

Visión integral de la relación entre la infección por el VIH y el cáncer

Carlos Villegas Valverde^a



Foto: Archivo

Resumen

Introducción: La magnitud de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) trasciende el problema de salud que encierra, ya que constituye el terreno propicio para generar otros, emergentes y reemergentes, de igual o mayor repercusión. En tal sentido, el cáncer incrementa su incidencia, gravedad y mortalidad en los pacientes VIH positivos. Esta asociación se da en las áreas de la epidemiología, patogenia, fisiopatología, clínica y terapéutica.

Métodos: Para actualizar estas relaciones se realizó una amplia revisión documental, aplicándose métodos teóricos como análisis y síntesis y el histórico lógico.

Desarrollo: El nexa más evidenciado en la génesis y desarrollo del cáncer, fue la disfunción del sistema inmune, mediante la inmunodeficiencia e inflamación crónica que induce el VIH. La complejidad de ambas enfermedades presupone un desafío a la hora de manejarlas clínica y terapéuticamente, por lo que se requiere un cambio de paradigma por parte de los servicios de salud. Sin embargo, no todos los elementos surgidos de la revisión son desfavorecedores, varios hallazgos

en la conducta muestran beneficios para el paciente VIH positivo con cáncer. Asimismo, la prevención del cáncer en ellos es posible.

Conclusiones: Las relaciones entre el VIH y el cáncer están sustentadas epidemiológicamente, además, existen evidencias de causalidad del VIH como favorecedor de la aparición de neoplasias malignas a nivel celular y molecular en sus patogenias. Sin embargo, no todo es negativo, hay evidencias de beneficios mutuos al abordar estos problemas de salud.

Palabras clave: VIH, sistema inmune, cáncer.

Integral vision of the relation between VIH infection and cancer

Summary

Introduction: The magnitude of the HIV infection transcends the health problem that holds, since it is the fertile ground to generate other, emerging and reemerging diseases, of equal or greater impact. In this regard, the cancer increases its incidence, severity and mortality in HIV positive patients. This association is given in the areas of epidemiology, pathogenesis, pathophysiology, clinical and therapeutic.

Methods: To update these relations are conducted an extensive literature review; apply theoretical methods such as analysis and synthesis and the historical logic.

Develop: The nexus most evident in the genesis and development of cancer was the dysfunction of the immune system,

^aLaboratorio de Inmunología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: vilvalca@gmail.com, carlosvillega@infomed.sld.cu

Recibido: 19/06/14. Aceptado: 31/10/14.

using the immunodeficiency and chronic inflammation that induces HIV. The complexity of both diseases presupposes a challenge, to the hour of handle clinic and therapeutically, requiring a paradigm shift on the part of the services of health. However, not all the elements which have emerged from the review are negative, several findings in the conduct shown benefits for HIV-positive patient with cancer. Likewise, the prevention of cancer in them is possible.

Conclusions: The relationship between HIV and cancer are supported epidemiologically, moreover, there is evidence of causality of HIV as conducive to the emergence of malignant neoplasms to cellular and molecular level in their pathogenesis. However not everything is negative there is evidence of mutual benefits to address these health problems.

Key words: HIV, immune system, cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer al igual que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), constituyen 2 de los más grandes desafíos a los que se enfrenta la comunidad médica y científica mundial. Sin embargo, el primero es tan viejo como la historia de la humanidad y aún no se conoce su etiología, por lo que carece de tratamiento etiológico; el segundo, que tiene un poco más de 30 años de existencia, con etiología conocida, tampoco posee una cura definitiva¹⁻⁴.

El cáncer es un conjunto de alrededor de 200 enfermedades, caracterizadas por un crecimiento celular exagerado con destrucción de la arquitectura del tejido involucrado, acompañado de invasión y metástasis. El VIH es un retrovirus que produce una infección persistente y conduce a una inmunodepresión severa después de un largo período de latencia clínica⁵⁻⁶.

En el mundo existen alrededor de 34 millones de personas viviendo con el VIH, anualmente se incrementan las cifras en 2,5 millones más, acompañados de una mortalidad de 1,7 millones de personas. Es una infección que deteriora la calidad de vida de quien la padece, en los países de alta endemicidad reduce la esperanza de vida al nacer, las tasas de fecundidad y natalidad, y disminuye los años potenciales de vida de la población. Adicionalmente, encierra otro problema de igual magnitud, creando

el terreno propicio para la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes como la tuberculosis, las cuales encuentran en esta población inmunodeficiente los reservorios ideales para perpetuarse¹⁻⁴.

En este mismo sentido, el cáncer muestra una repercusión similar en la sociedad. A partir del 2006 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que el cáncer era la segunda causa de muerte en los países desarrollados y la tercera a nivel mundial, existiendo una tendencia a acercarse a la primera causa de muerte. Tiene un impacto mayor que el VIH en la reducción de la esperanza de vida al nacer, por exhibir una prevalencia e incidencia más alta¹⁻⁵.

Precisamente, el cáncer es una de las enfermedades que se relaciona epidemiológica y clínicamente con el VIH, ya que varias neoplasias malignas son definitorias del síndrome de inmunodeficiencia adquirido (sida) y de forma general existe un aumento de la incidencia de otros tipos de cáncer en las personas seropositivas, lo que contribuye a la mortalidad en estos pacientes. Por otra parte, ciertos cánceres pueden incrementar el riesgo de infección por VIH⁷⁻¹⁰.

Sin embargo, al parecer no todas las consecuencias de la coexistencia de ambas enfermedades son negativas. Existen evidencias científicas, tanto *in vitro* como *in vivo*, que proponen efectos antitumorales de ciertas proteínas producto del VIH como la proteína viral R “Vpr”. La cual produce apoptosis vía caspasa-3 y mediante detención del ciclo celular en etapa G₂ en varios tipos de tumores como los melanomas. Esto abre un camino atractivo en las terapias antitumorales con empleo de virus¹¹.

La infección por VIH se relaciona con un incremento de la incidencia del cáncer

El cáncer y el VIH se encuentran relacionados desde muchos puntos de vista, pero entre ambos existe un puente ineludible y es el sistema inmune (SI). Anteriormente se enfocaba al cáncer de forma reduccionista, donde se veía al tumor como un “saco de células neoplásicas” creciendo y expandiéndose anárquicamente. Actualmente, el enfoque es más integral pues se sabe que el tumor crece en un fino balance de señales entre las células neoplásicas y su microambiente donde se encuentran otras células



Foto: Archivo

como las endoteliales, fibroblastos, leucocitos, linfocitos, etcétera¹²⁻¹³.

En el inicio y desarrollo del cáncer se encuentra involucrado el SI con su rol dual o bivalente, debido a que posee dentro de sus funciones evitar el desarrollo de tumores, a la par que se ha comprobado su participación favoreciendo su instauración y desarrollo. El fallo del funcionamiento del SI es uno de los factores bien establecidos en la aparición de neoplasias malignas.

Por otra parte el VIH cuando provoca inmunodeficiencia severa incrementa el riesgo del cáncer y a su vez, la aparición de ciertos cánceres constituye un marcador de progresión a sida. Existe una incidencia mucho mayor y evolución más rápida de neoplasias malignas en las personas con VIH que en las seronegativas, lo que emerge como un nuevo desafío. La coexistencia de ambas enfermedades incrementa la mortalidad en el individuo que las padece. En este mismo sentido, al incrementarse la

incidencia y prevalencia de ambas enfermedades, disminuir la edad de aparición del cáncer desde 60 años a los 40 años e incrementarse la de la infección por el VIH –que se ha observado aumento de la incidencia en las personas mayores de 40–, es de esperar un aumento considerable de la coincidencia de las 2 enfermedades en una misma persona^{14,15}.

