



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vicerectoría de Investigación y Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional General de División
“Manuel Ávila Camacho”.

“Respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada en pacientes de VIH con Sarcoma de Kaposi de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho”.

Tesis para obtener el Grado de
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Yoko Indira Cortés López.

Directores:

Dra María del Rayo Juárez Santiesteban.

Dr. Fernando Silva Bravo.

H. Puebla de Z. Julio 2020.





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2105.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 30 de enero de 2020

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA A DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA EN PACIENTES DE VIH CON SARCOMA DE KAPOSI DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "MANUEL ÁVILA CAMACHO**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-2105-007

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Francisco Morales Flores

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

Imprimir



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21058.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Miércoles, 29 de enero de 2020

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA A DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA EN PACIENTES DE VIH CON SARCOMA DE KAPOSI DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "MANUEL ÁVILA CAMACHO**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.



ATENTAMENTE

DR. JOSE PEDRO MARTINEZ ASENCION
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 30 de Julio del 2020

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dra María del Rayo Juárez Santi Esteban.
Dr. Fernando Silva Bravo.

DE LA TESIS TITULADA: Respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada en
pacientes de VIH con Sarcoma de Kaposi de la Unidad Médica
de Alta Especialidad "Manuel Ávila Camacho".

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Yoko Endiva Cortés López.


DE LA ESPECIALIDAD:
Medicina Interna.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R- 2020 -2105 -007

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Fernando Silva Bravo
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)
30-07-20
Dr. Fernando Silva Bravo
ONCOLOGO MEDICO
MAT. 99380963
IMSS C.E. PROF. 3240453

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

21/07/20.
Dra. María del Rayo Juárez Santi Esteban
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)
Alergología
Mat. 8784612
IMSS C.P. 1670269 C.E. 3223881



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 30 de Julio de 2020.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Yoko Indira Cortés López, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina Interna de fecha 2019 - 2021 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Medicina Interna manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada en pacientes de VIH con Sarcoma de Kaposi de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Manuel Ávila Camacho".

_____, el cual ha sido asesorado por el (los)

doctor

(es) María del Rayo Juárez Santiesteban y Fernando Silva Bravo.

en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Yoko Indira Cortés López

Nombre y firma

CONTENIDO

RESUMEN

1.- INTRODUCCIÓN.....	8
1.1-ANTECEDENTES GENERALES.....	13
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	37
2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
3. JUSTIFICACIÓN.....	44
4.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
Tipo de Estudio	
Pacientes	
Instrumentos	
Procedimientos	
Análisis estadístico	
5.-RESULTADOS.....	48
6.-DISCUSIÓN.....	77
7.-CONCLUSIONES.....	82
8.- BIBLIOGRAFIA.....	84
9.-ANEXOS.....	84

Agradecimientos:**Grupo de Expertos:**

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban. Pediatra y alergóloga.

Dr. Fernando Silva Bravo. Oncólogo Médico.

Instituciones

Instituto Mexicano del Seguro Social

Delegación Puebla

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”.

A los pacientes que aportaron información para la conclusión de este estudio.

Dedicatoria:

A la Divinidad, a mi familia, amigos y Stark que siempre me acompañan.

RESUMEN

TÍTULO: RESPUESTA A DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA EN PACIENTES CON VIH CON SARCOMA DE KAPOSI DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD “MANUEL ÁVILA CAMACHO.

Autores: Dra. Cortés López Yoko Indira*, Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo**, Dr. Silva Bravo Fernando.**

¹Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital de Especialidades General de División “Manuel Ávila Camacho”. IMSS –Puebla; Departamento de Medicina Interna.

*Correspondencia: ultras696@hotmail.com.

Introducción. La infección por VIH es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. Hay dos cepas o tipos principales de VIH: VIH-1 y VIH-2, siendo la tipo 1, la más frecuente y patógena. El VIH se dirige principalmente a las células T CD4 +, causando una pérdida progresiva de las mismas, con fracaso de el sistema inmune. Después de varios años de infección, surge una inmunodeficiencia profunda y los individuos pueden desarrollar una complicación infecciosa u oncológica característica, estas complicaciones definen el SIDA, dentro de las neoplasias las cuales son definitorias de SIDA, se encuentra el sarcoma de Kaposi (SK), causada por la infección del virus del herpes humano 8 (HHV-8) también conocido como VHSK, la asociación con pacientes infectados de VIH, fue descrita a mediados de los años 80’s, siendo observada con mayor frecuencia de hombres que tienen sexo con hombres, con el paso de los años se han descrito en otro tipo de poblaciones, teniendo de común denominador a pacientes con linfocitopenia de células T CD4 +. Previo a la introducción del TARV con incidencia hasta en el 30% o más de los pacientes con SIDA. El Objetivo de este estudio fue determinar la respuesta en pacientes con Sarcoma de Kaposi y VIH tratados con Doxorubicina Liposomal Pegilada, en la Unidad Médica de Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho”.

Material y Métodos. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, ambilectivo, retrospectivo, unicéntrico, homodémico, en el Hospital de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional Gral. De División “Manuel Ávila Camacho”, en los pacientes con diagnóstico de VIH con Sarcoma de Kaposi en tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada (DLP), mayores de 18 años, con afección cutánea o visceral, sin respuesta a tratamiento, evidencia de progresión rápida de la enfermedad, con una temporalidad de Enero de 2018 a Diciembre del 2019. Se eliminaron a los pacientes con Sarcoma de Kaposi (SK) epidémico no tratados con DLP, SK no asociado a VIH, expedientes de pacientes que no cumplan criterios de inclusión. Fueron 20 pacientes seleccionados inicialmente, de los cuales 2 fueron excluidos por no ser tratados con doxorubicina liposomal pegilada, entrando al estudio 18 pacientes quienes reunían los criterios de inclusión. Los datos se registraron en una hoja de recolección de datos de Excel Microsoft Office Professional Plus 2016 y se realizó una base de datos en Social Science Statistics, Se utilizó estadística descriptiva para las variables de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizó la media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos. Se utilizó Wilcoxon para comparación de variables y coeficiente de Pearson para correlación de variables. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados. La edad promedio que predominó entre los pacientes en este estudio fue de 35 años (55.5%). Predominio del género masculino (100%). El inicio de vida sexual en promedio en esta población fue de 19 años. El promedio de parejas sexuales fue de 11 en la población estudiada. El 100% de los pacientes practicó relaciones homosexuales, el 5.5% reportó relaciones bisexuales. El 100% de los pacientes practicó relaciones genital-oral/ Anal-Genital. El promedio de CD4 inicial en esta población fue de 128 mm^3 , y el control en 222 mm^3 . El 77.8% de pacientes tuvo un conteo celular de CD4 menor a 200 mm^3 asociado a mal pronóstico. La carga viral en promedio en estos pacientes inicialmente fue de 2482740.111 copias, el promedio del control fue de 2955.16 copias. El tiempo de uso en promedio del TARV al diagnóstico de SK fue de 2.2 años en el 50% de la población estudiada, en el otro 50% no se tuvo experiencia previa a TARV por debut de VIH + SK. Se

