citado el 27 de febrero de 2024];106(3):447-452.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22240797/>
37. Polesel, J., Franceschi, S., Suligoi, B., Crocetti, E., Falcini, F., Guzzinati, S., Vercelli, M., Zanetti, R., Tagliabue, G., Russo, A., Luminari, S., Stracci, F., De Lisi, V., Ferretti, S., Mangone, L., Budroni, M., Limina, R. M., Piffer, S., Serraino, D., ... for the Cancer and AIDS Registries Linkage (CARL) Study. (2010). Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 127(6), 1437–1445. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.25153>
38. Cobucci, R. N. O., Lima, P. H., de Souza, P. C., Costa, V. V., Cornetta, M. da C. de M., Fernandes, J. V., & Gonçalves, A. K. (2015). Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: A systematic review. *Journal of Infection and Public Health*, 8(1), 1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2014.08.003>
39. View of HIV infection and non-AIDS-defining malignancies: An outpatient clinic experience [Internet]. Actamedicaportuguesa.com. [cited 2024 Apr 3]. Disponible en: <https://acortar.link/VispoG>
40. Guiguet, M., Boué, F., Cadranel, J., Lang, J.-M., Rosenthal, E., & Costagliola, D. (2009). Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*, 10(12), 1152–1159. doi:10.1016/s1470-2045(09)70282-7

41. Criterios para exámenes de detección de cáncer de pulmón para afroamericanos [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2019 [citado el 3 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/pulmo-n-cancer-deteccion-criterios-afroamericanos>
42. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, 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* [Internet]. 2003 [citado el 3 de abril de 2024];21(18):3447–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12972519/>
43. Frisch, M. (2001). Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 285(13), 1736. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1736>
44. International Collaboration on HIV and Cancer. (2000). Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(22), 1823–1830. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.22.1823>
45. Stall, R. D., Greenwood, G. L., Acree, M., Paul, J., & Coates, T. J. (1999). Cigarette smoking among gay and bisexual men. *American Journal of Public Health*, 89(12), 1875–1878. Disponible en: <https://doi.org/10.2105/ajph.89.12.1875>

VIII. TABLAS, GRÁFICOS, Y FIGURAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (Pubmed y Ovid), EMBASE y Cochrane

	MEDLINE - PUBMED	MEDLINE - OVID, EMBASE, COCHRANE
Cáncer	(cancer[MeSH Terms]) OR (neoplasms[MeSH Terms]) OR (lung neoplasm[MeSH Terms]) OR (lung neoplasms[MeSH Terms]) OR (carcinoma, bronchogenic[MeSH Terms])	<ol style="list-style-type: none"> 1. neoplasm.mp. or Neoplasms/ 2. cancer.mp. 3. lung cancer.mp. or Lung Neoplasms/ 4. lung neoplasm.mp. 5. carcinoma bronchogenic.mp. or Carcinoma, Bronchogenic/
VIH/SIDA	(HIV[MeSH Terms]) OR (hiv infection[MeSH Terms]) OR (hiv infections[MeSH Terms]) OR (aids[MeSH Terms]) OR (acquired immune deficiency syndrome[MeSH Terms])	<ol style="list-style-type: none"> 6. hiv infection.mp. or HIV Infections/ 7. aids.mp. or Acquired Immunodeficiency Syndrome/ 8. Acquired Immunodeficiency Syndrome.mp. 9. human immunodeficiency virus.mp.
TARGA	(haart) OR (highly active antiretroviral therapy) OR (antiretroviral therapy, highly active) OR (antiretroviral agents) OR (agents, antiretroviral) OR (anti hiv agents)	<ol style="list-style-type: none"> 10. exp Anti-Retroviral Agents/ or exp Anti-HIV Agents/ 11. HAART.mp.