El uso de los antirretrovirales (ARV) modificó el curso natural de la infección por el VIH positivamente, reduciendo la mortalidad, la progresión a sida, las infecciones oportunistas y la incidencia de algunos cánceres relacionados con el sida. Esta terapia disminuye considerablemente la carga viral a niveles indetectables en la mayoría de los pacientes, siendo uno de los factores involucrados en el aumento de los linfocitos CD4+, los cuales son un indicador de mejora del funcionamiento del SI^{16,17}.

Sin embargo según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sólo 9,7 millones de personas se benefician de este tipo de terapia. Por

El VIH, cuando provoca inmunodeficiencia severa, incrementa el riesgo del cáncer, y la aparición de ciertos cánceres constituye un marcador de progresión a sida. Existe una incidencia mucho mayor y evolución más rápida de neoplasias malignas en las personas con VIH que en las seronegativas. La coexistencia de ambas enfermedades incrementa la mortalidad en el individuo que las padece.

tanto, cabe esperar que 2 terceras partes de los infectados con el virus no se beneficien de las ventajas de los ARV. Estos medicamentos correctamente usados no solo mejoran la calidad y expectativa de vida en los seropositivos, sino que disminuyen la transmisibilidad del virus rompiendo la cadena de transmisión. De hecho, las medidas de protección, las labores educativas y el empleo de la terapia anti-retroviral de gran actividad (TARGA) son las que han atenuado el incremento de la pandemia^{3,16,17}.

Al relacionar patogénicamente al cáncer y al VIH es necesario remitirse primero al nexo entre el cáncer y el SI, porque a la luz de los conocimientos actuales, no se ha podido demostrar que el VIH sea oncogénico *per se*, a pesar de ser un retrovirus. Los mecanismos involucrados en su potencial oncogénico son: la inflamación, la activación inmune crónica y la inmunodeficiencia que provocan este virus¹⁶⁻¹⁸.

Evolución del pensamiento en la relación del SI y el cáncer

Las primeras evidencias de la relación entre el cáncer y el SI, datan de 1863 cuando Rudolf Virchow planteó que: el “infiltrado linfocitario” reflejaba el origen del cáncer en los sitios de inflamación crónica, por lo que fue el primero que involucró a la inflamación dentro de esta enfermedad; posteriormente en la última década de ese siglo, William Coley publicó en 1893 una serie de casos donde trató tumores malignos, infiltrándolos con erisipelas y demostró que la activación del SI podría curar los tumores. Como se puede apreciar el papel bivalente

(favorecedor y protector) del SI en el cáncer, fue evidente desde los inicios de su estudio^{12,19}.

En 1900 Paul Ehrlich enunció que en el organismo existían sustancias que protegían contra el desarrollo de los tumores, iniciando un camino cuyo postulado central era que el SI brindaba protección contra el desarrollo del cáncer. En la década de los años 50 del siglo pasado se obtuvieron las primeras evidencias de la inmunogenicidad de los tumores con los trabajos de Prehn y Main, con el uso del metilcolantreno como carcinógeno y trasplantando los tumores, incluso propusieron la primera clasificación de los antígenos tumorales. En 1970 Frank Macfarlán Burnet y Thomas Lewis profundizaron en estos mecanismos y crearon la teoría de la Vigilancia Inmunológica, la cual, a pesar de tener varios detractores, dominó el escenario de la relación entre SI y cáncer durante los siguientes 30 años del siglo XX^{19,20}.

En la segunda mitad del siglo pasado se inició la llamada “era de oro de la inmunología”, surgieron varias teorías que explicaban, entre otros axiomas, un paradigma central en la inmunología como ciencia: la discriminación entre lo propio y lo extraño. Pero todas tenían interpretaciones en la relación SI y cáncer. A inicios de este siglo se amplió la teoría de la vigilancia inmunológica adaptativa con los elementos del SI innato, que también participan en la defensa contra los tumores. Paralelamente Douglas Hanahan y su equipo publican en el año 2000, las características distintivas del cáncer (Hallmarks of Cancer) y describieron 6²¹:

- Autosuficiencia en señales de crecimiento.
- Insensibilidad a la inhibición del crecimiento.
- Evasión de la apoptosis.
- Potencial replicativo ilimitado.
- Angiogénesis sostenida.
- Invasión y metástasis.

De esta forma se definen con claridad las invariantes que se observan en todas las células neoplásicas. En el 2011 el mismo autor incluyó 2 adicionales²¹:

- La reprogramación metabólica.
- La evasión del sistema inmune.

Además de estas 2 últimas características estableció 2 capacidades habilitantes, indispensables para la iniciación y promoción del cáncer²¹:

- Inestabilidad genética.
- La inflamación como promotora del tumor.

Así quedó demostrado, con evidencias científicas, que la participación del SI en el cáncer poseían un rol dual: por un lado en la protección contra los tumores, reflejando el carácter homeostático del sistema, con la necesidad de la células neoplásicas de evadirlo para poder progresar, y por otro, la inflamación propiciando el origen y desarrollo del cáncer.

En torno a toda esta información científica acumulada, y como resultados de sus propios trabajos experimentales en esta área, en 2011 Robert D. Schreiber y colaboradores propusieron una teoría que le dio orden a la cinética de esta doble funcionalidad del SI. Surgió así la teoría de la Inmunoedición Tumoral. Que resumía en 3 etapas evolutivas las relaciones entre el cáncer y el SI: *eliminación*, que retomó los postulados de la Vigilancia Inmunológica; seguida de *equilibrio*, en la que solo escapan a la eliminación variantes celulares que muestran ventaja sobre el SI, pero que permanecen “dormidas”. En esta segunda etapa, la de mayor duración, el SI ejerce una presión selectiva sobre el tumor condicionando el surgimiento de células *variantes de escape*, sugiriendo que el tumor crece “esculpido por el SI”. Posteriormente le sigue una última etapa de *escape*, en la que células del tumor progresan en un microambiente apropiado de una inflamación crónica a predominio supresor^{20,22}.

Los agentes biológicos pueden ser oncogénicos, sobre todo los virus

En la relación virus-cáncer, la evolución de las teorías comenzó, precisamente, por la Etiología Viral, propuesta por Peyton Rous en 1911, la cual no fue aceptada por la comunidad científica, debido a que como los tumores no eran contagiosos no podían ser de origen infeccioso. Cincuenta y cinco años después le fue otorgado a Peyton Rous el Nobel de Fisiología y Medicina, por sus aportes y el virus

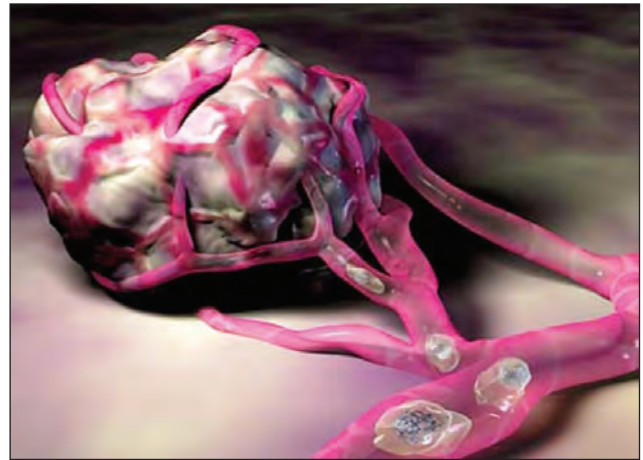


Foto: Archivo

descubierto por él lleva su nombre: *Rous sarcoma virus*. Sucesivamente surgieron nuevas teorías como la del Oncogén, la del Gen Supresor, la Genética, la Inflamación y recientemente los investigadores están enfocados en las células madres cancerosas. Lo más aceptado de todas es que cada una aportó al conocimiento del origen y desarrollo del cáncer y todas poseen postulados útiles^{23,24}.

