

Original

Estudio prospectivo para la detección precoz de carcinoma pulmonar en pacientes con infección por VIH (estudio GESIDA 8815)



M. Eulalia Valencia ^{a,*}, Tatiana Pirogova ^a, Delia Romera ^a, Marta Montero ^b, María Tasías ^b, José Sanz ^c, Alberto Arranz ^c, Jorge Vergas ^d, M. Jesús Tellez ^d, Francisco Fanjul ^e, Antoni Campins ^e, Miguel Cervero ^f, Inmaculada Jarrín ^g, Marta de Miguel ^h, Luz Martín Carbonero ^a, María Yllescas ^h y Juan González ^a

^a Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^c Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^d Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^e Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^f Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^g Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^h Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de enero de 2024

Aceptado el 3 de marzo de 2024

On-line el 14 de abril de 2024

Palabras clave:

Diagnóstico precoz
Cáncer de pulmón
TC baja radiación

RESUMEN

Introducción: El cribado de cáncer de pulmón (CP) detecta tumores precozmente. El estudio prospectivo GESIDA 8815 se diseñó para valorar la utilidad de esta estrategia en personas VIH+ (PVVIH) mediante la realización de una tomografía computarizada (TC) de baja radiación.

pacientes y métodos: Se incluyeron 371 pacientes grandes fumadores (> 20 paquetes-año), > 45 años y con nadir de CD4+ < 200 mm³. Se realizó una visita y TC basal y 4 de seguimiento anualmente.

Resultados: Realizaron la visita y TC basal (TC0) 329 pacientes y completaron el estudio 206 (TC1 = 285; TC2 = 259; TC3 = 232; TC4 = 206). Todos recibían TAR. Se detectaron 35 nódulos pulmonares > 8 mm y se diagnosticaron 9 CP en estadio precoz (4 en TC1, 2 en TC2, 1 en TC3 y 2 en TC4). No existieron diferencias entre los que desarrollaron CP y los que no en sexo, edad, nadir CD4+, patología pulmonar previa, antecedentes familiares ni número de paquetes/año. En cada visita se diagnosticaron otras patologías, fundamentalmente EPOC, coronarias calcificadas y lesiones residuales de tuberculosis. Al finalizar el estudio, 38 pacientes dejaron de fumar y 75 redujeron el consumo. Fallecieron 2 pacientes por CP y 16 por otras causas ($p = 0,025$).

Conclusiones: El diseño del presente estudio no permitió definir la utilidad real de la estrategia. La adherencia a la prueba disminuyó progresivamente a lo largo del tiempo. Es muy frecuente el diagnóstico de otras patologías torácicas. Incluir a pacientes fumadores en un protocolo de diagnóstico precoz de CP podría ayudar a dejar de fumar.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prospective study for the early detection of lung carcinoma in patients with HIV infection (GESIDA study 8815)

ABSTRACT

Keywords:

Early diagnosis
Lung cancer
Low radiation CT

Introduction: Lung cancer (LC) screening detects tumors early. The prospective GESIDA 8815 study was designed to assess the usefulness of this strategy in HIV+ people (PLHIV) by performing a low-radiation computed tomography (CT) scan.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eulalia.valencia@salud.madrid.org (M.E. Valencia).

Patients and methods: 371 heavy smokers patients were included (> 20 packs/year), > 45 years old and with a CD4+ < 200 mm³ nadir. One visit and CT scan were performed at baseline and 4 for follow-up time annually.

Results: 329 patients underwent the baseline visit and CT (CT0) and 206 completed the study (CT1 = 285; CT2 = 259; CT3 = 232; CT4 = 206). All were receiving ART. A total > 8 mm lung nodules were detected, and 9 early-stage PCs were diagnosed (4 on CT1, 2 on CT2, 1 on CT3 and 2 on CT4). There were no differences between those who developed LC and those who did not in sex, age, CD4+ nadir, previous lung disease, family history, or amount of packets/year. At each visit, other pathologies were diagnosed, mainly COPD, calcified coronary artery and residual tuberculosis lesions. At the end of the study, 38 patients quit smoking and 75 reduced their consumption. Two patients died from LC and 16 from other causes ($P = .025$).

Conclusions: The design of the present study did not allow us to define the real usefulness of the strategy. Adherence to the test progressively decreased over time. The diagnosis of other thoracic pathologies is very frequent. Including smokers in an early diagnosis protocol for LC could help to quit smoking.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años han cobrado especial interés en las personas que viven con VIH (PVVIH) los eventos no definitorios de sida (ENOS), y, dentro de ellos, los tumores no definitorios de sida (TNDS)^{1–5}. En España, según datos presentados en 2023 en el XIV Congreso Nacional de GeSIDA⁶, se encontró una tasa de incidencia de $3,82 \times 1.000$ personas-año en varones (IC 95%: 3,46–4,22) y de $4,21 \times 1.000$ en mujeres (IC 95%: 3,4–5,21), siendo el cáncer de pulmón (CP) el más frecuente, con una tasa de incidencia de $0,69 \times 1.000$ (IC 95%: 0,56–0,86). El tabaquismo, muy frecuente en las PVVIH, es uno de los principales agentes implicados en su desarrollo; el riesgo de desarrollarlo aumenta con la edad, y algunos estudios epidemiológicos han encontrado mayor incidencia a edades más tempranas en las PVVIH⁷. Además, Sigel et al.⁸, independientemente del hábito tabáquico, encontraron una incidencia en PVVIH ($2,04 \times 1.000$ personas-año) mayor que en población VIH– ($1,19 \times 1.000$ personas-año).