reportó abandono a TARV en el 5.5% de la población. Se reportó Síndrome de Reconstitución Inmune en 5.5% de la población. Se encontró en el 77.8% de los pacientes disminución de las lesiones cutáneas. En el 5.5% de la población se encontró actividad tumoral (pulmonar) desde el debut de sarcoma, el paciente reportó mejoría de sintomatología respiratoria, posterior a la terapia con doxorubicina liposomal pegilada. Se encontró en el 16.7% incremento de las lesiones todas a región cutánea, sólo un caso que corresponde al 5.5% se reportó con actividad linfática a nivel inguinal. Se encontró en el 5.5% de los pacientes estatisimo de las lesiones. Hay correlación positiva muy baja entre el recuento celular inicial CD4 y el número de ciclo en el cual hay respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada. No se registraron efectos adversos atribuibles a doxorubicina liposomal pegilada.

Conclusión. Se encontró en el 77.8% de los pacientes disminución de las lesiones cutáneas, en el 16.7% de los pacientes incremento de las lesiones todas a región cutánea, en el 5.5% de los pacientes se reportó con actividad linfática a nivel inguinal, en el 5.5% de los pacientes de los pacientes estatisimo de las lesiones. Se realizó un análisis de correlación entre el recuento celular inicial de los pacientes (CD4) y los números de ciclos en los cuales se documento respuesta al fármaco, encontrando una correlación positiva muy baja, traduciendo que a valores menores de CD4 iniciales, mayor número de ciclos de terapia. El inicio de TARV continua siendo el pilar de tratamiento para mejorar respuesta a Doxorubicina Liposomal en Sarcoma de Kaposi.

1.- INTRODUCCIÓN.

La infección por VIH es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo.

La mayor parte de la población infectada se concentra en el África subsahariana. Hay dos cepas o tipos principales de VIH: VIH-1 y VIH-2, siendo la tipo 1, la más frecuente y patógena. El VIH se dirige principalmente a las células T CD4 +, causando una pérdida progresiva de las mismas, con fracaso de el sistema inmune. Después de la transmisión, se adhiere a los tejidos de la mucosa y en pocos días se propaga a los órganos linfoides alcanzando su punto máximo alrededor del día 30, cuando los niveles de anticuerpos contra el VIH se vuelven detectables. Después de varios años de infección, surge una inmunodeficiencia profunda y los individuos desarrollan una complicación infecciosa u oncológica característica, estas complicaciones definen el SIDA, dentro de las neoplasias las cuales son definitorias de SIDA, se encuentra el sarcoma de Kaposi (SK), se trata de una neoplasia angioproliferativa, causada por la infección del virus del herpes humano 8 (HHV-8) también conocido como VHSK siendo los hombres homosexuales en quienes predominantemente se observa la enfermedad. A partir del surgimiento del uso de la terapia antirretroviral (TARV) para tratar la infección por VIH, se notó disminución en la incidencia de SK, mostrado gran efectividad para el control del VIH ya que suprime por completo o casi por completo la replicación del virus y mejora la función inmune disminuyendo en gran medida el riesgo de desarrollar SIDA.

A pesar de los avances en la medicina y los nuevos fármacos que se ofrecen dentro de las familias de TARV, no se ha logrado conseguir curación de esta infección, y si bien se ha notado que disminuye en gran cantidad la incidencia de SK, igualmente no se ha utilizado por sí sola como tratamiento para dicha entidad, siendo necesaria de acuerdo a la severidad del cuadro, muchas veces terapia sistémica, en la actualidad el tratamiento de primera línea es la Doxorubicina Liposomal Pegilada.

1.1-ANTECEDENTES GENERALES.

El virus de VIH es un lentivirus que pertenece a la familia de los retrovirus. Los retrovirus son virus de cadena sencilla de RNA con polaridad positiva y envueltos, que poseen una enzima, la transcriptasa reversa, que les permite convertir el RNA en DNA, para poder integrarlo al genoma de la célula del hospedero. La enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en nuestros tiempos se ha vuelto una pandemia generalizada dentro de la población adulta económicamente activa, el brote de esta enfermedad como pandemia fue documentada en los años 80's. Actualmente se sabe que el HIV es un retrovirus, que integra su material genético al genoma del huésped, por lo cual ha sido difícil la erradicación del mismo. Mundialmente la cepa que predomina es el tipo VIH-1. El principal receptor celular, son los CD4 expresados en la superficie de linfocitos T, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Los correceptores que pueden o no usar para entrar a estas células son CCR5 y CXCR4. Siendo llamados estos virus R5, X4, R5X4, respectivamente. Otro de los mecanismos conocidos de afectación es la fibrosis del tejido linfoide. La complejidad de este virus radica además en la capacidad de mutaciones extensas al momento de replicarse, las cuales pueden variar dentro del mismo huésped hasta en el 0.6 y 1% por año^{1,2}.

El mecanismo de transmisión se ha estudiado sobre todo en simios el cual tiene un comportamiento similar que en humanos, siendo la vía de contagio sexual, vertical, las principales. Una vez que se realiza el contagio, el virus inicia a infectar localmente y se propaga a ganglios linfáticos proximales y posteriormente distales, sobre todo las dos primeras semanas, las formas de transmisión mayormente susceptibles son las que involucran mucosas, por la expresión de CCR5 en las células T-CD4. Las manifestaciones iniciales del virus dependerán de la carga viral, y el recuento de células CD4, variando esta presentación de paciente a paciente, siendo algunos asintomáticos, mientras que en otros puede darse un síndrome mononucleósido like, consistiendo en fiebre, linfadenopatías generalizadas, mialgias, astenia, mal estado general, pérdida de peso. Los pacientes con alta carga viral, tienen mayor riesgo a

conllevar a SIDA. Una vez diagnosticado se clasifica al paciente de acuerdo al recuento celular de CD4, y/o presencia de enfermedad oportunista asociada, siendo de tipo infeccioso o neoplásico, estando el Sarcoma de Kaposi dentro de las enfermedades definitivas para SIDA. Las neoplasias asociadas se enumeran en la tabla 1, dentro de las cuales se encuentra el sarcoma de Kaposi (SK) la cual se trata de una neoplasia angioproliferativa, descrita inicialmente por Moritz Kaposi a fines del siglo XIX; causada por la infección del virus del herpes humano 8 (HHV-8) también conocido como VHSK, la asociación con pacientes infectados de VIH, fue descrita a mediados de los años 80's, con la epidemia del virus, siendo observada con mayor frecuencia de hombres que tienen sexo con hombres, con el paso de los años se han descrito en otro tipo de poblaciones, teniendo de común denominador a pacientes con linfocitopenia de células T CD4 +. Previo a la introducción del TARV con incidencia hasta en el 30% o más de los pacientes con SIDA. Después de la introducción de zidovudina y didanosina, la incidencia de estos tumores comenzó a disminuir, hasta en un 70% o más en los Estados Unidos en 1990, con una disminución continua después de 2000 sin embargo se han descrito casos en otros tipos de pacientes como individuos en inmunosupresión como: postrasplante de órganos, o en el contexto de enfermedades autoinmunes. El sarcoma de Kaposi actualmente es clasificado en cuatro tipos según las circunstancias clínicas en las que se desarrolla: clásico, endémico, iatrogénico y asociada al SIDA o epidémico^{1,2,3}.