		<p>12. Antiretroviral Therapy, Highly Active.mp. or exp Antiretroviral Therapy, Highly Active/ 13. Anti-Retroviral Agents.mp. 14. Anti-HIV Agents.mp.</p>
Población de estudio	(adult[MeSH Terms] AND (humans[MeSH Terms]))	15. Adult/
Tipo de estudio	(analyses, cohort) OR (analysis, cohort) OR (cohort studies) OR (trial) OR (prospective study) OR (prospective studies) OR (risk factor) OR (risk factors)	<p>16. cohort studies.mp. or Cohort Studies/ 17. retrospective studies.mp. or Retrospective Studies/ 18. prospective studies.mp. or Prospective Studies/ 19. risk factors.mp. or Risk Factors/ 20. clinical trial.mp. or Clinical Trial/</p>
Búsqueda completa	((cancer[MeSH Terms]) OR (neoplasms[MeSH Terms]) OR (lung neoplasm[MeSH Terms]) OR (lung neoplasms[MeSH Terms]) OR (carcinoma, bronchogenic[MeSH Terms])) AND ((HIV[MeSH Terms]) OR (hiv infection[MeSH Terms]) OR (hiv infections[MeSH Terms]) OR (aids[MeSH Terms]) OR (acquired immune deficiency syndrome[MeSH Terms])) AND ((haart) OR (highly active antiretroviral therapy) OR	<p>21. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 22. 6 or 7 or 8 or 9 23. 10 or 11 or 12 or 14 24. 16 or 17 or 18 or 19 or 20 25. 15 and 21 and 22 and 23 and 24</p>

	<p>(antiretroviral therapy, highly active) OR (antiretroviral agents) OR (agents, antiretroviral) OR (anti hiv agents)) AND (adult[MeSH Terms]) AND (humans[MeSH Terms]) AND ((analyses, cohort) OR (analysis, cohort) OR (cohort studies) OR (trial) OR (prospective study) OR (prospective studies) OR (risk factor) OR (risk factors))</p>	
--	---	--

Tabla 2. Gestión de datos de los artículos con un enfoque de era pre TARGA y era TARGA.

TÍTULO (en inglés)	OBJETIVO	CARACTERÍSTICAS DEL ARTÍCULO						PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA					PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA CON CÁNCER DE PULMÓN		PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA ERA PRE TARGA		PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA ERA TARGA	
		AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS	DISEÑO	PERIODO	AÑO DE INICIO DE TAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	Nº TOTAL DE PACIENTES CON VIH/SIDA	VIH/SIDA	% DE HOMBR ES QUE PRESEN TA VIH/SIDA	EDAD DE LA POBLAC IÓN VIH/SIDA	TABAQU ISMO	Nº TOTAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN	TABAQU ISMO	SIN CÁNCER DE PULMÓN	CON CÁNCER DE PULMÓN	SIN CÁNCER DE PULMÓN	CON CÁNCER DE PULMÓN
Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002 (25)	Examinar la incidencia del cáncer entre más de 375.000 personas con SIDA en los Estados Unidos y describir los cambios temporales en la incidencia del cáncer durante 1980-2002, centrándose específicamente en los cambios en el riesgo que ocurren en la Era TARGA (1996-2002).	2006	USA	Cohorte prospectiva	1980 - 2002	1996	Registros de VIH/SIDA y cáncer en seis estados de EE. UU. y cinco áreas metropolitanas.	375 933	SIDA	80.9%	15 años a más	NE	393	NE	268 234	282	107 306	111
Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART (26)	Identificar el riesgo y el espectro de los cánceres no definitorios de SIDA en pacientes VIH.	2013	Italia	Cohorte prospectiva	1985 - 2011	1997	Pacientes que reciben atención continua en el Departamento de Ciencias Clínicas L. Sacco de la Universidad de Milán.	5 924	VIH	74	44 (23-78)	NE	22	NE	4 446	7	1 456	15
Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral	Describir los cambios en la incidencia del cáncer en personas con VIH en Australia desde la introducción del TARGA	2010	Australia	Cohorte retrospectiva	1982 - 2004	1996	Vinculación de datos entre los registros nacionales de VIH/SIDA y cáncer.	17 175	VIH/SIDA	92	16-80	NE	37	NE	(48.271 años-persona)	14	(33.031 años-persona + 53.877 años-persona)	23