Aunque el CP es una de las principales causas de muerte, hasta hace poco tiempo no ha habido un método de cribado que permitiera realizar su diagnóstico precoz. En la actualidad se propone el uso de la tomografía computarizada (TC) de baja radiación, existiendo una disminución de la mortalidad gracias a su aplicación^{9,10}. Los United States Preventive Services Task Force (USPSTF)¹¹ y las guías clínicas de la European AIDS Clinical Society (EACS)¹² recomiendan realizarla a aquellos pacientes con edades entre 50 y 80 años, con un consumo acumulado de tabaco ≥ 20 paquetes/año o que hayan sido fumadores hasta hace 15 años.

Hulbert et al.¹³ publicaron en 2014 el primer estudio en PVVIH con resultados no concluyentes, lo que nos animó a realizar el presente estudio, cuyo objetivo fue intentar definir la utilidad del uso de la TC de baja radiación como sistema de detección precoz del CP en esta población.

Métodos

Objetivos

1. El objetivo principal fue evaluar la utilidad de la realización de una TC torácica seriada de baja radiación para la detección precoz del CP en un grupo de PVVIH y alto riesgo de desarrollarlo.
2. Los objetivos secundarios fueron describir los hallazgos radiológicos, diferentes del CP, encontrados en cada TC y las actitudes diagnósticas y terapéuticas que de ellos se derivaron.

Diseño y población en estudio

Se diseñó un estudio prospectivo con un seguimiento por paciente de 4 años llevado a cabo en los Servicios de Medicina Interna-Unidad VIH, Neumología y Radiodiagnóstico de 6 hospitales españoles. La población se seleccionó entre las PVVIH atendidas en la consulta que cumplían los criterios de inclusión.

Se analizó la información relativa a cada paciente en la visita de inicio, en la que se recogieron datos clínico-epidemiológicos, características y estadio de la infección por el VIH, conductas de riesgo y antecedentes familiares que pudieran condicionar el desarrollo de un CP.

El cronograma del estudio aparece reflejado en la tabla 1.

Se realizó una TC al inicio y posteriormente cada año, hasta completar cuatro años (5 TC).

Los estudios radiológicos se llevaron a cabo tras acudir el paciente a consulta y firmar el consentimiento informado, y a todos se les aplicó el mismo algoritmo diagnóstico (fig. 1). El análisis se realizó por el radiólogo en la estación de trabajo habitual con un protocolo de TC de tórax de baja radiación sin contraste endovenoso, e inspiración de dosis baja (120 kV, 100 mA) con reconstrucción axial de 3 mm, pitch 1 y 0,6 mm de colimación. Se utilizó un algoritmo estándar de reconstrucción de pulmón (ancho de ventana, 1.500 UH; nivel de ventana, -600 UH) y mediastino (anchura de ventana, 400 UH; nivel de ventana, 40 UH) y un postproceso de máxima intensidad de proyección en plano axial. Los resultados se registraron en un formulario estandarizado y se clasificaron como:

- Resultados negativos: sin nódulos pulmonares. La TC se repitió a los 12 meses.
- Resultados positivos: existían nódulos pulmonares. Se consideró positivo cualquier nódulo parenquimatoso, excluyendo los densamente calcificados.

Se evaluó el tamaño midiendo el diámetro más grande en el plano transversal. Se clasificaron en 3 categorías: ≤ 4 mm, 5–8 mm y > 8 mm. La actitud en relación al tamaño fue:

1. Los nódulos ≤ 4 mm se consideraron de baja sospecha y se realizó el control en 12 meses.
2. A los nódulos indeterminados (5–8 mm) se les aplicó un algoritmo de seguimiento según criterio médico y se realizó una TC intermedia entre los 3 y los 9 meses.
3. Los nódulos > 8 mm se dirigieron a vía clínica, realizando estudio de PET-TC y/o estudio de TC dinámica, según criterio radiológico.

Tabla 1

Cronograma de las visitas y TC realizados en el estudio

	Visita inicial	1 año	2 años	3 años	4 años
Edad	✓				
Sexo	✓				
Nacionalidad	✓				
Riesgo VIH	✓				
Años de infección	✓				
Grupo CDC	✓	✓	✓	✓	✓
Recibe TAR	✓	✓	✓	✓	✓
Años en TAR	✓				
CD4+/mm ³ nadir	✓				
CD4+/mm ³ actual	✓	✓	✓	✓	✓
CD8+/mm ³ actual	✓	✓	✓	✓	✓
Ratio CD4+/CD8+	✓	✓	✓	✓	✓
Carga viral < 50 copias/ml	✓	✓	✓	✓	✓
Antecedentes familiares	✓				
Patología pulmonar	✓	✓	✓	✓	✓
Historia tabáquica	✓	✓	✓	✓	✓
TC torácico	CT0	CT1	CT2	CT3	CT4