Coincidió que en 2008 el Instituto Karolinska otorga el Premio Nobel a 3 investigadores, el primero, Harald zur Hausen, por sus aportes al papel de un virus como oncogénico: el virus del papiloma humano y su rol en el desarrollo del cáncer cérvico-uterino. Los otros 2 investigadores son Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, por el descubrimiento del VIH. Curiosamente el premio fue otorgado a teorías que relacionan virus-inmunodeficiencia-cáncer.

Existen varios efectos producidos por los virus a nivel celular, que son compartidos por el proceso de carcinogénesis¹⁸:

- Incremento de la supervivencia celular.
- Aumento de la proliferación celular.
- Evasión del sistema inmune.

Cuando 2 agentes, procesos o fenómenos utilizan para su desarrollo los mismos sustratos materiales de la célula, es posible que aparezca una relación sinérgica como resultado. Sin embargo, como poseen un comportamiento de sistemas complejos (tanto la infección por el VIH como la carcinogénesis), también existen puntos críticos de re-

gulación que perjudican este beneficio mutuo y son susceptibles de ser identificados y utilizados como dianas terapéuticas, que afecten el progreso de ambas patogenicias.

Esto sugiere que pueden coexistir eventos sinérgicos en las células infectadas por virus que potencian la transformación maligna, incluso tanto los virus como el cáncer utilizan mecanismos moleculares para evadir la defensa intracelular, por ejemplo, inducen la actividad proteosomal para degradar sustancias con actividad antiviral y antineoplásica por ubiquitinación, es decir, modifican en su beneficio los mecanismos de homeostasis intracelular²⁵.

Se han propuesto varios mecanismos por los que los agentes biológicos pueden contribuir la transformación maligna^{18,26}:

- **Virus inductores de tumores:** mediante inducción de mitosis activación de oncogenes e inhibición de genes supresores de tumores. Por ejemplo, virus del Epstein-Barr (EBV), virus de la hepatitis B (HBV), herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), virus del papiloma humano (HPV) y el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1).
- **Inflamación crónica:** a través de cambios en la expresión génica, alteración en el ADN y en

las proteínas, inducción del ciclo celular y proliferación. Por ejemplo, el virus de la hepatitis C (HCV) y *Helicobacter pylori*.

- **Inmunosupresión crónica:** por alteración de la respuesta inmune celular citotóxica CD8+ y producción de factores inmunosupresores. Por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana.

Sin embargo, los distintos agentes pueden involucrar varios mecanismos a la vez, por ejemplo, el HPV puede inducir transformación maligna a la vez que induce inflamación crónica y el VIH genera inmunosupresión e inflamación crónica con una activación inmune crónica, lo cual constituye uno de sus rasgos inmunopatogénicos clave.

El VIH induce inflamación, activación inmune crónica e inmunodeficiencia, favoreciendo el desarrollo del cáncer

El VIH, a pesar de ser un retrovirus, no es oncogénico *per se*, estos virus en virtud de la enzima transcriptasa inversa lleva su ARN a ADN en contra del dogma central de la biología celular y molecular e integran dicho ADN al genoma de la célula infectada, varios de ellos sí son oncogénicos como el HTLV-1. No obstante, recientemente se está estudiando en profundidad el potencial oncogénico de VIH, ya que existen evidencias de que su inserción en el genoma no es al azar, sino que es dirigida a sitios donde existen genes transcripcionalmente activos. Esto pudiera conducir a desregulaciones en zonas donde existan oncogenes y genes supresores de tumores, sobre todo por la cantidad de copias de provirus insertadas^{12,13}.

La respuesta inmune contra el VIH exhibe un rol dual también debido a que defendiéndonos de la infección, colabora con la colonización del virus. A su vez el VIH aprovecha la respuesta inmune para diseminarse en el organismo²⁷.

Este virus utiliza para su tropismo un receptor celular específico, el CD4 y 2 correceptores, las moléculas CCR-5 y CXCR-4. Estas moléculas garantizan la entrada y el progreso del ciclo vital incluyendo su integración en el genoma. Además, puede entrar a las células mediante otros receptores conocidos como, receptores reconocedores de patrones (RRP),



Foto: Anfitro

que como su nombre lo indica, son receptores que reconocen estructuras moleculares altamente conservadas, asociadas a patógenos, daño celular y a moléculas propias desnaturalizadas. Existen múltiples RRP distribuidos en la membrana celular, endosomal, disueltos en el citoplasma y el nucleoplasma, así como solubles en el plasma sanguíneo. De forma que pueden captar señales en todos los compartimentos del organismo. Dentro de estos se encuentran los tipo Toll (TLR), Tipo NOD (NLR), tipo lectina C (CLR), tipo genes inducibles por ácido retinoico (RLR), entre muchos otros. Sin embargo, cuando el virus entra a la célula por algunos de estos RRP no se replica, pero sí puede almacenarse o ser destruido en compartimentos endosomales²⁷⁻³¹.

Una vez que el virus penetra al organismo puede infectar a cualquier célula que posea estas moléculas, como es el caso de las células dendríticas (CD), monocitos, macrófagos y linfocitos T CD4+. Como es de esperar en los macrófagos y CD, pueden entrar por ambas vías (por receptor y correceptor específicos y por RRP) pues estas células están especializadas en fagocitar, procesar y presentar antígenos a los linfocitos T. El papel de estas células presentadoras de antígenos en la infección por el VIH es: ser blanco del tropismo del virus y producir viriones nuevos, pero además amplifican y diseminan la infección, debido al proceso de presentación antigénica propician la transinfección de los linfocitos T CD4+ no solo a nivel local, sino sistémico ya que las CD migran a los órganos linfoides secundarios. Sin embargo, el hecho de endocitar el virus, digerirlo, presentar antígenos virales a los T CD4+ y T CD8+, forma parte normal de la defensa contra virus, por eso es que estas células tienen doble papel²⁷⁻³⁰.

La estimulación de los RRP inducen activación de la célula e inducción de señales intracelulares proinflamatorias. Esto por un lado es requerido para que el provirus integrado sea traducido y produzca nuevos viriones, y por otro, libera un conjunto de sustancias que se han involucrado en la inflamación relacionada con el cáncer como son: la interleucina-6 (IL-6), IL-1, factor de necrosis tumoral α (TNF- α); quimiocinas proinflamatorias como CXCL10, CCL4 y CCL5. Estas sustancias son liberadas fundamentalmente, por células infectadas

y no infectadas “espectadoras inocentes”^{6,27-31}.