therapy (27)																		
Changes in the pattern of respiratory diseases necessitating hospitalization of HIV-infected patients since the advent of highly active antiretroviral therapy (28)	Examinar el impacto de TARGA en el patrón de enfermedades respiratorias relacionadas con el VIH que requieren hospitalización.	2004	Francia	Cohorte prospectiva	1993-1996	1996	Pacientes infectados por el VIH hospitalizados en el departamento de tórax de un hospital universitario de París	326	VIH	79.75%	Era pre, 37.2. Era post, 38.4.	Era pre TARGA, 62.9% fueron fumadores . En la era post TARGA, 60.3% fueron fumadores	8	NE	206	1	112	7
Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection (29)	Determinar la incidencia de cánceres que no definen el SIDA por el efecto del TARGA.	2009	USA	Cohorte prospectiva	1996 - 2007	1996	La cohorte de VIH de Chelsea y Westminster es una de las cohortes de un solo centro más grandes de Europa.	11 112	VIH	89.5%	33.2 Los que no desarrollaron cáncer no asociado al SIDA. 36.9 los que sí desarrollaron.	NE	18	NE	6 442	0	4652 (asumiendo que el solapamiento solo se da en la era post targa)	18
HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (30)	Abordar el impacto del TARGA en la incidencia y el resultado de los pacientes con cáncer de pulmón relacionado con el VIH.	2003	UK	Cohorte prospectiva	1986 - 2001	1996	Pacientes seropositivos con VIH tratados en el Chelsea and Westminster Hospital.	8 640	VIH	90.9%	36 (33 - 49 años)	NE	11	NE	22 694 p-y - 2	2	19 494 p-y - 9	9
Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States (31)	Tener en cuenta las tendencias de mortalidad y al mismo tiempo cuantificar la carga general de cáncer entre las personas con SIDA y evaluar el impacto del uso generalizado de TARGA en la incidencia del cáncer a lo largo del tiempo.	2011	USA	Cohorte retrospectiva	1980 - 2006	1996	El estudio VIH/SIDA Cáncer Match es un estudio de vinculación de registros basado en la población de personas con VIH o SIDA diagnosticadas en 15 estados y regiones metropolitanas de EE. UU.	472 378	SIDA	80.6%	15 años a más	NE	1698	NE	295 753	1065	174 927	633

HIV As a Risk Factor for Lung Cancer in Women: Data From the Women's Interagency HIV Study (32)	Determinar el papel de la infección por el VIH y el TARGA en la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres con infección VIH y no infectadas del Estudio Interagencial de Mujeres sobre el VIH (WIHS).	2010	USA	Cohorte retrospectiva	1994 - 1995 y 2001 - 2002	1997	Historias clínicas, certificados de defunción y registros estatales de cáncer.	2 651	VIH	0%	NE	Nunca fumó 32.3%, exfumador 16.3%, fumado actual 51.4%	12	Nunca fumó 0%, exfumador 8.3%, fumador actual 91.7%	3221 p-y - 2	2	15604 p-y - 10	10
--	--	------	-----	-----------------------	---------------------------	------	--	-------	-----	----	----	--	----	---	--------------	---	----------------	----

NE: No Especifica

Tabla 3. Gestión de datos de los artículos con un enfoque de uso y no uso de TARGA.