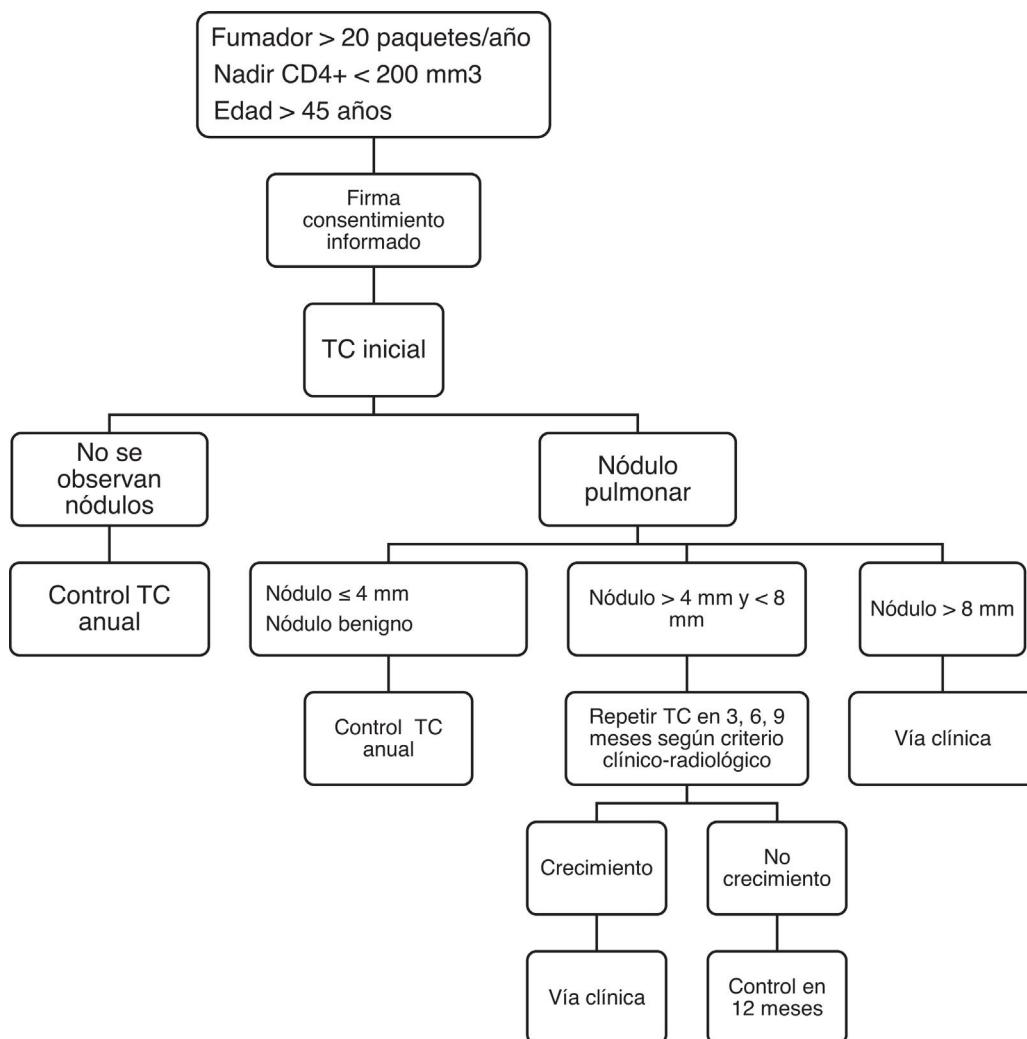


Figura 1. Algoritmo diagnóstico. Se especifican los criterios de inclusión que cumplen los pacientes antes de firmar el consentimiento informado y las posibilidades de realización de nuevos TC tras los hallazgos que se encuentren en el primero.

TC: tomografía computarizada de baja radiación.