Este mecanismo se perpetúa debido a la acción del propio VIH y otros microorganismos, estimulando los receptores tipo Toll (TLR) y tipo lectina C (LCR) en estas células del sistema inmune, los mayormente involucrados son TLR-3, TLR-8 y TLR-9 y un LCR específico denominado DC-SIGN expresado en células dendríticas. El resultado es la inducción de factores de transcripción como el AP-1, STAT-3 y el NF- κ B, que regulan la expresión génica involucrada en la proliferación, supervivencia, inmortalidad celular y angiogénesis. Mientras más células CD4+ entren en activación, más efectiva se hace la propagación del VIH^{6,27-31}.

Estas citoquinas y factores transcripcionales son compartidos tanto en la inmunopatogenia del VIH como por la carcinogénesis. El VIH como infección persistente y crónica conlleva a la expresión de fenotipos exhaustos de linfocitos T y una inflamación supresora concomitante favoreciendo el crecimiento tumoral^{7,32}.

Otro ejemplo en este sentido es que tanto en la infección por VIH como en la carcinogénesis se modifican procesos celulares clave como la autofagia, que evita el desarrollo tumoral y la infección retroviral. Ambas enfermedades utilizan el grupo mTOR (blanco de la rapamicina de los mamíferos) que es una serin/treonin kinasa que participa como sensor energético y de estrés de la célula, para inhibir el proceso de autofagia, el cual se opone al desarrollo viral y carcinogénico.

Existen medicamentos que inhiben el mTOR iniciando y potenciando la autofagia, conduciendo a un posible control de la infección por el VIH y del cáncer, como la rapamicina, clonidina, vitamina E, tamoxifen, amiodarona, etc. Además, el fármaco antidiabético metformina, a través de su recientemente reconocida capacidad moduladora indirecta del eje AMPK/mTOR, conduce a efectos que se asocian a fenómenos básicos de mantenimiento celular al menos en modelos experimentales. Son numerosos los datos que indican que el eje AMPK/mTOR desempeña un papel crucial y multifuncional en la patogenia del cáncer y otros trastornos relacionados con la infección por VIH, de ahí que pueda incluirse la metformina dentro de

Tabla 1. Relación entre agentes biológicos con alta incidencia en pacientes VIH+ y neoplasias malignas asociadas

Agente biológico	Neoplasias relacionadas
Herpes virus humano 8	Sarcoma de Kaposi, linfoma de efusión primario y enfermedad multicéntrica de Castleman
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma extranodal de células NK/T Linfoma primario del sistema nervioso central
Virus del papiloma humano	Carcinoma del cérvix, vagina, pene, ano, cavidad oral, faringe, laringe y amígdalas
Virus de la hepatitis B y C	Carcinoma hepatocelular
M. tuberculosis	Cáncer de pulmón

NK: Células Asesinas Naturales; T: Linfocitos T.

indicaciones todavía no ensayadas que incluyen el cáncer y la infección por VIH^{25,33,34}.

En la relación del VIH favoreciendo la aparición de procesos oncoproliferativos, es necesario hacer referencia a las coinfecciones e infecciones oportunistas, con agentes con evidente potencial oncogénico. Se tiene suficiente información en la asociación de ciertos agentes biológicos con procesos cancerosos tal como se puede apreciar en la **tabla 1**^{18,26,35}.

Siguiendo esta línea de pensamiento existen otros agentes biológicos que si bien no están relacionados con la aparición de neoplasias, producen inflamación crónica que se suma a la ya establecida por el propio VIH y por este mecanismo contribuyen al riesgo de desarrollar cáncer. Por ejemplo: la tuberculosis incrementa la incidencia de cáncer de pulmón en el paciente VIH+. La traslocación bacteriana a nivel del intestino es otro causante de inflamación crónica y activación inmune crónica, lo que favorece la aparición de cáncer de colon^{36,37}.

En la inmunopatogenia del VIH la inflamación y activación inmune crónica juegan un papel clave en el progreso de la infección y contribuyen a comorbilidades como fenómenos autoinmunes e incluso predisposición a ciertas neoplasias, con mayor repercusión de estos procesos a nivel de la mucosa intestinal, sistema nervioso central y órganos linfoides secundarios. Por tal motivo, las neoplasias en estos tejidos son más frecuentes^{30,37-39}.

Evidencias clínico-epidemiológicas

En el curso natural de la infección por VIH se incrementan la incidencia de neoplasias malignas

definitorias de sida (NDS) y de las no definitorias de sida (NNDS). Existen diferencias en cuanto al predominio de uno u otro tipo de neoplasias, debido al uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Las NDS predominan en los pacientes sin TARGA y la NNDS en los pacientes en régimen de TARGA, todo esto es condicionado por varios factores, entre los que se encuentran las infecciones oportunistas en los seropositivos sin TARGA que se relacionan con dichas NDS y en los que reciben TARGA no se favorecen las infecciones oportunistas y aumenta la expectativa de vida provocando la aparición predominantemente del tipo de NNDS⁴⁰⁻⁴³.

En estos pacientes VIH+ el incremento de la incidencia de algún tipo de cáncer no solo está condicionado por la inflamación, la activación inmune crónica, la inmunodeficiencia y la infección por agentes biológicos oncogénicos, además, se le añaden otros factores de riesgo tradicionales como el hábito de fumar, el alcoholismo y el estrés mantenido⁴⁰⁻⁴³.

Dentro de las NDS se encuentran⁴⁰⁻⁴³:

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfomas no Hodgkin.
- Linfoma de Burkitt.
- Cáncer de cérvix.
- Linfoma primario del SNC.

En la actualidad están emergiendo algunos cánceres en los pacientes VIH+ como el de riñón y carcinoma escamoso conjuntival. En un estudio del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Uni-

Tabla 2. Riesgo relativo de algunas neoplasias malignas en los pacientes VIH+

Tumor	RR
Sarcoma de Kaposi	> 1000
Linfoma no-Hodgkin	23
Linfoma primario del SNC	1020
Cáncer de cérvix	5
Cáncer anal	20
Cáncer del pene	8
Cáncer de hígado	3
Cáncer de laringe	3
Cáncer de pulmón	3
Cáncer bucal y faríngeo	2
Otros canceres que no definen sida	2

SNC: sistema nervioso central.

dos se calculó el riesgo relativo para un grupo de neoplasias malignas de aparición frecuente en las personas VIH+. En la **tabla 2** se observa la fuerza de asociación de NDS y de NNDS en pacientes VIH+, donde se aprecia que el sarcoma de Kaposi y los linfomas primarios del SNC muestran una fuerza de asociación muy alta demostrando la gran probabilidad de padecer estas neoplasias durante la infección por VIH. Valores de asociación parecidos a estos se observan en países de Europa y del continente americano. De forma general todos los cánceres tienen 2 veces más probabilidad de desarrollarse en los pacientes VIH que en la población seronegativa^{8,40-45}.

Clínicamente la manifestación del cáncer en el curso de la infección por VIH, adquiere características particulares: favorece la progresión a sida, aceleración de la progresión de los tumores, gran número de complicaciones relacionadas con el cáncer, mayor incidencia de un segundo tumor y mayor frecuencia de resistencia al tratamiento anticanceroso. Con respecto a la mortalidad, esta es mayor en estas personas que en la población general, con una predilección desproporcionada por ciertos tumores, por ejemplo los linfomas cerebrales, el cáncer de hígado y pulmón tienen muy alta la letalidad. En este mismo análisis comparando la mortalidad en la NDS con la NNDS, se ha observado que es mayor en las primeras⁴⁴⁻⁴⁵.