Tabla 1. Principales tumores asociados a VIH					
Tipo de Cáncer	No. de casos/año en USA en pacientes con VIH	Síndrome de reconstitución inmune después de iniciar TARV en USA	Rol de la inmunosupresión de la infección por VIH	Agente etiológico	Otros factores causales.

DEFINITORIAS VIH					
Linfoma no Hodgkin (LNH)	1194	11.5	++ a ++++ por tipos diferentes	VEB	
SARCOMA DE KAPOSI	765	498.1	+++	VHDK	
Cáncer (Ca) de cérvix	106	3.2	+	VPH	Tabaco
NO DEFINITORIAS DE SIDA					
Ca de pulmón	376	2	+	¿?	Tabaquismo, infecciones respiratorias
Ca anal	313	19.1	+	VPH	
Linfoma Hodgkin (LH)	179	7.7	++	VEB	
Ca de cavidad oral y faríngeo	100	1.6	0 a + por diferentes tipos	VPH	Tabaco, alcohol
Hepatocarcinoma	117	3.2	0 a +	VHC, VHB	Alcohol, otras lesiones hepáticas
Ca vulvar	15	9.4	+	VPH	
Ca de pene	13	5.3	+	VPH	

Fuente: Yarchoan, R. and Uldrick, T. (2018). HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *New England Journal of Medicine*, 378(11), pp.1029-1041.

Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA (VIHKS).

El SK en pacientes con VIH se comporta como un foco múltiple, generalmente aparece en la piel, pero también puede involucrar órganos viscerales. Los casos que se han observado han sido la mayoría en pacientes jóvenes homosexuales,

en los años 80 se asoció con algunas otras enfermedades oportunistas como neumocistosis, de los cuales en al menos un tercio de ellos se desarrolló compromiso visceral, notando además comportamientos agresivos de la enfermedad, que conducían finalmente a disfunción orgánica y muerte.

Las antraciclinas son un grupo de antibiótico producidas por el hongo *Streptomyces*. Dentro de este grupo de fármacos encontramos disponibles la doxorubicina, epirrubicina, daunorrubicina, idarrubicina y doxorubicina liposomal pegilada. En el SK siendo la última el fármaco de primera línea para enfermedad progresiva o visceral, siendo segundas líneas la doxorubicina y daunorrubicina^{2,3,4}.

Epidemiología.

En nuestro país no hay estadísticas, acerca de la incidencia, o prevalencia del sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH. La prevalencia varía sustancialmente en diferentes poblaciones.

A nivel mundial el SK era una enfermedad rara antes de la epidemia de SIDA la incidencia reportada fue de 0.01 por 100,000 personas por año para el Reino Unido y 0.2 por 100,000 personas por año para los Estados Unidos de América (EUA).

Actualmente es el segundo tumor más común que surge en personas infectadas por el VIH en los EUA. Después del linfoma no Hodgkin, con una incidencia acumulada de aproximadamente el 2% en la era de TARV^{3,5}.

En los E.U.A fue 20,000 veces más frecuente en pacientes con SIDA que en la población general y 300 veces más frecuente en pacientes con SIDA que en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos. La incidencia fue 2-3 veces mayor en los hombres que en las mujeres a nivel mundial.

En América Latina se estiman 244 casos por 100,000 personas por año, Sudáfrica 280 por 100.000 personas año. A nivel mundial se observan tres patrones principales:

- a) Áreas endémicas de alto nivel que incluyen muchas partes de África.

b) Áreas endémicas de nivel intermedio con seroprevalencias entre 10 y 25%, como el área mediterránea.

c) Áreas no endémicas donde las seroprevalencias son inferiores al 10%: América del Norte, el norte de Europa y la mayor parte de Asia.

En las regiones con acceso a la terapia antirretroviral combinada (TARC), la incidencia asociada al SIDA ha disminuido hasta en un 80% desde su pico en la epidemia temprana del SIDA, debido al control mejorado de la viremia del VIH y al recuento conservado de células T CD4 + y la función inmune ^{3,6}. En USA, Europa y Australia la incidencia general de SK disminuyó de 15.2 por 1,000 personas por año en 1992 a 4.9 por 1,000 personas por año entre 1997 y 1999 ^{3,4,5,6}.

Factores de riesgo.

Los factores de riesgo que se han encontrado para esta entidad son variables, de acuerdo al tipo de SK del que se trate en general se han descrito los siguientes: Tipo de suministro de agua, nivel socioeconómico bajo, mayor número de parejas sexuales tanto en áreas endémicas como no endémicas, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (ETS): antecedentes de herpes simplex-1, besos profundos, prácticas sexuales atípicas: sexo oro-genital o el uso de saliva como lubricante para el sexo anal, omisión de uso de métodos de barrera, trasplante de órganos sólidos, incremento riesgo hasta 60 veces. Inmunosupresión inducida por el VIH o inmunodeficiencias hereditarias. Edad avanzada (sobre todo en las variedades de sarcoma clásico). Uso de fármacos inmunosupresores están implicados en el desarrollo del SK iatrogénico, como ciclosporina, azatioprina, glucocorticoides y Rituximab ^{3,4,5,6}.

Modos de transmisión.

Se han descrito diferentes modos de transmisión siendo la ruta principal el intercambio de saliva, también puede ser a través del contacto de otros fluidos corporales: semen, sangre y los productos sanguíneos, en menor concentración en comparación a la saliva. En áreas endémicas de alto nivel, se transmite

predominantemente durante la infancia por una ruta horizontal no sexual en lugar de la transmisión vertical ^{4,6}.

Etiología/ Fisiopatología.

En 1996, el virus del herpes 8 fue secuenciado e identificado como el agente infeccioso en SK. Se trata de un virus ADN lineal de doble cadena con una cápside icosaédrica, un recubrimiento (el espacio entre las envolturas y la nucleocápside que contiene proteínas y ARN) y una envoltura, tiene la capacidad de infectar varios tipos de células: endoteliales, células B, células epiteliales, células dendríticas, monocitos y los fibroblastos^{2,6}.

Para ingresar a las células endoteliales, se une a receptores de la superficie de la célula huésped: integrinas ($\alpha 3\beta 1$, $\alpha V\beta 5$ y $\alpha V\beta 3$), el transportador de cistina-glutamato xCT, el heparán sulfato y el receptor de tirosina proteína quinasa EPHA2. Induciendo una cascada de transducción de señales, que produce cambios celulares que permiten que el virus ingrese a la célula y transite dentro del citoplasma ^{5,6}.