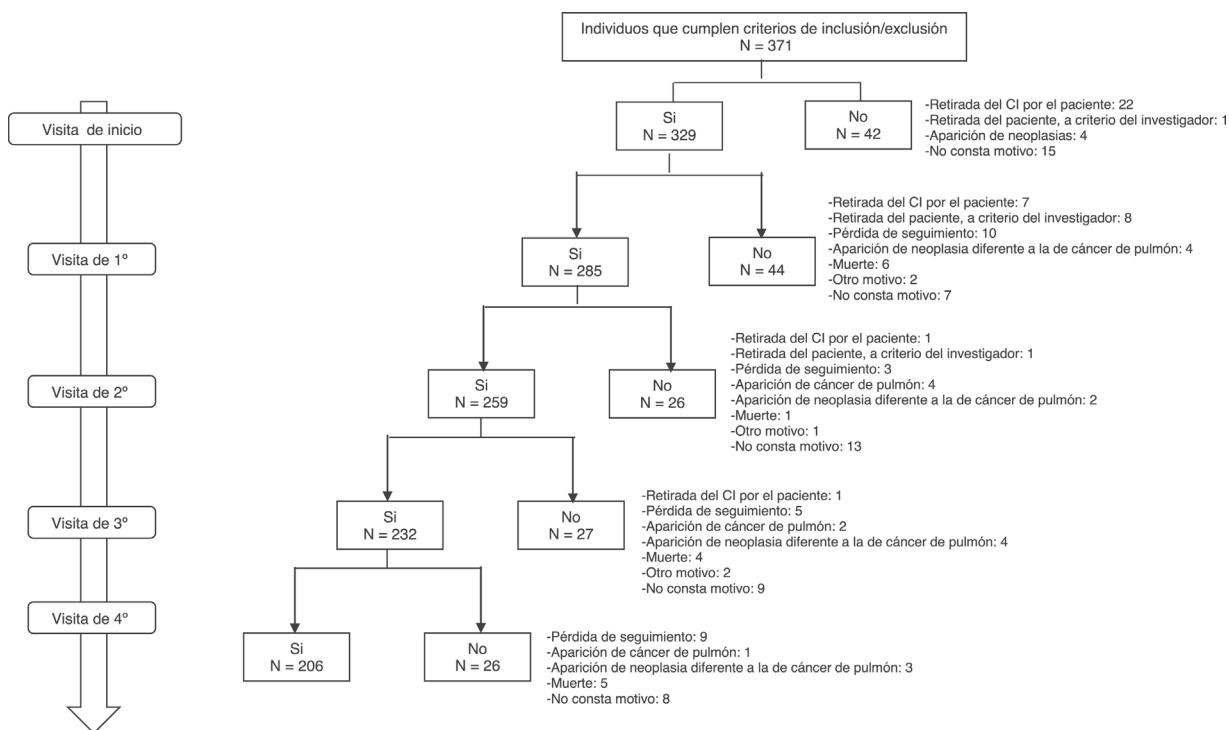


Figura 2. Diagrama de flujo de la población a estudio. Se ven los enfermos perdidos en las sucesivas visitas y cuál es el motivo por el que se pierden. CI: consentimiento informado.

En caso de resultado positivo, se realizaron las pruebas complementarias que el facultativo responsable del paciente consideró necesarias.

Se realizó, además, un estudio descriptivo del resto de los hallazgos encontrados.

La TC de baja radiación fue la única intervención que se realizó fuera de la rutina de la visita de cada paciente. Cuando tras su realización se objetivó patología pulmonar subsidiaria de alguna actitud diagnóstico-terapéutica añadida, se informó al paciente y se tomaron las medidas oportunas.

Criterios de inclusión

Cumplir todos los siguientes:

1. Infección confirmada por VIH con nadir de linfocitos CD4+ <200/mm³.
2. Ser fumadores importantes con un consumo ≥ 20 paquetes-año en el momento de inclusión o haber fumado hasta los 15 años anteriores.
3. Tener > 45 años.
4. Firmar el consentimiento informado

Criterios de exclusión

Cumplir alguno de los siguientes:

1. Realización de una TC torácica en los 18 meses anteriores.
2. Gestación.
3. Historia previa de CP.
4. Infección respiratoria aguda que una vez resuelta permitía una nueva evaluación del paciente como candidato a entrar en el estudio.

Análisis estadístico

Todos los datos se recogieron en CRD electrónico RedCap (Copyright 2006-2013 Vanderbilt University). Se realizó el análisis descriptivo de los datos sociodemográficos y relacionados con VIH, hábito tabáquico, CP y resultados de la TC en la visita de inicio y visitas de seguimiento mediante tablas de frecuencias para las variables categóricas y media desviación típica o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas con distribución normal o no normal, respectivamente. Se evaluaron las diferencias en las características de los individuos en la visita de inicio en función del diagnóstico de CP en el seguimiento mediante el test chi cuadrado de asociación para las variables categóricas y el test t de Student o el test no paramétrico U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas con distribución normal o no normal, respectivamente.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata (versión 17.0; Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.).

Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con el protocolo, los principios establecidos en la versión revisada actual de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre de 2008) y de acuerdo con los requisitos reguladores aplicables, en particular las Normas armonizadas tripartitas ICH para las Buenas Prácticas Clínicas 1996 y el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004, que incorpora en su totalidad el ordenamiento de la Directiva Europea 2001/20/CE¹⁴. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario La Paz

Resultados

Se incluyeron en el estudio 371 pacientes, de los que realizaron la visita y TC de inicio (TC0) 329 y completaron el seguimiento 206 (TC1 = 285; TC2 = 259; TC3 = 232; TC4 = 206). En la **figura 2** se

Tabla 2

Datos sociodemográficos, relacionados con el VIH, el hábito tabáquico y el cáncer de pulmón en la visita de inicio

	Visita de inicio n = 329
Sexo, n (%)	Hombre 253 (76,9); Mujer 76 (23,1)
Edad media en años (DE)	54,7 (6,7)
Mediana edad en años (RI)	54,3 (50,7-58,0)
Nacido en España, n (%)	308 (93,6)
Mediana años de infección (RI)	22,9 (17,0-27,3)
Vía de adquisición del VIH, n (%)	
UDVP	171 (52,0)
HSH	70 (21,3)
HSM	66 (20,1)
Transfusión	1 (0,3)
Otros	12 (3,6)
Desconocido	9 (0,03)
Estadio CDC, n (%)	
A	97 (29,5)
B	85 (25,8)
C	147 (44,7)
Mediana nadir CD4+, mm ³ (RI)	98 (42-150)
Recibían TAR, n (%)	329 (100)
Mediana años en TAR (RI)	18,6 (14,3-21,2)
Pauta TAR, n (%)	
Basada en inhibidores de la integrasa	111 (33,8)
Basada en no análogos	84 (25,6)
Basada en inhibidores de la proteasa	33 (10,1)
Monoterapia	27 (8,2)
Biterapia	61 (18,6)
Otras	12 (3,7)
Mediana CD4+/mm ³ (RI)	571 (419-847)
Mediana CD8+/mm ³ (RI)	890 (660-1144)
CV ≤ 50 copias/ml, n (%)	307 (93,3)
Antecedentes familiares cáncer pulmón, n (%)	28 (8,5)
Patología o radioterapia pulmonar previa, n (%)	116 (35,3)
Fuma actualmente, n (%)	271 (82,4)
Mediana años fumando (RI)	37,4 (33,3-41,8)
Mediana número de paquetes-año (RI)	35 (27-42)