Estas características se deben a varios factores

dentro de los que se encuentran el estado inmunológico del paciente al diagnóstico del cáncer, falta en el control de la viremia por fallo de la TARGA, estadio del cáncer al diagnóstico y la terapéutica empleada.

Ciertos tipos de cáncer pueden incrementar la posibilidad de infección por VIH

Hasta aquí se ha analizado una relación de causalidad entre el VIH y el cáncer de tipo favorecedora, donde el primero contribuye a la aparición del segundo, fundamentado patogénica y epidemiológicamente. Sin embargo, algunos cánceres, cuya incidencia está en ascenso, como el cérvico-uterino, aparecen fundamentalmente en mujeres sexualmente activas. El mismo desarrolla inflamación y erosiones en la mucosa del cerviz, lo que incrementa varias veces la probabilidad de padecer la infección por VIH, en caso de ponerse en contacto con este virus. Lo mismo sucede con los cánceres de recto y ano, que afecta a ambos sexos. Este patrón cronológico, de pacientes en tratamiento para estos tipos de tumores que eran seronegativos al diagnóstico y debutan con VIH durante el seguimiento, se ha incrementado. Sin embargo, como estos tumores se relacionan a su vez con el VPH, la vacunación profiláctica contra este virus tendrá un impacto positivo en su reducción⁴⁶.

Esto es debido, más que todo, a que el cáncer en estos casos se comporta como lo haría una infección de transmisión sexual, en su contribución al riesgo de contraer el VIH. Asimismo, lo anteriormente comentado del descenso de las edades de aparición de los tumores que ha descendido, coincidiendo con edades de mayor actividad sexual de las personas, propicia la aparición de este tipo de relación. De estar las mucosas intactas, las probabilidades de contraer la infección del VIH por el contacto sexual serían menores y se ha estimado, por ejemplo⁴⁷, que para el riesgo por sexo vaginal receptivo la probabilidad es de 1/200 a 1/2000 y para el anal receptivo es de 1/10 a 1/1600⁴⁷.

Por supuesto esto se debe no solo a que las mucosas estén intactas pues se sabe que el virus las puede atravesar, pero si es un factor de resistencia demostrado.

Algunos cánceres, como el cérvico-uterino, aparecen fundamentalmente en mujeres sexualmente activas. El mismo desarrolla inflamación y erosiones en la mucosa del cerviz, lo que incrementa varias veces la probabilidad de padecer la infección por VIH, en caso de ponerse en contacto con este virus. Lo mismo sucede con los cánceres de recto y ano, que afecta a ambos sexos.

Complejidad en el manejo de los pacientes con VIH y cáncer

La inmunodepresión causada por el VIH favorece la progresión y agresividad del cáncer en quienes los padecen, por tal motivo los tratamientos deben ser correctamente establecidos.

El manejo de estos pacientes resulta complejo debido a varias condicionantes:

- Los estándares terapéuticos contra el cáncer (quimioterapia y radioterapia), incluidos los esteroides, son inmunodepresores y profundizan la inmunodeficiencia preexistente. Esto puede generar temor por parte del médico de asistencia y no usar los esquemas habituales para evitar repercusión sobre el estado inmune del paciente.
- Estas enfermedades no se pueden controlar con monoterapia, se emplean múltiples drogas y procedimientos.
- Los antirretrovirales poseen toxicidades que se suman a las de los antineoplásicos y muestran interacciones medicamentosas en fases farmacéutica y farmacocinética. Esto provoca muchas reacciones adversas al punto que los pacientes manifiesten que prefieren la enfermedad a los efectos de los medicamentos¹⁶.
- Los antirretrovirales requieren múltiples tomas al día permanentemente, y los antineoplásicos también exigen regímenes especiales, mediante sesiones de tratamiento o varias administraciones diarias. Esto conduce a que no exista adherencia al tratamiento, con el fracaso terapéutico consecuente.
- Tanto los antirretrovirales como los antineoplásicos son de uso prolongado.
- Estos pacientes requieren, frecuentemente, el uso de antibióticos, lo que adiciona un tercer grupo farmacéutico a coctel.
- No se ha acumulado evidencia científica proveniente de ensayos clínicos, donde se evalúen antineoplásicos en los pacientes VIH+ con cáncer, ni donde se evalúen antirretrovirales en pacientes con ambas enfermedades. Actualmente se han comenzado a diseñar ensayos destinados a evaluar antineoplásicos en personas VIH+ como por ejemplo el sunitinib, que es factible por ser una medicación oral^{45,48}.
- El embarazo es otro elemento que introduce más complejidad al manejo de mujeres con VIH y cáncer, por ejemplo, se ha observado que existe una elevada prevalencia del HPV en pacientes VIH+, a predominio de los serotipos de alto riesgo de malignidad como el 16 y 18. Se ha encontrado que el embarazo acelera el desarrollo de las lesiones intraepiteliales. Sin embargo, el uso de TARGA produce regresión de las lesiones cervicales, esto se ha relacionado con la recuperación del conteo de TCD4+ en ellas. Muchas veces requieren multiterapia, control estricto de la carga viral e incluso cirugía durante su embarazo⁴⁹.
- Otro elemento a valorar de estos pacientes es su seguimiento, ya que es requerido un amplio grupo de análisis no solo para clasificar o estudiar ambas enfermedades, sino que se deben indicar baterías solo para la evaluación y respuesta a los tratamientos, esto conlleva a múltiples tomas de muestras de sangre, exámenes imagenológicos y anatomopatológicos. La cronología y sistematicidad de sus indicaciones debe de ser bien colegiada. A medida que existe mayor conocimiento de cada enfermedad, se adicionan categorías y subcategorías a las cuales asignar a cada paciente.

No cabe duda de que el hecho de concomitar ambas enfermedades en una persona, presupone desafíos adicionales a los médicos de asistencia y a los investigadores en esta área de la medicina.

La complejidad que estas enfermedades poseen, se puede afrontar con cambios de paradigmas en la conducta ante estos pacientes

En la asistencia médica se requiere de un equipo multidisciplinario integrado por médicos, psicólogos y trabajadores sociales, con el propósito de colegiar el manejo integral del paciente, de forma tal que las conductas adoptadas sean el resultado de un consenso del equipo de atención. Por ejemplo, el cáncer requiere para su diagnóstico y tratamiento de un abordaje interdisciplinario.