Las glicoproteínas en la envoltura viral interactúan con los receptores de entrada celular específicos del tipo celular. La entrada viral da como resultado el suministro de la cápside del virión al citoplasma, seguido de su recubrimiento y el suministro del genoma de VHS al núcleo. En el núcleo, el genoma se circulariza, quedando como un episoma. El virus luego entra en latencia o sufre episodios esporádicos de reactivación lítica durante el ciclo de vida del virus. A continuación, se describen las fases que se han encontrado por las cuales pasa el virus ^{5,6}.

Estado latente.

Este virus tiene la capacidad establecer la latencia en las células B humanas y las células endoteliales. El genoma VHSK latente forma un episoma, unido al cromosoma del huésped para que el genoma viral se replique con el genoma del huésped durante la división celular normal ^{5,6}.

Los productos proteicos de otros genes latentes apoyan la supervivencia de la célula infectada. Enlistamos cada uno de estos productos proteicos explicando la función de cada uno ^{5,6}.

- Los ARNm virales ayudan a mantener viva la célula infectada, inhibiendo la apoptosis y el virus latente.
- VHSK mir-K12-10^a: transforma in vitro en células NIH 3T3 y está contenida dentro del marco de lectura abierto de kaposina.

Otros RNAmi promueven la reprogramación de células endoteliales:

- miS-K12-3 induce la migración e invasión de células endoteliales mediante la activación de la proteína quinasa B (AKT).
- miRK9 dirige a la transcripción de la proteína de cambio lítico principal activador de replicación y transcripción para prevenir la reactivación por latencia.

El ciclo lítico.

El VHS sufre una reactivación lítica espontánea de forma esporádica durante toda la vida del huésped, en la cual los genes virales se expresan en un orden temporal, permite la replicación del genoma viral y la producción de progenie viral infecciosa, contribuyendo a la tumorigénesis.

Los genes inmediatos tempranos (IE) se expresan primero, los productos proteicos controlan la transcripción y la proteína lítica clave. Los genes tardíos tempranos (DE) y los genes tardíos se expresan después de los genes IE, codifican proteínas que controlan la replicación del ADN viral, a través de un mecanismo de círculo rodante y produce genomas lineales que se empaquetan en cápsides.

La fase lítica tardía resulta en la expresión de todas las proteínas estructurales virales y en la producción del virus infeccioso.

Algunas proteínas líticas pueden actuar de forma paracrina para estimular el crecimiento tumoral.

El VHSK vIL-6, y el receptor acoplado a la proteína G VHSK puede inducir constitutivamente la señalización celular que conduce a la expresión de pro factores inflamatorios y angiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) ^{5,6}.

Modulación de vías de señalización del huésped.

El VHSK codifica proteínas que modulan rutas de señalización de la célula huésped, que permiten la supervivencia de las células infectadas por el virus, varias de estas proteínas virales se expresan, o son altamente inducidas solo durante la replicación lítica, su expresión conduce a la producción de citocinas secretadas y factores de crecimiento que pueden influir en las células vecinas para inducir angiogénesis e inflamación.

1. Ruta de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) -AKT-mTOR,
2. Ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)
3. Ruta NF- κ B ^{5,6}.

VHSK y el sistema inmune.

El VHSK establece un delicado equilibrio entre activar y suprimir la respuesta inmune para establecer una infección latente que dura toda la vida del huésped infectado ^{5,6}.

Respuestas humoral:

Las líneas celulares PEL fueron positivas para inmunofluorescencia, con la tinción nuclear LANA. Sobre todo en la fase de replicación lítica, se tiñe fuertemente el citoplasma consistentes con el reconocimiento de los antígenos líticos.

Se ha demostrado a partir de ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) anticuerpos contra una serie de proteínas virales recombinantes. Entre las proteínas VHSK latentes, LANA parece ser más inmunogénica, y entre las proteínas líticas, K8.1 se ha utilizado en la mayoría de los ensayos

serológicos. Los anticuerpos contra todas las proteínas de VHSK: ORF38, ORF61, ORF59 y K5 produjeron respuestas detectables en individuos con enfermedades asociadas con VHSK^{5,6}.

Respuesta celular

Existen respuestas variables de las células CD4 y CD8 a una amplia variedad de antígenos virales, por falta inmunodominancia compartida entre los individuos^{5,6}.

Respuesta inmune antiviral.

Después de la entrada o reactivación viral, el huésped monta una respuesta inmune a través de receptores inmunes innatos, este virus persiste durante toda la vida en el huésped infectado al codificar proteínas líticas y latentes que inhiben la inmunidad innata y adaptativa del huésped. Los receptores inmunes involucrados son: Receptores Toll-like (TLR) son la primera línea de defensa contra el virus; Receptores tipo retinoico inducible por el ácido I proteína (RIG-I) (RLR); Unión de receptores ricos en leucina o receptores similares a Nod (NLR) y nucleótidos; Receptores similares a AIM2 (ALR; Estimulador cíclico GMP-AMP sintasa (cGAS); Estimulador de la proteína de los genes de interferón (STING).

El VHSK activa TLR3, TLR4, TLR9 dependiente del tipo de célula, y a las proteínas NLR NOD, LRR y el dominio de pirina (NLRP1) y NLRP3, tras infección primaria. La activación de TLR generalmente conduce a la inducción de interferón tipo I, que se considera antiviral. AIM2 IFI16 induce la activación del inflamosoma tras la infección por KSHV, y VHSK activa la vía cGAS-STING durante la infección primaria y la reactivación. La activación de los inflamasomas dependientes de NLR produce citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18^{5,6}.

Mecanismo de evasión de la respuesta inmune

Se han descrito diferentes mecanismos de evasión de la respuesta inmune, en las cuales participan diferentes proteínas del virus, interleucinas, explicamos la función puntual que ejerce cada uno. VHSK K3 y K5 : codifican el modulador del reconocimiento inmune 1 (MIR1) y MIR2. MIR 1 y MIR 2 inhiben la presentación

de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I evitando que el sistema inmune detecte células infectadas por VHSV. MIR1 regula a la baja los cuatro alelos de genes o alotipos: HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-E), MIR2 regula: HLA-A y HLA-B.