CV: carga viral; DE: desviación estándar; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; HSM: hombres que tienen sexo con mujeres (transmisión heterosexual); RI: rango intercuartílico; TAR: tratamiento antirretroviral; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

refleja el diagrama de flujo de la población en estudio. El 76,9% eran varones nacidos en España (93,6%), con una edad media (DE) de 54,7 (6,7) años. Las principales vías de adquisición del VIH fueron drogadicción parenteral (52%) y relaciones sexuales (21,3% homosexuales; 20,1% heterosexuales). La mediana del nadir de linfocitos CD4+/mm³ fue de 98 (RI = 42-150) y cumplían criterios de sida 147 pacientes (44,7%). Todos recibían tratamiento antirretroviral (TAR) con una mediana de años en tratamiento de 18,6 (RI = 14,3-21,2). El TAR era un régimen de terapia triple basado en inhibidores de la integrasa en 111 pacientes (33,8%), en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos en 84 (25,6%) y en inhibidores de la proteasa en 33 (10,1%). En el momento de iniciar el estudio la carga viral era indetectable en 307 pacientes (93,3%), la mediana de los linfocitos CD4+/mm³ era de 571 (RI = 660-847) y la de los CD8+, de 890 (RI = 660-1.144). Solo 28 (8,5%) tenían antecedentes familiares de CP y 116 (35,3%) tenían alguna patología pulmonar previa. La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del hábito tabáquico hasta entrar en el estudio fue de 37,4 años (RI = 33,3-41,8), la mediana de paquetes/año, de 35 (RI = 27-42), y 271 (82,4%) continuaban fumando. En la tabla 2 se reflejan todas las características de la población en estudio.

En cada visita se diagnosticaron otras patologías torácicas diferentes de los nódulos pulmonares, siendo los hallazgos más frecuentes datos radiológicos de EPOC (230 pacientes), coronarias calcificadas (126 pacientes) y lesiones residuales de tuberculosis (125 pacientes). En la tabla 3 se describen los hallazgos radiológicos encontrados en cada visita. Los pacientes en los que se detectó patología pulmonar fueron enviados a neumología, y aquellos que tenían dilatación aórtica fueron derivados a cirugía vascular. Si bien la TC de baja radiación no es específica para la cuantificación del calcio en las arterias coronarias, en los 126 (38,2%) en los que se encontraron calcificadas se intensificaron las medidas destinadas a controlar el riesgo cardiovascular.

Se detectaron 180 nódulos pulmonares, pero solo 35 eran >8 mm (23 en T0, 5 en T1, 3 en T2, 1 en T3 y 4 en T4). Todos fueron incluidos en la vía clínica del Servicio de Neumología correspondiente, diagnosticándose mediante fibrobroncoscopia en 7 pacientes y *Endo Bronchial Ultra Sound* (EBUS) en 2, un total de 9 CP (2,7% del total de pacientes incluidos; 9,16 × 1.000 personas-año) en estadio precoz (4 en TC1, 2 en TC2, 1 en TC3 y 2 en TC4). No existieron diferencias significativas entre los que desarrollaron CP y los que no en relación al sexo, la edad, los años de infección VIH, el nadir de linfocitos CD4+, linfocitos CD4+ en el momento de iniciar el estudio, la ratio CD4+/CD8+, la patología pulmonar previa, los antecedentes familiares, el tiempo desde el inicio del hábito tabáquico ni el número de paquetes/año (tabla 4). La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo en el que se diagnosticó CP ($p = 0,025$), y al finalizar el estudio habían fallecido 18 pacientes (5,5%): 2 por CP y 16 por otras causas ($p = 0,025$), siendo la más frecuente la presencia de una neoplasia diferente a la de pulmón (6 pacientes, 33,3%) y la patología hepática no neoplásica (3 pacientes, 16,7%).

A todos los pacientes se les informó de los beneficios de abandono del tabaco y se les facilitó el contacto con las unidades de deshabituación tabáquica de cada centro. Al finalizar el estudio, 38 habían dejado de fumar y 75 habían reducido significativamente el consumo de tabaco.

Discusión

El CP es el más letal de los cánceres, y causó 1,80 millones de muertes en el mundo en 2020, según la OMS. En España, anualmente se diagnostican 30.000 casos y mueren por su causa 23.000 personas. El número de nuevos casos-año ha ido en aumento, y probablemente se incremente^{15,16}. Su cribado detecta tumores de forma precoz, cuando aún son incipientes y, por lo tanto, curables, y se reduce su mortalidad entre el 18 y el 39%. Su detección precoz es posible mediante la realización periódica de una TC con dosis bajas de radiación¹⁰⁻¹². En Estados Unidos está indicada su realización en personas entre 50 y 80 años, que fumen > 20 paquetes/año o que hayan fumado durante los últimos 15 años^{10,11}. En España, el cribado de CP no está incluido en la cartera de servicios del sistema nacional de salud de forma universal, y mucho menos está establecida su utilidad en las PVVIH. Afortunadamente, en noviembre de 2023 la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) notificó el inicio del proyecto piloto *Cancer Screening, Smoking Cessation and Respiratory Assessment* (CASSANDRA), que tiene como objetivo demostrar la viabilidad, la factibilidad y el coste-efectividad de los programas de cribado en CP en nuestro país¹⁷. Además, en las PVVIH se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico sobre el cribado integral de los TNDS, y en él se incluye también la estrategia de realizar cribado de CP¹⁸.