		CARACTERÍSTICAS DEL ARTÍCULO						PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA					PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA CON CÁNCER DE PULMÓN		PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA SIN TARGA		PACIENTES CON INFECCIÓN VIH/SIDA CON TARGA	
TÍTULO (en inglés)	OBJETIVO	AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS	DISEÑO	PERIODO	AÑO DE INICIO DE TAR	POBLACIÓN DE ESTUDIO	Nº TOTAL DE PACIENTES CON VIH/SIDA	VIH/SIDA	% DE HOMBRES QUE PRESENTA VIH/SIDA	EDAD DE LA POBLACIÓN VIH/SIDA	TABAQUISMO	Nº TOTAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN	TABAQUISMO	SIN CÁNCER DE PULMÓN	CON CÁNCER DE PULMÓN	SIN CÁNCER DE PULMÓN	CON CÁNCER DE PULMÓN
Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons (33)	Examinar los efectos de la duración de la terapia TAR sobre el riesgo de tipos individuales de cáncer ajustándolos a los tradicionales, factores de riesgo, y explorar si existe algún posible efecto protector directo de los antirretrovirales sobre la carcinogénesis.	2012	USA	Cohorte prospectiva	1996-2008	NE	Miembros del plan de salud de Kaiser Permanente durante la era del TAR, con una duración de TAR conocida	12 872	VIH	90%	40.1 (18 años a más)	43.78% alguna vez fumó	NE	NE	NE	16/18452 (n/personas-año)	NE	24/39335 (n/personas-año)
Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals (34)	Caracterizar la incidencia del cáncer de pulmón entre personas infectadas por el VIH, examinar si el riesgo de cáncer estaba relacionado con la inmunosupresión inducida por el VIH y evaluar si la alta prevalencia del tabaquismo explicaba el riesgo elevado.	2006	USA	Cohorte retrospectiva	1989-2003	1996	Pacientes tratados en la Clínica Moore en Baltimore	5 238	VIH/SIDA	68.8%	37 (18 - 84 años)	69% fumadores	33 (había 5 pacientes de los que no se tiene información de uso de TARGA)	85% fumadores actuales, 12% exfumadores, 3% nunca fumaron	NE	16	NE	12
HIV as an independent risk factor for incident lung cancer (35)	Evaluar si el VIH como factor independiente tiene repercusión en el desarrollo de cáncer. Además de estudiar la contribución del tabaquismo en el aumento de la incidencia de cánceres no defintorios de SIDA.	2013	USA	Cohorte retrospectiva	1997-2008	NE	Cohorte Virtual del Estudio de Cohorte de Envejecimiento de Veteranos (VACS-VC), una gran cohorte reunida a partir de bases de datos nacionales del Sistema de Información de Salud de Asuntos de	37 294	VIH/SIDA	98%	46 (20 - 92 años)	Fumador actual 48%, exfumador 11%, nunca fumó 20%, desconocido 20%	457	57% fumadores actuales, 12% exfumadores, 4% nunca fumaron, 26% desconocido	30 624	363	6 670	94

							Veteranos (VA)											
Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection (36)	Evaluar los efectos independientes del tabaquismo, la inmunodeficiencia relacionada con el VIH y las enfermedades pulmonares relacionadas con el SIDA sobre el cáncer de pulmón entre las personas infectadas por el VIH en Suiza.	2012	Suiza	Cohorte prospectiva	1985-2010	NE	Personas infectadas por el VIH desde 1984 en siete grandes hospitales de Suiza	337	VIH/SIDA	80%	25 años a más	NE	68	3.8% nunca fumaron, 11.5% exfumadores, 84.6% fumadores actuales	77	18	260	50 (algunas veces)

NE: No Especifica

Figura 1. Diagrama de flujo bajo el modelo PRISMA 2020 que describe el proceso de los artículos obtenidos en el presente estudio.