Los homólogos de factores reguladores de interferón (IRF), IRF virales (vIRF): son proteínas líticas que inhiben los interferones tipo I. El genoma de VHSV codifica cuatro vIRF: vIRF1, vIRF2, vIRF3 y vIRF4. vIRF1 une IRF1 celular e IRF3 para evitar que transactiven los promotores de los genes de interferón y une STING para inhibir la señalización de cGAS-STING y la inducción de IFN β . VHSV ORF52. vIRF2 deteriora la inducción de la expresión del gen de interferón al unir IRF1 e IRF3 para inhibir la transcripción celular mediada por IRF1 e IRF3. vIRF3 se une a IRF3 e IRF7 y les impide transactivar los promotores de IFN α 4 e IFN α 6, amortigua la activación mediada por IFN γ del promotor GAS. vIRF1 y vGPCR regulan negativamente la expresión de TLR4. RTA inhibe la activación de NF- κ B dependiente de TLR2; puede inducir la ubiquitilación y degradación de IRF7. La expresión de KSHV vIRF1 y vIRF2 redujo el nivel de IFN β , tanto a nivel de ARNm como de proteína, después de la activación de TLR3. ORF45 deteriora la fosforilación de IRF7. vIL-6 VHSV puede activarse directamente por IFN α para bloquear la inducción de interferón. RLR y NLR, KSHV ORF64 desubiquitinan RIG-I para prevenir la inducción de interferón. KSHV ORF63 inhibe los inflammasomas NLR, NLRP1 y NLRP3.

VHSV codifica tres ligandos de quimioquinas CC: vCCL-1 codificado por ORFK6, puede regular negativamente la inflamación. vCCL2 codificado por ORFK4, interactúa con los receptores de quimiocinas CC (CCR) del huésped: CCR1, CCR2, CCR5, receptor 1 de quimiocinas CXC (CXCR1), CXCR2 y CXCR4, para inhibir la señalización de ellos. También inhibe la migración de células T CD8 y dificulta el rechazo mediado por linfocitos T citotóxicos de aloinjertos corneales y cardíacos. vCCL1 y vCCL2 Promueven la supervivencia de las células endoteliales y la replicación del virus ^{5,6}.

Mecanismo de acción de las antraciclinas

Las antraciclinas son sustancias coloreadas producidas por el hongo *Streptomyces*. Se encuentran disponibles para uso clínico: doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina, idarrubicina y doxorubicina liposomal pegilada.

Mecanismo de acción múltiple:

La molécula de antraciclina se intercala entre las bases del ADN y produce alteraciones de la replicación y la transcripción proteica. Además provocan una inhibición de la topoisomerasa tipo II, enzima que mantiene la estructura terciaria del ADN, lo que da lugar a la rotura del ADN y la alteración de los procesos de reparación (muerte celular). Finalmente, producen una alteración de la membrana celular uniéndose a proteínas específicas, como la cardiolipina, que dan lugar a la producción de radicales libres, causantes de la cardiotoxicidad de estos compuestos. Las antraciclinas se distribuyen por todo el organismo pero no pasan al sistema nervioso central. La mayor parte del metabolismo es hepático, La toxicidad limitante de dosis es la cardíaca, que puede ser aguda o crónica. La aguda es independiente de la dosis administrada y se presenta con la primera dosis en horas o días. En cambio, la toxicidad cardíaca crónica depende de la dosis total acumulada ^{1,5,6}.

Doxorrubicina.

La doxorubicina o adriamicina es el antibiótico antracíclico más utilizado. Los efectos tóxicos principales son: mielosupresión, alopecia, náuseas, vómitos y miocardiopatía relacionada con la dosis. También es vesicante y puede causar ulceración cutánea grave con la extravasación. La dosis máxima recomendada (550 mg/m²).

Las adriamicinas liposomales se han introducido recientemente en la práctica clínica. Su menor volumen de distribución y sus menores concentraciones plasmáticas estacionarias favorecen la administración de dosis más pequeñas con vida media más larga y mejor perfil de seguridad. Se han utilizado con éxito en el sarcoma de Kaposi y en el cáncer de ovario y mama ^{1,5,6}.

Cuadro clínico

No tiene un patrón preferencial de localización. La enfermedad puede comenzar en cualquier área de la piel, pero también puede aparecer en las mucosas orales, genitales u oculares. La progresión de la enfermedad es muy variable: los tumores pueden permanecer sin cambios durante meses o años, o pueden crecer rápidamente en unas pocas semanas y diseminarse ^{3,7}.

Sarcoma de Kaposi cutáneo

Es más común y es la presentación inicial habitual, la localización por lo regular inicia en extremidades inferiores, la cara (nariz), la mucosa oral y los genitales. Las lesiones se manifiesta de diferente forma, siendo predominantes de tipo elípticas, con variedad de coloración de acuerdo a vascularización. (rosa, rojo, púrpura y marrón). Se encuentran distribuidas de forma lineal a lo largo de las líneas de tensión de la piel; simétricas.

Entre otras características con las que pueden cursar se encuentran que sean indoloras, no pruriginosas y no producen necrosis de la piel suprayacente ni de las estructuras subyacentes ^{3,7}.

Se pueden acompañar de linfedema, el cual es desproporcionado en relación con la extensión de la enfermedad, situado en cara, los genitales y las extremidades inferiores. Algunas lesiones pueden persistir de por vida. Se observan como hiperpigmentaciones a menudo de color marrón grisáceo a marrón claro, son el resultado de depósitos de hemosiderina y / o melanina, que son causadas por una mayor estimulación de los melanocitos debido a la inflamación ⁸.

Enfermedad visceral

Este tipo de afectación se considera severa, los órganos afectados son: ganglios linfáticos, pulmones, el hígado, el páncreas, el corazón, los testículos, la médula ósea, los huesos y el músculo esquelético.

Por lo regular la mayor afectación se encuentra en: cavidad oral, el tracto gastrointestinal y el sistema respiratorio. De acuerdo a las revisiones en la literatura, es imprescindible la sospecha cínica de invasión visceral una vez se manifiesten las lesiones en cavidad oral, aunque en muchos de los casos estos muchos de los

pacientes pueden cursar asintomáticos o con lesiones no visibles. Sin embargo, el cuadro clínico es variable, y muchos se encuentran expuestos a cuadros clínicos agresivos y mortales como sangrado de tubo digestivo ^{3,7,8}.

Cavidad bucal

Es el sitio inicial en aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes, la localización habitual es intraoral. Puede traumatizarse fácilmente durante la masticación, produciendo dolor, sangrado, ulceración o infección secundaria. Si las lesiones están avanzadas, pueden interferir con la nutrición y el habla. La presencia o ausencia de síntomas de las lesiones orales es a menudo un factor importante en las decisiones de tratamiento ^{3,8}.

Tracto gastrointestinal

Puede ocurrir en ausencia de enfermedad cutánea. Pueden ser asintomáticas o causar pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos, sangrado gastrointestinal superior o inferior, malabsorción, obstrucción intestinal y / o diarrea. El sitio comúnmente afectado es el colon⁸.

La evaluación endoscópica solo está indicada cuando las pruebas médicas de causas infecciosas (cultivo de heces, microscopía, análisis de toxina de *Clostridium difficile* y hemocultivo) no revelan una etiología o el tratamiento para un diagnóstico establecido falla⁹. El endoscopista reconoce fácilmente las lesiones gastrointestinales del SK, son nódulos hemorrágicos que pueden ser aislados o confluentes y pueden ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal ^{3,8}.