Se ha postulado que el CP es más frecuente en las PVVIH, independientemente del tabaco, y que hace su aparición antes posiblemente por la existencia de alteraciones inmunitarias^{4,8,19}. Por

Tabla 3

Información sobre el resultado del TC en la visita de inicio y en las visitas de seguimiento

	Visita de inicio n = 329	Visita 1. ^{er} año n = 285	Visita 2. ^o año n = 259	Visita 3. ^{er} año n = 232	Visita 4. ^o año n = 206
N.º individuos que se han realizado el TC	310	215	216	140	166
Nuevos hallazgos del TC, n (%)					
Presencia de algún nódulo	122 (39,3)	23 (10,7)	20 (9,3)	7 (5,0)	8 (4,8)
<i>Tipo de nódulo</i>					
≤ 4 mm	61 (50,0)	9 (39,1)	8 (40,0)	3 (42,9)	3 (37,5)
> 4 y < 8 mm	38 (31,1)	9 (39,1)	9 (45,0)	2 (28,6)	1 (12,5)
≥ 8 mm	23 (18,8)	5 (21,7)	3 (15,0)	1 (14,3)	4 (50,0)
No consta	0	0	0	1 (14,3)	0
Otros hallazgos diferentes de nódulo					
Bronquiectasias	38 (12,3)	8 (3,7)	3 (1,4)	2 (1,4)	3 (1,8)
Datos radiológicos de EPOC	197 (63,5)	15 (7,0)	8 (3,7)	4 (2,9)	6 (3,6)
Adenopatías significativas	7 (2,3)	2 (0,9)	1 (0,5)	4 (2,9)	3 (1,8)
Coronarias calcificadas	101 (32,6)	7 (3,3)	4 (1,8)	7 (5,0)	7 (4,2)
Dilatación aórtica	22 (7,1)	2 (0,9)	3 (1,4)	0	2 (1,2)
Lesiones residuales de TBC	112 (36,1)	6 (2,8)	4 (1,8)	2 (1,4)	1 (0,6)
Hipertensión pulmonar	10 (3,2)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1 (0,6)
Infiltrados pulmonares	8 (2,6)	7 (3,3)	4 (1,8)	4 (2,9)	3 (1,8)
Cáncer de pulmón confirmado, n (%)		4 (1,9)	2 (0,9)	1 (0,7)	2 (1,2)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TBC: tuberculosis; TC: tomografía computarizada.

Tabla 4

Características sociodemográficas relacionadas con el VIH, el hábito tabáquico y el cáncer de pulmón en la visita de inicio en función del diagnóstico de cáncer de pulmón en el seguimiento

	No n = 320	Sí n = 9	p
Sexo: hombre/mujer, n (%)	245 (76,6)/75 (23,4)	8 (88,9)/1 (11,1)	0,387
Edad media en años (DE)	54,7 (6,7)	57,7 (6,5)	0,183
Mediana años de infección (RI)	22,9 (16,9-27,5)	21,0 (18,3-25,7)	0,874
Mediana nadir CD4+/mm ³ (RI)	98 (44-150)	37 (10-169)	0,225
Mediana CD4+/mm ³ (RI)	570 (418-854)	693 (518-733)	0,819
Mediana (RI) cociente CD4+/CD8+	0,65 (0,48-0,95)	0,69 (0,39-0,89)	0,679
CV ≤ 50 copias/ml, n (%)	298 (93,1)	9 (100,0)	0,415
Antecedentes familiares cáncer pulmón, n (%)	26 (8,1)	2 (22,2)	0,321
Patología pulmonar previa, n (%)	113 (35,3)	3 (33,3)	0,948
Mediana años fumando (RI)	37,4 (33,3-41,8)	38,9 (34,1-42,5)	0,816
Mediana número paquetes/año (RI)	35 (27-42)	39 (35-43)	0,238
Porcentaje de fumadores activos	82,2%	88,9%	0,853
Exitus durante el estudio, n (%)	16 (5%)	2 (22,2%)	0,025

CV: carga viral; DE: desviación estándar; RI: rango intercuartílico.

ello, en los criterios de inclusión, además de ser grandes fumadores (≥ 20 paquetes/año), se estableció la edad de 45 años (aunque en España la edad media de diagnóstico es 64 años) y que los pacientes hubieran tenido un nadir < 200 linfocitos CD4/mm³. Si bien en los 4 años de seguimiento la incidencia fue más elevada que en otras series⁸ (9,16 × 1.000 personas-año), en números absolutos solo se diagnosticaron 9 cánceres en los sucesivos TC realizados, sin encontrarse diferencias en la edad ni en los linfocitos CD4 entre los pacientes que desarrollaron CP y los que no, por lo que probablemente se deba considerar el consumo de tabaco el factor fundamental para desarrollar el programa de cribado, teniendo menos importancia los factores derivados de la infección por VIH, como el nadir de linfocitos CD4+^{7,19,20}. Sin embargo, la mediana del nadir de CD4+ en los que tuvieron CP fue claramente inferior, aunque sin diferencias significativas (probablemente por el número reducido de casos) a la de los pacientes sin CP (37 vs 98, respectivamente). A pesar de este dato no concluyente, creemos que haber establecido el nadir inferior a 200 linfocitos CD4+/mm³ como criterio de inclusión fue un factor limitante de nuestro estudio. Habernos centrado solo en los criterios establecidos por los USPSTF¹¹ o la EACS¹² para realizar el cribado nos hubiera permitido definir mejor la utilidad real de la estrategia. Kong et al.²¹ realizaron un estudio similar al nuestro con pacientes que tenían > 500 linfocitos CD4+/mm³ y observaron que se producía una reducción de la mortalidad similar a la de la población general, por lo que debe

considerarse como una estrategia útil a implementar en el seguimiento de las PVVIH.