En medicina existe un aforismo que plantea: “existen enfermos no enfermedades” y no cabe duda de que es verdad, ya que cada persona desarrolla la enfermedad de forma particular. Este mismo aforismo se puede aplicar al tratamiento de cada paciente. En la actualidad se está sistematizando el principio de la medicina personalizada, “el traje a la medida”, donde el tratamiento también lo es. Para establecer un tratamiento personalizado es necesario un conjunto de precisiones a tener en cuenta⁵⁰:

- Elementos de farmacogenética y farmacogenómica.
- Un dominio extenso de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos disponibles.
- Contar con una variedad de fármacos que permita ponderar las elecciones.
- Disponer de nuevas tecnología de estudios que minimicen la frecuencia e invasividad de las tomas de muestras del paciente, y sobre todo, que se les puedan aplicar múltiples determinaciones. El ejemplo más evidente de esto es el uso de los microarreglos en tejido contra el bloque de biopsia convencional. Con el primero se pueden realizar muchas determinaciones a la vez, condición que es requerida en la actualidad, ya que se disponen de numerosos biomarcadores a evaluar al unísono en un mismo paciente.
- Establecer predictores de respuesta. Quizás este sea el elemento más importante al elegir la combinación terapéutica para un paciente determinado. Hoy se disponen de numerosos biomarcadores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y moleculares que sugieren qué paciente se beneficiará



Foto: Archivo

y quién no, de un medicamento determinado. Es conocido que no todos los pacientes se pueden beneficiar por igual de un fármaco específico. La variedad de biomarcadores expresados y no expresados en una enfermedad es enorme por lo que hoy no se puede hablar de patrones ni mucho menos de un marcador, se requieren las llamadas “firmas de biomarcadores” que están siendo bien caracterizadas. Por ejemplo, en la inmunohistoquímica, debido a esto, su lectura no involucra solo al patólogo, es imprescindible el uso de software para su identificación. Un ejemplo sencillo de la utilidad de predictores de respuesta es el uso del Maraviroc, una droga que bloquea el correceptor CCR-5 y así la entrada del VIH a la célula; no tiene sentido su indicación en un paciente infectado por una cepa de tipo X4 que tiene tropismo por el correceptor CXCR-4. No se pueden usar los medicamentos porque sean antivirales y ya, si se tiene la evidencia de que solo ciertos pacientes se benefician, hay que someterlos a evaluación antes de prescribirlos, e incluso se está concurriendo en mal praxis médica si no se hace^{31,51-52}.

- Establecer predictores pronósticos. Estos reciben el mismo abordaje que los anteriores. Su importancia radica en la necesidad de evaluar y monitorizar las respuestas al tratamiento, indicándole al equipo médico cuándo cambiar o modificar la terapéutica. También orientan en cuanto al tiempo de supervivencia de los pacientes.



Foto: Archivo

Actualmente en la infección por VIH se han descubiertos biomarcadores que predicen el tipo de progresión, por ejemplo, el llamado “set point” de la carga viral al finalizar la fase aguda inicial, combinado con el tipo de cepa (R5, X4 o R5X4), conteo de CD4 y el haplotipo del sistema de histocompatibilidad entre otros factores. Lo mismo sucede con la evaluación de la integridad del sistema inmune como los que indican la senectud y agotamiento linfocitario. En el uso de los antirretrovirales la evaluación y predicción de resistencias es obligada para el éxito del TARGA. En el cáncer la pléyade de marcadores es mucho mayor, por eso el manejo de un paciente con ambas enfermedades requiere enfoque interdisciplinario que involucra a especialidades clínicas, preclínicas y básicas⁴⁷.

Otro elemento a tener en cuenta en el cambio de paradigma para tratar ambas enfermedades en un mismo paciente, es crear nuevas estrategias terapéuticas:

- Diseñar ensayos clínicos encaminados a evaluar fármacos y estándares antineoplásicos en los VIH+.
- Buscar medicamentos que actúen contra ambas enfermedades a la vez.
- El conocimiento de todas las “ómicas” y esclarecimiento de rutas metabólicas y funcionamiento molecular ha permitido descubrir nuevas aplicaciones a viejas drogas y procedimientos. De esto

se pueden beneficiar el paciente con VIH y con cáncer, estos fármacos tienen la ventaja de que ya se conoce su toxicidad y dosis máxima tolerable, así como los efectos adversos, solo se requiere establecer las dosis terapéuticas u óptimas para su nueva aplicación. En el VIH se pueden citar²⁵:

- Talidomida.
 - Ácido valproico.
 - Vitamina E.
- En el caso del cáncer también se pueden citar ejemplos:
 - Las propias drogas anticancerosas a ciertas dosis poseen efectos inmunoestimulantes^{53,54}.
 - La metformina posee efectos antineoplásicos a través del grupo mTOR y posee efectos adyuvantes en la inmunoterapia al expandir el compartimento de memoria^{55,56}.

El control crónico de estas enfermedades es posible. Por el momento no se tiene la cura definitiva ni para el VIH ni el Cáncer, pero se puede lograr un control efectivo por largos periodos para las 2. Muchos médicos no ven el éxito terapéutico en el cáncer si no desaparece el tumor, los intervalos libre de progresión y la supervivencia libre de progresión son también, objetivos terapéuticos plausibles, al menos mientras no se tenga la cura. Estos preceptos se aplican al VIH, mientras no se tenga la cura esterilizadora, la cura funcional debe ser la meta a seguir.

Se requiere el uso de múltiples drogas a la vez. No se puede pretender controlar enfermedades con patogenias de comportamiento complejo, donde existen lazos de redundancia, robustez y retroalimentación positivas con un solo medicamento. La selección de combinaciones debe encaminarse a cubrir blancos secuenciales, sinérgicos, críticos y no solo, como en caso del VIH, sobre el propio virus sino sobre rutas celulares utilizadas por él.

Como ya se mencionó, para ninguna de las 2 dolencias, existe tratamiento curativo definitivo por lo que se tienen que seguir diseñando investigaciones para la búsqueda de nuevas drogas para nuevos blancos. Se pueden buscar nuevas drogas para blan-

cos conocidos perfeccionando su actividad y permitiendo combinar varias drogas en fase farmacéutica para reducir el número de comprimidos a tomar.

Un campo muy atractivo para el manejo integral de estas enfermedades es la inmunoterapia en toda su extensión. Esta presenta varias ventajas sobre los procedimientos convencionales:

- Su empleo pudiera conducir a la interrupción de la terapia estándar sin aparición de recaídas.
- Permite mejorar el funcionamiento del sistema inmune, el cual está involucrado directamente en ambas patologías y fisiopatologías.
- Con el empleo de biológicos se puede simular el funcionamiento del sistema y recuperar funciones perdidas.
- La mejoría de las funciones puede ser permanente o al menos por periodos prolongados.
- Puede ser destinada a tratamientos preventivos, profilácticos o curativos.

Como desventajas evidentes se encuentran la complejidad de su empleo y su alto costo. Dentro de esta modalidad están los anticuerpos monoclonales, citocinas y sus antagonistas, factores estimuladores de colonia, vacunas preventivas y terapéuticas y las más complejas: las terapias celulares. Estas últimas incluyen una variedad de tecnologías que incluyen^{54,57,58}:

- Transferencia de células adoptivas. Manipuladas genéticamente como las CD8+ autólogas con receptor T de alta especificidad o biespecíficas y la tecnología de anticuerpos quimérico receptor de células T (CAR).
- Células infiltrantes de tumor (TIL) .
- Terapia con células madre, células dendríticas pulsadas y *natural killer*.
- Trasplante de médula ósea alogénico o isogénico.

Estas inmunoterapias se pueden aplicar solas, combinadas entre sí o asociadas con estándares terapéuticos cuyos resultados son mucho mejores. Por ejemplo, radio y quimioterapias metronómicas seguidas de vacunas.

Existen beneficios para el paciente con VIH y cáncer

Existen personas curadas del VIH y de cáncer, debido a la terapia de trasplante de médula ósea alogénica, indicadas para tratar el cáncer concomitante de estas personas. El primer caso fue Timothy Brown paciente VIH positivo, que adquirió un tipo de leucemia y recibió como tratamiento un trasplante de médula ósea procedente de un donante que tenía una mutación del receptor CCR5. En la actualidad mantiene evidencias de curación de ambas enfermedades. Si bien es una terapéutica provista de riesgos importantes, es el único proceder que ha arrojado estos resultados seriamente comprobados⁵⁹.