En un estudio realizado por Nagata et al. destacaron factores clínicos que predicen un diagnóstico endoscópico de SK-GI en ausencia de lesiones cutáneas. Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres ^{8,9}.

- Recuento bajo de CD4 (<100 células / ml)
- Alta carga viral de ARN del VIH

- Ningún tratamiento con TARV

Es una indicación de quimioterapia sistémica adicional y el tratamiento de primera línea es con doxorubicina liposomal intravenosa. El diagnóstico precoz y el inicio de TARGA y quimioterapia sistémica mejoran la tasa de supervivencia general a 5 años en aproximadamente 90%, de acuerdo a observaciones de Bower M y cols ^{9,10}.

Sistema respiratorio

Dificultad para respirar, fiebre, tos, hemoptisis o dolor en el pecho, o la afectación pulmonar puede ser un hallazgo asintomático observado por primera vez en la radiografía de tórax. Los hallazgos radiográficos son variables, con infiltrados nodulares, intersticiales y / o alveolares, derrame pleural, adenopatía hiliar y / o mediastínica, o un nódulo aislado.

A la visualización directa en la broncoscopia las lesiones suelen ser ligeramente sobre elevadas con un aspecto rojo cereza ^{3,7,10}.

Evaluación

Dentro de la valoración inicial de los pacientes es imprescindible realizar adecuadamente las siguientes evaluaciones para obtener diagnósticos oportunos.

1. Examen físico:

Paladar examen rectal con evaluación de sangre oculta en heces.

2. La evaluación de la enfermedad visceral:

Pacientes con síntomas, adenopatías, sangre oculta en las heces o anemia por deficiencia de hierro inexplicable.

3. Los pacientes con síntomas respiratorios:

Solicitar imágenes de tórax y broncoscopia.

4. Los pacientes con adenopatías o síntomas B:

Tomografía computarizada del cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis para evaluar los trastornos linfoproliferativos asociados al KSHV concurrentes ^{3,11,12}.

Diagnóstico:

Se puede realizar diagnóstico presuntivo: basado en la apariencia característica de las lesiones, sobre todo en lugares en donde los recursos son limitados como en África, donde el SK es más común, y la visualización clínica macroscópica es a menudo el único medio disponible para diagnosticar el SK. En dicho país (África Oriental) realizaron un estudio de evaluando el diagnóstico visual solo tuvo un valor predictivo positivo del 80% para SK.

En el caso de sospecha de progresión visceral se encuentran indicados estudios de visualización directa de imagen: broncoscopia, endoscopia.

El Gold estándar continúa siendo el diagnóstico histológico a través de la biopsia. Esta se puede hacer usando tinción convencional con hematoxilina y eosina (H&E) sola para evaluar varias características básicas de SK, en todos los casos de la enfermedad.

Son sobre todo tres características histológicas: Angiogénesis, inflamación y proliferación. Las lesiones generalmente muestran dos anomalías principales:

- Espirales de células en forma de huso con infiltración leucocítica.
- Neovascularización con proliferación aberrante de pequeños vasos que carecen de una membrana basal y muestran un comportamiento permeable con microhemorragias y deposición de hemosiderina.

Si no se para la progresión de la enfermedad, evoluciona de parches a placas y luego a una forma nodular.

Otros estudios diagnósticos son :

- PCR 8 HHV-8
- Tinción inmunohistoquímica: De la cual encontraremos al antígeno nuclear asociado a la latencia HHV-8 LANA-1 dentro de las células del huso, lo que confirma el diagnóstico. No hay consenso aún para determinar anticuerpos contra VHSK. Por lo cual no se considera aún método diagnóstico ^{3,10,12,13}.

Diagnóstico diferencial

Dentro de las entidades para diagnóstico diferencial, se encuentran las siguientes: Púrpura, hematomas, angiomas, dermatofibromas o nevos, angiomatosis bacilar, siendo esta última imprescindible diferenciar para dar tratamiento específico, aunque hay casos de coexistencia de ambas simultáneamente en el mismo paciente^{3,10,13}.

Estatificación:

Basada en el Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA (ACTG) del Instituto Nacional de Salud⁵. Este sistema de estadificación ACTG ya no es válido como herramienta de pronóstico para pacientes con SK porque los grados resultantes generalmente son buenos en pacientes tratados con TARV, es usado ya que no existe un sistema de estadificación ampliamente aceptado^{9, 10,13}.

El más reciente sistema de estadificación de tumores, ganglios, metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para sarcomas de partes blandas de la extremidad y el tronco excluye específicamente el KS clásico y el relacionado con el SIDA. En la tabla 2 se expone la clasificación aceptada desde 1989 para clasificar a la enfermedad¹⁷.

Tabla 2 Estadificación por etapas para el SK relacionado a SIDA.

Tabla 2	Riesgo bueno	Riesgo bajo
Tumor. T.	T0: Confinado a piel y/o nodulos linfáticos y/o enfermedad oral mínima (SK no nodular confinado a paladar)	T1: edema o ulceración asociada a tumor SK oral extenso SK gastrointestinal SK en otras vísceras no nodales.
Sistema inmune. I.	I0: recuento de células CD4 > 200 / μ L	I1: recuento de células CD4 < 200 / μ L
Enfermedad sistémica S.	S0: Sin historial de Infección oportunista o aftas [¶] Sin síntomas "B" ^Δ Estado de rendimiento de Karnofsky > 70	S1: Historia de Infecciones oportunistas y / o aftas Síntomas "B" presentes Estado de rendimiento de Karnofsky < 70 Otras enfermedades relacionadas con el VIH (p. Ej., Enfermedad neurológica, linfoma).

Fuente: Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. J Clin Oncol 1989; 7:1201.

Tratamiento:

En la mayoría de los casos de pacientes con SK asociado a VIH que inician TARV, las lesiones se estabilizan con la disminución de la viremia plasmática del VIH y la reconstitución inmune o incluso se resuelven por completo sin ningún tratamiento específico. Debe tratarse aquellos pacientes con evidencia de enfermedad avanzada o de progresión rápida, especialmente en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune, combinando el TARV con quimioterapias citotóxicas.

De acuerdo a las condiciones ya expuestas los pacientes el tratamiento se clasifica en dos formas de acuerdo a severidad de la enfermedad local y sistémica
7,10,11,14,15

Local

Útiles para la disminución de las lesiones de SK voluminosos sintomáticos, no impiden el desarrollo de nuevas lesiones en zonas no tratadas. La quimioterapia intralesional induce la regresión de los tumores inyectados y se prefiere para lesiones pequeñas. El fármaco usado de elección es la Vinblastina de 0.2 a 0.3 mg / ml con un volumen de 0.1 ml por 0.5 cm² de lesión. Las dificultades del tratamiento son las inyecciones múltiples para lesiones más grandes. A menudo es necesaria una segunda serie de inyecciones tres o cuatro semanas después
7,10,11,14,15

Otros tratamientos locales son la radioterapia, el uso de alitretinoína tópica y cirugía. Comentamos brevemente algunas generalidades de cada una.