Aunque Díaz-Álvarez et al.²² ya publicaron en 2021 un estudio piloto demostrando las ventajas de realizar una TC de baja radiación para el diagnóstico precoz del CP, con el presente trabajo se pretendía confirmar la validez de la estrategia con la realización de TC seriadas. Si bien a nivel individual las ventajas de los 9 diagnósticos precoces fueron importantes, al no existir un grupo comparador es difícil valorar sus ventajas globales. Uno de los inconvenientes fundamentales que nos encontramos fue la irrupción de la pandemia del SARS-CoV-2²³, lo que hizo que se perdiera la oportunidad de realizar muchas exploraciones, ya que empezaron 329 pacientes y acabaron 206. Sin embargo, no es solo esa circunstancia la que complicó el seguimiento, ya que en todo estudio prolongado en el tiempo hay un gran número de pérdidas de seguimiento. De hecho, Islam et al.²⁴ encontraron que solo el 12% de 73 PVVIH que tenían hecha una TC de baja radiación acudió a realizarse una segunda TC, demostrando así una adherencia a la prueba notablemente inferior a lo observado en la población general.

El hecho de que al realizar una TC pulmonar en personas asintomáticas se detecten también otras patologías condiciona un seguimiento más estrecho y permite que se adopten medidas terapéuticas o preventivas que de otra forma no se tomarían. A pesar de todas estas ventajas, no hay que olvidar la posibilidad de que existan falsos positivos que pueden condicionar la realización de

procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios²⁵. En todo programa de cribado de cáncer (ya sea en pulmón, mama, próstata o colon) el beneficio obtenido debe considerarse superior al riesgo que pueda entrañar su realización en personas sanas^{26,27}. En nuestro estudio, tanto en las visitas de inicio como en las sucesivas se encontraron múltiples hallazgos que condicionaron actitudes diagnósticas y terapéuticas que de otra forma no se hubieran realizado, lo que aporta también una ventaja adicional en el seguimiento de los pacientes.

El principal factor de riesgo del CP es el tabaquismo, por lo que en todo paciente que se incluya en un programa de detección precoz del mismo debería plantearse también el abandono del tabaco^{28,29}. En nuestro estudio se ha observado una disminución del consumo de cigarrillos en el 27% de los sujetos y un abandono total en el 14%. Aunque esto puede ser un hecho circunstancial, enfrentar a los pacientes a un posible diagnóstico de CP podría considerarse un aliciente para dejar de fumar. El uso conjunto de ambas estrategias podría en un futuro disminuir la incidencia de dicha neoplasia en PVVIH.