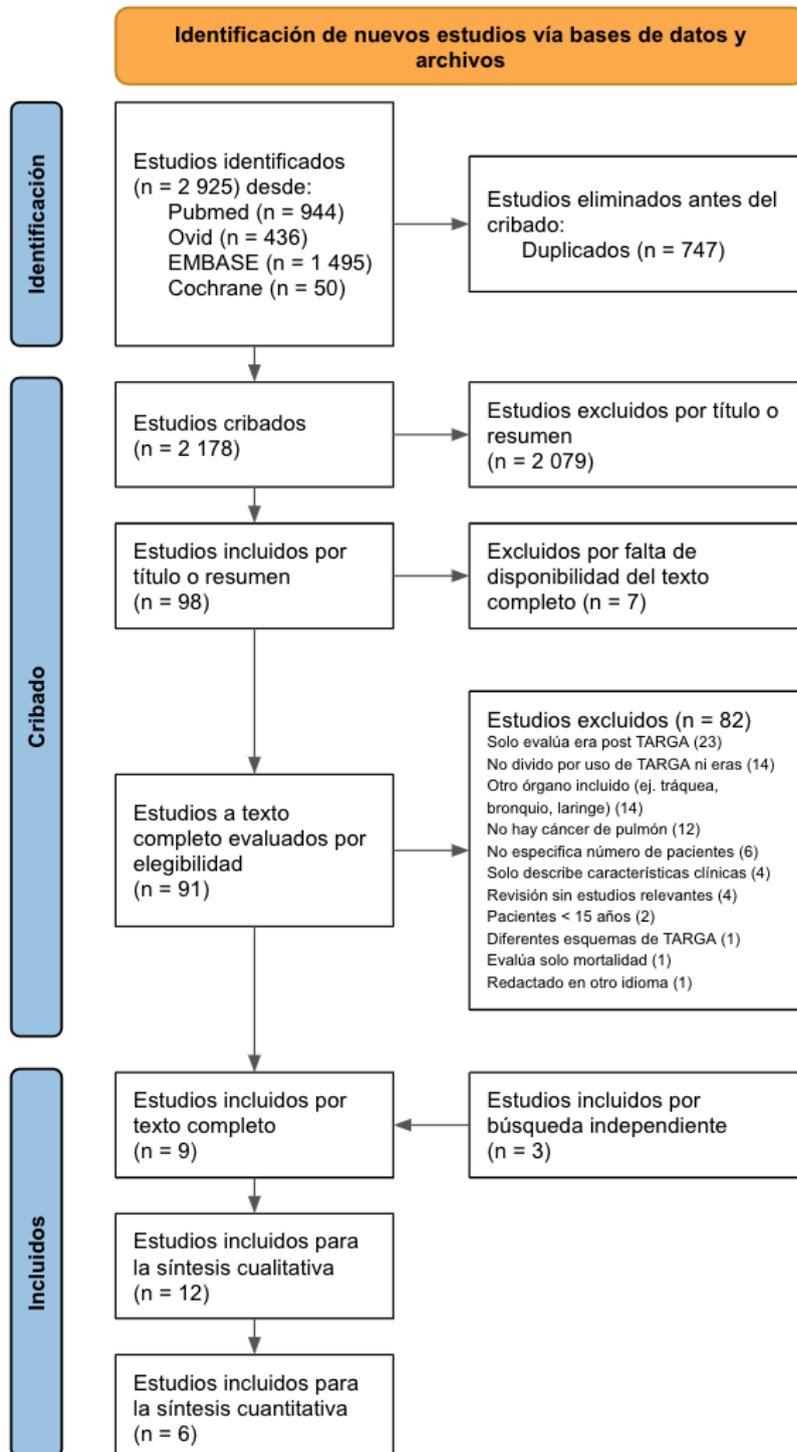


Figura 2. El primer análisis presenta la síntesis de cinco artículos que compararon el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA en la era pre TARGA y era TARGA.