Radioterapia

No hay consenso sobre el lugar de la RT en el arsenal terapéutico. Se utiliza para enfermedad sintomática que es demasiado extensa para ser tratada con quimioterapia intralesional pero no lo suficientemente como para requerir terapia sistémica. Existe una marcada variación en las dosis de RT totales. Uno de los regímenes más comúnmente recetados es 30 Gy en 15 fracciones diarias de 2 Gy¹⁶.

Alitretinoína tópica:

Ácido 9-cis retinoico gel tópico para tratar las lesiones cutáneas del SK. Las dificultades que presenta el tratamiento es que puede causar inflamación y provocar cambios de pigmentación en pacientes de piel oscura ^{7,10,11,14,15}.

- **Cirugía** : Se valora en caso en donde hay una única lesión sintomática, la escisión sola puede proporcionar un control local sostenido del tumor, pero comúnmente se desarrollan nuevas lesiones en otros sitios conocido como fenómeno de Koebner. Por lo cual no es el tratamiento de elección en lesiones múltiples, por recurrencias locales y regionales¹⁰.

Lgrado de nódulos individuales más aplicación tópica de peróxido de hidrógeno es un método seguro, efectivo y simple para el control de lesiones.

Crioterapia y terapia con láser : control local de pequeñas lesiones KS clásicas, el efecto es principalmente cosmético ¹⁰.

Sistémico

La Indicación médica que avala el inicio de este tipo de tratamiento es el SK avanzado, definido como:

- Compromiso generalizado de la piel (> 25 lesiones en piel)
- Evidencia de progresión rápida de la enfermedad
- SK cutáneo extenso que no responde al tratamiento local
- Edema extenso
- Afectación visceral sintomática
- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)
- Progresión de KS en tx con TARV ^{7, 10,11,14,15}.

Los esquemas de fármacos sistémicos comúnmente utilizados son los siguientes :

Doxorrubicina liposomal pegilada, Doxorrubicina liposomal o daunorrubicina liposomal

Se consideran el tratamiento de primera línea para el SK, en los cuales se ha documentado enfermedad que ha progresado, o enfermedad visceral o linfedema. En este contexto se tiene experiencia con el uso de dos tipos de doxorrubicina ^{9,10}.

Doxorrubicina Liposomal Pegilada.

Se han probado dosis a 20 mg/m² por superficie cuadrada cada 2 o 3 semanas, con 6^a 8 ciclos, documentando adecuada respuesta hasta en el 85% de casos de pacientes.

Doxorrubicina liposomal.

Ésta se ha asociado a mayor número de efectos adversos, con resultados respecto a mejoría clínica incierto. Las antraciclinas pegiladas tienen una vida media plasmática más larga que las formulaciones no liposomales. Las formulaciones liposomales tienen menos toxicidad en los órganos no objetivo que las antraciclinas convencionales y logran mayores concentraciones de fármaco en las lesiones pueden reducir los tumores, disminuir el edema y hacer que el color de las lesiones se desvanezca. Las tasas de respuesta varían del 30 al 60 por ciento. Por lo general, se requieren 6-8 ciclos para lograr una buena respuesta clínica. Los efectos secundarios de estos productos liposomales: la alopecia y las neuropatías son inusuales con estas preparaciones, en contraste con el perfil de efectos secundarios de los regímenes convencionales de quimioterapia combinada.

La disminución de la cardiotoxicidad con las antraciclinas liposomales permite la administración de dosis acumuladas más altas de antraciclina, alargando la duración durante la cual estos agentes pueden usarse ^{14,15}.

Otros fármacos usados como segunda línea son los siguientes.

✓ **Taxanos :**

Paclitaxel: Es un agente estabilizador de microtúbulos con propiedades antiangiogénicas, tratamiento de segunda línea para KS y puede ser un tratamiento de primera línea alternativo, aunque generalmente es menos tolerado que la doxorubicina liposomal. Requiere premedicación con glucocorticoides. dexametasona generalmente se reduce a 10 mg por vía oral 12 y 6 horas antes de la quimioterapia. Se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450, al igual que muchos de los medicamentos antirretrovirales. Los efectos adversos son: neuropatías, citopenias y alopecia.

✓ **Esteroides :** Inducción de SK y exacerbación del SK preexistente en personas infectadas por el VIH, así como en pacientes que no tienen SIDA que reciben corticosteroides para trasplante de órganos, trastornos autoinmunes o enfermedades linfoproliferativas En pacientes tratados con esteroides, las lesiones de KS pueden retroceder al reducir o retirar los esteroides.

✓ Se han estudiado otros agentes de forma más limitada en pacientes con SK relacionado con el SIDA, y estos pueden tener utilidad como terapia de segunda línea: Vinorelbina SK relacionado con el SIDA que no han logrado otros tratamientos, (30 mg / m² cada dos semanas). El Etopósido oral tiene actividad en el SK relacionado con el SIDA en dosis fraccionadas (20 mg / m² cada ocho horas durante 7 de 21 días) o como una dosis diaria de 50 mg para 7 de cada 21 días. Interferón alfa (IFNa): Modificador de la respuesta biológica respuesta en aquellos con enfermedad limitada a la piel e inmunosupresión relativamente moderada 3,14,15 .

Enfoques experimentales :

Objetivos incluyen la angiogénesis, las hormonas sexuales, la vitamina D y sus análogos, y la diferenciación celular.

❖ Imatinib:

Inhibe factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y los receptores c-kit.

❖ Inhibidores de la vía mTOR:

Rapamicina y el temsirolimus son inhibidores del objetivo mecanístico de la vía de la rapamicina (mTOR)

- Bevacizumab :

Anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular como VEGF-A contribuye a la patogénesis de SK ¹⁰.

- Agentes diversos: inhibidores de la angiogénesis fumagilina y talidomida , el agente inductor de la diferenciación ácido 9-cis retinoico, el inhibidor de la metaloproteinasas de matriz COL-3, interleucina-12, inyección intralesional de gonadotropina coriónica humana ^{3,7,14,15}.

Terapia anti-HHV-8 ¿USO DEL VALGANCICLOVIR?

Reduce significativamente la replicación del HHV-8, sin embargo, no hay datos sobre su eficacia clínica en el KS relacionado con el SIDA publicados hasta la fecha. Como el HHV-8 está involucrado en los primeros pasos de la patogénesis del KS, es cuestionable si el valganciclovir tiene algún efecto sobre las lesiones manifiestas ^{12,16}.

Complicaciones.

Asociadas al Virus Herpes 8

SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS

Síndrome que se caracteriza por una grave desregulación inflamatoria de las citocinas atribuida a la activación lítica del HHV-8 / KSHV. Cursa con síntomas inflamatorios severos, una respuesta clínica deficiente al tratamiento y una alta mortalidad.