En resumen, creemos que el diseño del presente estudio no permite definir la utilidad real de la estrategia, teniendo en cuenta, además, que la adherencia a la prueba disminuye progresivamente a lo largo del tiempo. Por otro lado, consideramos que la cifra elegida como nadir de linfocitos CD4+ ha sido un factor limitante para seleccionar la población en estudio, ya que probablemente se han dejado fuera pacientes que se podían haber beneficiado del cribado, tal y como realizaron Makinson et al.³⁰, que establecieron el dintel del nadir en 350 linfocitos CD4+/mm³. Sin embargo, en nuestro estudio se observó un nadir de CD4+ menor entre los sujetos que desarrollaron CP, por lo que no se puede descartar que en un estudio con un número mayor de pacientes se hubieran observado diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron CP y los que no según el nadir de linfocitos CD4+. Al igual que sucede con otras neoplasias, los criterios de inclusión de las PVVIH en un programa de cribado de CP deberían ser, como mínimo, iguales a los que existen en la población general en los lugares en los que está cubierto por el Sistema Nacional de Salud, teniendo en cuenta que el consumo de tabaco es más acusado en esta población, la edad de aparición del CP es más temprana y los tumores pueden comportarse de forma más agresiva, sobre todo en pacientes muy inmunodeprimidos. Es muy frecuente el diagnóstico de otras patologías, lo que podría condicionar un seguimiento más estrecho de estas PVVIH. Por último, incluir a pacientes fumadores en un protocolo de diagnóstico precoz de CP podría ayudar a dejar de fumar.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Yuan T, Hu Y, Zhou X, Yang L, Wang H, Li L, et al. Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2022;52:101613, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101613>.
- Nkwonta CA, Zhang J, Chen S, Weissman S, Olatosi B, Li X. Prevalence and trend of AIDS-defining cancers and non-AIDS-defining cancers and their association with antiretroviral therapy among people living with HIV in South Carolina: A population-based cohort study. *AIDS Care*. 2023;35:753–63, <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2022.2074957>.
- Muturi D, Mwanzi SN, Riunga FM, Shah J, Shah R. HIV Prevalence and characteristics among patients with AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers in a tertiary hospital in Kenya. *CO Glob Oncol*. 2023;9:e2200360, <http://dx.doi.org/10.1200/GO.22.00360>.
- García-Abellán J, del Río L, García JA, Padilla S, Vivancos MJ, del Romero J, et al. Risk of cancer in HIV-infected patients in Spain, 2004–2015. The CoRIS cohort study. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37:502–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.11.011>.
- Montejano R, Alejos B, de Miguel R, Arribas JR, Bernardino JL, Martín Carbonero L, et al. Tumores definitórios y no definitórios de SIDA em uma cohorte de pacientes com infecção por VIH seguidos desde 1986. *Enf Infect Microbiol Clin*. 2019;37:108–9 (Especial Congreso).
- Rava M, Suárez-García I, Gutiérrez F, Pérez-Molina JA, Moreno S, Gutiérrez Liarte A, et al. Incidence of non-AIDS cancer in adults living with HIV in Spain. *Enf Infect Microbiol Clin*. 2023;41:S3.
- Bershteyn A, Richard E, Zhou Q, Khan MR, Scheidell JD, Manandhar-Sasaki P, et al. Potential health benefits of integrated screening strategies for alcohol, tobacco, other substance use, depression, anxiety, and chronic pain among people living with HIV in the USA: A mathematical modelling study. *Lancet HIV*. 2023;10:e118–25, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00361-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00361-7).
- 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*. 2012;26:1017–25, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283521ad>.
- Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One*. 2013;8:e71379, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071379>.
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382:503–13, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>.
- US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325:962–70, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1117>.
- Cancer: screening methods. EACS guidelines 12.0 part IV, pag 65. Disponible en: eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf.
- Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC, Brown T, Horton K, Fishman E, et al. Prospective CT screening for lung cancer in high risk population HIV-positive smokers. *J Thor Oncol*. 2014;9:752–9, <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000161>.
- Equipo Editorial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. *Arbor*. 2008;184:349–52. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/183>
- Luo G, Zhang Y, Etxeberria J, Arnold M, Cai X, Hao Y, et al. Projections of lung cancer incidence in 2035 in 40 countries worldwide: Population-based study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e43651, <http://dx.doi.org/10.2196/43651>.
- Cayuela L, Jara-Palomares L, Otero R, Gaeta AM, Cayuela A. Epidemiology of lung cancer mortality in Spain: Updated information (1982–2021) and predictions up to 2046. *Respiración*. 2023;16:1–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000534276>.
- Seijo L, Trujillo J.C. Proyecto CASSANDRA: «del mito a la realidad». En: SEPARvision 2.0. Disponible en: <https://www.separcontentos.es/separvision/2023/03/24/proyecto-cassandra-del-mito-a-la-realidad/>
- Masiá M, Padilla S, Estañ G, Portu J, Silva A, Rivero A, et al. Impact of an enhanced screening program on the detection of non-AIDS neoplasias in patients with human immunodeficiency virus infection. *Trials*. 2021;22:851, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05777-6>.
- Konstantinidis I, Crothers K, Kunisaki KM, Drummond MB, Benfield T, Zar HJ, et al. HIV-associated lung disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9:39, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-023-00450-5>.
- Shmakova A, Germini D, Vassetzky Y. HIV-1 HAART and cancer: A complex relationship. *Int J Cancer*. 2020;146:2666–79, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32730>.
- Kong CY, Sigel K, Criss SD, Sheehan DF, Triplett M, Silverberg MJ, et al. Benefits and harms of lung cancer screening in HIV-infected individuals with CD4+ cell count at least 500 cells/µl. *AIDS*. 2018;32:1333–42, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001818>.
- Díaz-Álvarez J, Roiz P, Gorospe L, Ayala A, Pérez-Pinto S, Martínez-Sanz J, et al. Implementation of a lung cancer screening initiative in HIV-infected subjects. *PLoS One*. 2021;16:e0260069, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0260069>.
- Rosas Cancio-Suárez M, Alonso C, Vivancos MJ, Pérez-Elias MJ, Cárdenas MJ, Vélez-Díaz-Pallarés M, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with HIV infection. *J Clin Med*. 2023;12:3882, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12123882>.
- Islam JY, Yang S, Schabath M, Vadaparampil ST, Lou X, Wu Y, et al. Lung cancer screening adherence among people with HIV treated at an integrated health system in Florida. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2023;39:482–4, <http://dx.doi.org/10.1089/AID.2022.0158>.
- Bonney A, Malouf R, Marchal C, Manners D, Fong KM, Marshall HM, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2022;(Issue 8.), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013829.pub2>, CD013829.
- McCarty RD, Barnard ME, Lawson-Michod KA, Owens M, Green SE, Derzon S, et al. Pathways to lung cancer diagnosis among individuals who did not receive lung cancer screening: A qualitative study. *BMC Prim Care*. 2023;24:203, <http://dx.doi.org/10.1186/s12875-023-02158-7>.
- Hessel NA, Barrett BW, Margolick JB, Plankey M, Hussain SK, Seaberg EC. Risk of smoking-related cancers among women and men living with and without HIV. *AIDS*. 2021;35:101–14, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000002717>.
- Moore Ude RG, Herring RP, Ismail M, Oda K, Bahjri K, Reis WP, et al. Why can't i stop smoking: Predictors of tobacco use and quit

- rates in the freedom from tobacco program. *Cureus*. 2023;15:e41649, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.41649>.
29. Álvarez Mavárez JD, Mirambeaux Villalona RM, Raboso Moreno B, Segrelles Calvo G, Cabrera César E, de Higes-Martínez EB. Questions and answers in tobacco smoking. *Open Respir Arch*. 2023;5:100230, <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100230>.
30. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *AIDS*. 2016;30:573–82, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000943>.