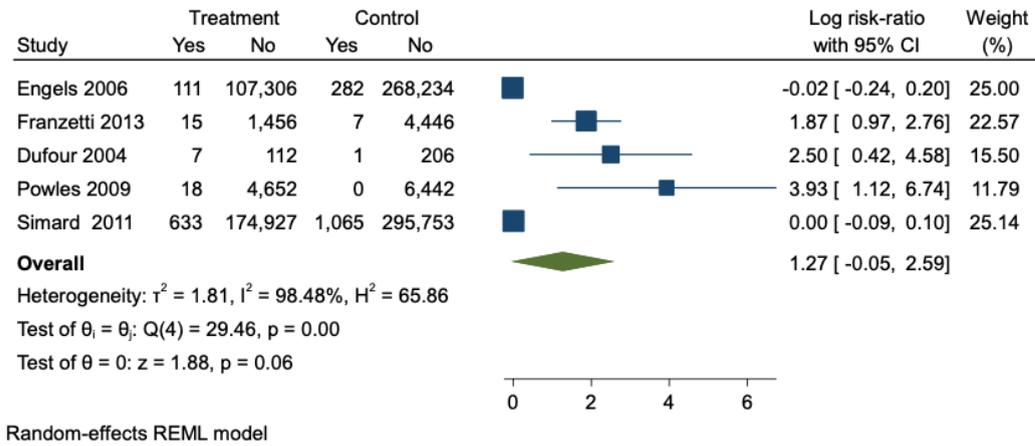
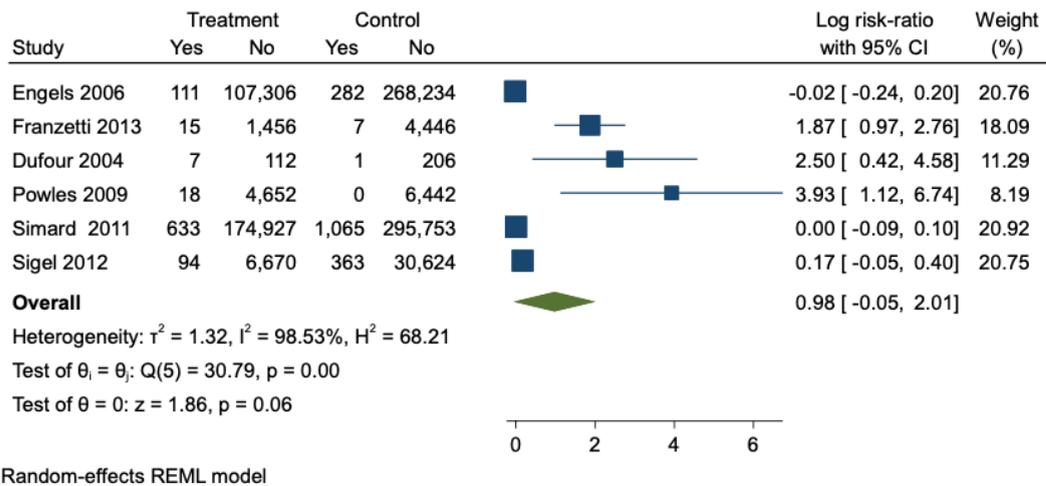


Figura 3. El segundo análisis presenta la síntesis de cinco artículos mencionados en la Figura 2 más *Sigel et al.* (35). Estudio que comparó el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes con infección por el VIH/SIDA que se encuentran en TARGA y los que no.



IX. ANEXOS

ANEXO 1: ESTUDIOS DE COHORTE DE LA ESCALA DE EVALUACIÓN DE CALIDAD DE NEWCASTLE - OTTAWA (traducido al Español)

Selección

- 1) Representatividad de la cohorte expuesta
 - a) verdaderamente representativo (1 estrella)
 - b) algo representativo (1 estrella)
 - c) grupo seleccionado de usuarios
 - d) sin descripción de la derivación de la cohorte
- 2) Selección de la cohorte no expuesta
 - a) extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta (1 estrella)
 - b) extraído de una fuente diferente
 - c) sin descripción de la derivación de la cohorte no expuesta
- 3) Determinación de la exposición
 - a) registro seguro (1 estrella)
 - b) entrevista estructurada (1 estrella)
 - c) autoinforme escrito
 - d) sin descripción
- 4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio.

a) si (1 estrella)

b) No

Comparabilidad

1) Comparabilidad de cohortes en función del diseño o análisis

a) controles del estudio para el factor más importante (1 estrella)

b) controles del estudio para cualquier factor adicional (1 estrella)

Resultado

1) Evaluación del resultado

a) evaluación ciega independiente (1 estrella)

b) enlace de registro (1 estrella)

c) autoinforme

d) Sin descripción

2) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que se produjeran resultados?

a) sí (1 estrella)

b) No

3) Adecuación del seguimiento de las cohortes.

a) seguimiento completo: todos los temas considerados (1 estrella)

b) Es poco probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento introduzcan sesgo: un pequeño número perdió el 20 % (seleccione un porcentaje de seguimiento adecuado, o se proporciona una descripción de los perdidos) (1 estrella)

c) Tasa de seguimiento del 80% (seleccione un porcentaje adecuado) y no hay descripción de los perdidos.

d) ninguna declaración

Riesgo general de sesgo en estudios de cohortes.

Bajo riesgo de sesgo	4 o 5 estrellas en el dominio de selección Y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados
Moderado riesgo de sesgo	2 o 3 estrellas en el dominio de selección Y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados
Alto riesgo de sesgo	0 o 1 estrella en el dominio de selección O 0 estrellas en el dominio de comparabilidad O 0 o 1 estrellas en el dominio de resultados