Los inhibidores de proteasas utilizados en el tratamiento del VIH, hace varios años han demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer, los mecanismos involucrados son: estrés en los retículos endoplasmáticos, apoptosis por vías intrínseca y extrínseca y otros tipos de muerte celular, activación de la autofagia, bloqueo de señales factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento parecido a la insulina I (IGF-I) vía inhibición de la tirosin kinasa AKT. Estos son utilizados por medicamentos antineoplásicos conocidos como el cisplatino. La potencia anticancerosa varía según el medicamento y la dosis. Existen algunos ejemplos bien documentados⁶⁰⁻⁶³:

- El nelfinavir ha surgido como un nuevo anticanceroso, con efectos pleiotrópicos sobre mecanismos de autofagia, estrés del retículo endoplasmático y apoptosis en más de 9 tipos de cáncer⁶¹.
- En otro estudio se comprobó el efecto antitumoral del lopinavir, que tiene como blanco las células madres cancerosas en su versión más indiferenciada, tipo embrionarias. Este fármaco tiene toxicidad selectiva dosis dependiente sobre este tipo de célula madre que aparece en tumores sólidos de mal pronóstico⁶².
- El Saquinavir otro inhibidor de las proteasas, produce estrés en el retículo endoplasmático, apoptosis y autofagia en células de cáncer de ovario tanto quimiorresistentes como quimiosensibles, abriendo oportunidades al tratamiento de este tipo de cáncer⁶³.

Existen evidencias de causalidad del VIH como favorecedor de la aparición de neoplasias malignas a nivel celular y molecular en sus patogenicias. Esto requiere que el equipo médico adopte nuevas estrategias para afrontar ambas enfermedades cuando coexisten en la misma persona. Sin embargo, hay evidencias de beneficios mutuos al abordar estos problemas de salud.

En este mismo sentido, recientes estudios han mostrado más beneficios de esta relación VIH-cáncer. Una proteína producto de genes accesorios del VIH, la Vpr que tiene dentro de sus funciones trasladar el complejo de preintegración al núcleo y detener el ciclo celular en la etapa G₂ en la cual el VIH se replica intensamente, sin embargo, en las células cancerosas induce apoptosis. El uso de una muteína de esta proteína, la C81, que es una forma truncada carboxiterminal de su contraparte nativa, mostró ser mucho más potente como anticancerosa ya que detiene el ciclo celular en etapa G₁.¹¹

La prevención del cáncer en el paciente VIH es posible

Las medidas de promoción de salud, prevención primaria y secundaria reducen considerablemente la aparición del cáncer en el paciente VIH+. Aquí se pueden citar:

- Adecuada nutrición: la dieta es esencial para evitar el cáncer y también mejorar el sistema inmune, los aspectos a tener en cuenta son: el balance energético correcto, la cantidad apropiada de principios básicos de la alimentación y los micronutrientes^{64,65}.
- Una medida importante es la higiene de los alimentos y el agua pues entre muchos beneficios, reduce la infección y proliferación bacteriana en el intestino, reduciendo la inflamación y traslocación bacteriana a nivel de esta mucosa, que es uno de los mecanismos más potentes para la activación crónica en el paciente con VIH. Rea-

lizar prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas enérgicamente.³⁷

- Prevención de otras ITS. No solo se evita la progresión del VIH sino que se evita la infección por agentes oncogénicos.
- Vacunar contra VPH 16 y 18. Existen estas vacunas disponibles, efectivas y no son riesgosas para pacientes VIH, sobre todo si mantienen un control adecuado de la carga viral y del conteo de TCD4+⁶⁶⁻⁶⁷.
- Establecer correctamente la TARGA.
- Lograr mantener los TCD4+ por encima de 500 cel/mm³ y carga viral por debajo de 400 copias/ml.
- Erradicación de lesiones premalignas detectadas.
- Realizar pesquisa activa del cáncer para garantizar diagnóstico precoz. Prevención secundaria.

CONCLUSIONES

Las relaciones entre el VIH y el cáncer están sustentadas epidemiológicamente, además, existen evidencias de causalidad del VIH como favorecedor de la aparición de neoplasias malignas a nivel celular y molecular en sus patogenicias. Esto requiere que el equipo médico adopte nuevas estrategias para afrontar ambas enfermedades cuando coexisten en la misma persona. Constituye un reto para los investigadores que deben buscar soluciones para 2 enfermedades de comportamiento complejo. Sin embargo, no todo es negativo; hay evidencias de beneficios mutuos al abordar estos problemas de salud. El desafío futuro es individualizar la terapia, continuar la búsqueda de los tratamientos etiológicos y comprender mejor la relación entre las 2 entidades. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pol JG, Rességuier J, Lichty BD. Oncolytic viruses: a step into cancer immunotherapy. *Virus Adapt Treat* 2012; 4:1-21.
2. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/20121120_globalreport2012/globalreport/ Revisado: (20 de agosto de 2013)
3. WHO: Number of people receiving antiretroviral therapy in low and middle income countries, December 2012. [Citado: 20 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/ARTmap2013.png>

4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
5. Song Y, Samulski D, Van Dyke TA. Cancer: A Conceptual Framework. En: DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th ed. New Haven: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p. 3-11.
6. Lint C, Bouchat S, Marcello A. HIV-1 transcription and latency: an update. *Retrovirology.* 2013;10:67-73.
7. Jafari S, Chan K, Aboulhosn K, Yip B, Lima VD, Hogg RS, et al. Trends in reported AIDS defining illnesses (ADIs) among participants in a universal antiretroviral therapy program: an observational study. *AIDS Research and Therapy.* 2011;8:31-36.
8. Calabresi A, Ferraresi A, Limina RM, Donato F, Scarcella C, Vassallo F, et al. A population-based database to study malignancies in HIV-infected patients in the Local Health Unit of Brescia (Northern Italy), period 1999-2009. *Epidemiol Prev.* 2013;37(2-3):153-60.
9. Cubasch H, Joffe M, Hanisch R, Schuz J, Neugut AI, Karstaedt A, et al. Breast cancer characteristics and HIV among 1,092 women in Soweto, South Africa. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:177-86.
10. Ellis D, Bloch M, Franic T, Agrawal S, McCann L, Cunningham N, et al. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Med.* 2013;14(2):77-84.
11. Nonaka M, Hashimoto Y, Takeshima S, Aida Y. The human immunodeficiency virus type 1 Vpr protein and its carboxy-terminally truncated form induce apoptosis in tumor cells. *Cancer Cell International.* 2009;9:20-9.
12. Grivnenikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 2010;140:883-99.
13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454:436-44.
14. Achenbach CJ, Cole SR, Kitahata MM, Casper C, Willig JH, Mugavero MJ, et al. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25(5):691-700.
15. Ahmedin M, Montse J, Elizabeth G, Michael W, Thun J. Section 2: Global Cancer Incidence (Surveillance, Epidemiology, and End Results Database) En: DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th ed. New Haven: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p. 254-74.
16. Katlama C, Deeks SG, Autran B, Martinez-Picado J, van Lunzen J, Rouzioux C, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet.* 2013;381(9883):2109-17.
17. Deeks SG, Autran B, Berkhout B, Benkirane M, Cairns S, Chomont N, et al. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:607-14.
18. Dalton-Griffin L, Kellam P. Infectious causes of cancer and their detection. *J Biol.* 2009;8:67-75.
19. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive Strategies that are Mediated by Tumor Cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:267-96.
20. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
21. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011;144:646-74.
22. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science.* 2011;331:1565-70.
23. Dosne Pasqualini C. La etiología del cáncer. Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. *Medicina (B Aires).* 2003; 63(6):757-60.
24. Dosne Pasqualini C. La guerra contra el cáncer. *Medicina (B Aires).* 2011;71(5):3-12.
25. Scott Killian M. Dual role of autophagy in HIV-1 replication and pathogenesis. *AIDS Research and Therapy.* 2012;9:16-29.
26. Rook GA, Dalgleish A. Infection, immunoregulation, and cancer. *Immunol Rev.* 2011;240:141-59.
27. Tremblay MJ. HIV-1 and pattern-recognition receptors: a marriage of convenience. *Nat Immunol.* 2010;11:363-5.
28. Altfeld M, Fadda L, Frleta D, Bhardwaj N. DCs and NK cells: critical effectors in the immune response to HIV-1. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:176-86.
29. Tsunetsugu-Yokota Y, Muhsen M. Development of human dendritic cells and their role in HIV infection: antiviral immunity versus HIV transmission. *Front Microbiol.* 2013; 4:178-5.
30. Mogensen TH, Melchjorsen J, Larsen CS, Paludan SR. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology.* 2010;7:54-59.
31. Tan Q, Zhu Y, Li J, Chen Z, Han GW, Kufareva I, et al. Structure of the CCR5 Chemokine Receptor-HIV Entry Inhibitor Maraviroc Complex. *Science* 2013; Science DOI: 10.1126/science.1241475.
32. Jovena J, Menendez JA. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana como modelo de envejecimiento prematuro: perspectivas e implicaciones. *Med Clin.* 2012;139(6):249-51.
33. Lee JH, Budanov AV, Park EJ, Birse R, Kim TE, Perkins GA, et al. Sestrin as a Feedback Inhibitor of TOR That Prevents Age-Related Pathologies. *Science.* 2010;327:1223-8.
34. Bland ML, Birnbaum MJ. Adapting to Energetic Stress. *Science.* 2011;332(6036):1387-8.
35. Berenguer J, Lagunab F, López-Aldeguerc J, Morenod S, Arribase JR, Arribabalagaf J, et al. Prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(3):160-76.
36. Estébanez M, Soto CI, Ríos JJ, Arribasa JR. Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(4):126-32.

37. Epple HJ, Zeitz M. HIV infection and the intestinal mucosal barrier. *Ann New York Academy Sciences*. 2012; 1258(1):19-24.
38. Benecke A, Gale M, Jr., Katze MG. Dynamics of innate immunity are key to chronic immune activation in AIDS. *Curr opin HIV/AIDS*. 2012;7(1):79-85.
39. Singh KK, Nathamu S, Adame A, Alire TU, Dumaop W, Gouaux B, et al. Expression of mannose binding lectin in HIV-1-infected brain: implications for HIV-related neuronal damage and neuroAIDS. *Neurobehav HIV Med*. 2011;3:41-52.
40. Meijide H, Mena A, Pernas B, Castro A, López S, Vázquez P, et al. Neoplasias en pacientes con infección por VIH. Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010. *Rev chil Infectol*. 2013;30(2):1-12.
41. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, Achenbach CJ, Gopal S, Olshan A, et al. Incidence and Timing of Cancer in HIV-Infected Individuals Following Initiation of Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):756-64.
42. Hessol NA, Holly EA, Efrid JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS*. 2009;23(1):59-70.
43. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4372-80.
44. 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*. 2006; 20:1645-54.
45. Schmidt C. The Cancer-HIV/AIDS Treatment Conundrum. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(21):1615-7.
46. Frederica A, Gomes AT, Bonecini MG. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection – Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(1):1-12.
47. Kuritzkes DR, Walker BD. HIV-1: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. En: Knipe, David M.; Howley, Peter M. *Fields Virology*, 5th Ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 2188-2206.
48. Kao J, Chen CT, Tong CC, Packer SH, Schwartz M, Chen SH, et al. Concurrent sunitinib and stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases : Final report of a prospective clinical trial. *Targ Oncol*. 2013; DOI 10.1007/s11523-013-0280-y.
49. Tornatore M, Gonçalves CV, Steigleder M, Nunes F, Xavier A, Alves M, et al. Co-infections associated with human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women from southern brazil: high rate of intraepithelial cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(2):205-10.
50. Ogino S, Galon J, Fuchs CS, Dranoff G. Cancer immunology-analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:711-9.
51. Desmetz C, Mange A, Maudelond T, Solassol J. Autoantibody signatures: progress and perspectives for early cancer detection. *J Cell Mol Med*. 2011; 15(10):2013-24.
52. Libera M, Kmiecik M, Idowu MO, Manjili R, Zhao Y, Grimes M, et al. A signature of immune function genes associated with recurrence-free survival in Breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:871-80.
53. Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, Kroemer G. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. *Nature Rev*. 2012;11:215-33.
54. *Immunotherapy of Cancer in 2012*. *CA Cancer J Clin*. 2012; 61:1-27.
55. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Adler EM. Making Immunological Memories. *Sci Signal*. 2009;2(78):225-32.
56. Hand TW, Kaech SM. CD8 T-cell differentiation. Decreasing the TORC on memory CD8 T-cell formation. *Immunol Cell Biol*. 2009;87:571-3.
57. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Rev*. 2012;12:252-64.
58. Schlom J. Therapeutic Cancer Vaccines: Current Status and Moving Forward. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:599-613.
59. Check E. Stem-cell transplants may purge HIV. Disponible en: <http://www.nature.com/news/stem-cell-transplants-may-purge-hiv-1.13297#auth-1> Revisado: (27 de agosto de 2013)
60. Gills JJ, LoPiccolo J, Tsurutani J, Shoemaker RH, Best C, et al. Mones S. Abu-Asab3, Nelfinavir, A Lead HIV Protease Inhibitor, Is a Broad-Spectrum, Anticancer Agent that Induces Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis In vitro and In vivo. *Clin Cancer Res*. 2007;13:5183-90.
61. Gills JJ, Lopiccolo J, Dennis PA. Nelfinavir, a new anti-cancer drug with pleiotropic effects and many paths to autophagy. *Autophagy*. 2008; 4(1):107-9.
62. Darini CY, Martin P, Azoulay S, Drici MD, Hofman P, Obba S, et al. Targeting cancer stem cells expressing an embryonic signature with anti-proteases to decrease their tumor potential. *Cell Death Dis*. 2013;4:706-18.
63. McLean K, VanDeVen NA, Sorenson DR, Daudi S, Liu JR. The HIV protease inhibitor saquinavir induces endoplasmic reticulum stress, autophagy, and apoptosis in ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):623-30.
64. Espantoso M. El rol de la nutrición en la etiología del cáncer. *Renut*. 2011;5(18):921-9.
65. Persival SS. Nutrition and Immunity: Balancing Diet and Immune Function. *Nutr Today*. 2011;46(1):12-7.
66. Russell M, Raheja V, Jaiyesimi R. Human papillomavirus vaccination in adolescence. 2013. [Citado: 29 de agosto de 2013] Disponible en: <http://rsh.sagepub.com/content/early/2013/09/04/1757913913499091.long>.
67. Eisenstein M. Public health: Prevention comes of age. *Nature*. 2012;488:11-13.