Criterios diagnóstico propuestos (requieren que se cumplan todas las condiciones siguientes).

a) Al menos dos síntomas, anormalidades de laboratorio o radiográficas incluyen: Fiebre, fatiga, edema, caquexia, síntomas respiratorios, trastornos gastrointestinales, artralgia y mialgia, estado mental alterado, neuropatía,

citopenia, hipoalbuminemia, hiponatremia, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y derrames de las cavidades corporales.

b) Evidencia de inflamación sistémica

PCR elevada

c) Carga viral de KSHV elevada en células mononucleares de sangre periférica

d) Exclusión de la enfermedad de Castleman multicéntrica^{14,16,17}.

Asociadas al tratamiento

Efectos adversos antraciclinas

La principal preocupación con respecto al uso a largo plazo de doxorubicina es la toxicidad cardíaca dependiente de la dosis.

Según un índice combinado de signos, síntomas y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se estima que se produce toxicidad cardíaca en 3 a 20% de los pacientes que reciben dosis acumuladas de doxorubicina de 300 a 500 mg / m².

El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) aumenta con las dosis acumuladas de doxorubicina > 400 mg / m². En el caso específico de la doxorubicina pegilada no se recomienda una dosis acumulativa total > 500 mg / m² debido al riesgo de desarrollar ICC, en la tabla 3 exponemos los grados de alteración histológica asociado a efectos adversos del fármaco^{14,16,18}.

Tabla 3 Grados toxicidad histológico, inducida por antraciclina según el sistema de puntuación de Billingham.

Grado	Histología
0	Miocardio normal
0.5	No es completamente normal pero no hay evidencia de daño específico por antraciclina
1	Miocitos aislados afectados y / o pérdida miofibrilar temprana; daño a <5% de todas las celdas
1.5	Cambios similares a los del grado 1 excepto que el daño involucra del 6 al 15% de todas las celdas
2	Grupos de miocitos afectados por pérdida microfibrilar y / o vacuolización, con daño del 16 al 25% de todas las células
2.5	Muchos miocitos (26–35% de todas las células) afectados por vacuolización y / o pérdida miofibrilar
3	Daño miocito severo y difuso (> 35% de todas las células)

Fuente: Ishihara, A., Hatakeyama, S., Suzuki, J. *et al.* Histological evidence for the cardiac safety of high-dose pegylated liposomal doxorubicin in a patient with HIV-associated Kaposi sarcoma: a case report and literature review. *BMC Infect Dis* **19**, 848 (2019)

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Se han realizado diferentes ensayos controlados para definir cual es la mejor opción terapéutica, Gill et. Alabama (1996), realizaron un ensayo Clínico controlado, aleatorizado en la cual compararon Doxorubicina liposomal 40 mg/m² IV cada 2 semanas vs Doxorubicina 20 mg/m² más Bleomicina (10 UI/m²) y vincristina (1 mg cada 14 días), durante 6 ciclos, siendo no significativo la diferencia entre ambas terapias, con una tasa de respuesta de 28 y 25% respectivamente, sin embargo este ensayo sirvió como antecedente ya que a partir del mismo se emitió la recomendación de una dosis acumulada tope de doxorubicina a 550 mg/m², por asociación a mayor cardiotoxicidad en dosis acumuladas, así mismo se observó que el uso de doxorubicina liposomal conllevaba a menor número de efectos adversos¹⁹. Northfelt et. Alabama en 1998 compararon la duración del tratamiento, propusieron dos esquemas, el primero con Doxorubicina liposomal pegilada 20 mg/m² IV cada 2 semanas durante 6 ciclos vs Doxorubicina 20 mg/m² más Bleomicina (10 UI/m²) y vincristina (1 mg cada 14 días), con tasa de respuesta 46% contra el 25% (p< 0.001) respectivamente, asociando entre mayor número de fármacos usados, y doxorubicina pura a mayor número de efectos adversos, como mielosupresión²⁰. Posteriormente Stewart y col. Alabama en 1998 compararon el uso de doxorubicina liposomal pegilada, 20 mg/m² IV cada 3 semanas durante 6 ciclos contra bleomicina (15 UI/m²) y vincristina (2 mg) con respuesta del 59% frente a 23% sin embargo con similares resultados al mantener la respuesta²¹. Con estos estudios, se definió a la doxorubicina como el fármaco de primera línea para el tratamiento de la enfermedad, estudios posteriores han tratado de realizar el ajuste de dosis y definir temporalidad como Cooley et. Alabama 2007 quienes compararon dos esquemas diferentes de doxorubicina liposomal pegilada el primero a dosis de 20 mg/m² IV contra 40 mg/m² IV cada 2 semanas con respuesta del 55% frente a 32%, sin diferencia al mantenimiento de la misma²². Fue hasta Cianfrocca et. Alabama. 2010 que se comparó a la Doxorubicina liposomal pegilada 20 mg/ m² IV cada 3 semanas contra paclitaxel 100 mg/ m² IV cada 2 semanas, considerado actualmente como fármaco de segunda línea,

obteniendo 46% frente a 56% en respuesta, sin embargo en este estudio entran otras variables a considerar como en el primer grupo en donde existía mayor número de personas con recuento de CD4 menor a 15, así mismo el inicio de TARV, asociándose al segundo fármaco mayor número de efectos adversos por lo cual no es considerado primera línea. Con el inicio de la terapia antirretroviral, y la respuesta que presentaba los pacientes al inicio de la misma respecto al uso únicamente de la terapia sistémica aislada con doxorubicina ²³, Mosam et. Alabama (2012) compararon el uso de TARV solo contra TARV y quimioterapia Doxorubicina 20 mg/m² Bleomicina (10 UI/m²) y vincristina (1 mg cada 14 días), o etopósido oral 50-100 mg durante 1-21 días de un ciclo de 28 días encontrando respuesta clínica del 39% frente a 66% (p= 0,005) con supervivencia libre de progresión a 1 año 31% vs 56%, con razón de riesgo= 0.52 (0.31-0.93). Sin embargo se encontró hasta en el 21% de pacientes con síndrome de reconstitución inmune ²⁴.

Objetivo General. Determinar la respuesta en pacientes con Sarcoma de Kaposi y VIH tratados con doxorubicina liposomal pegilada, en la Unidad Médica de Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho”.

Tabla 4: Antecedentes específicos.

Estudio	Diseño del estudio	Pacientes	Recuento de CD4	Terapia preclínica sistémica con SK	Pacientes con TAR V	Tasa de respuestas (CR+PR)	Diferencia de los resultados a largo plazo	Consideraciones sobre los efectos secundarios
¹⁹ Gill et. Alabama (1996)	Ensayo controlado aleatorizado (ECA) Doxorrubicina liposomal 40 mg/m ² IV cada 2 semanas vs Doxorrubicina 20 mg/m ² Bleomicina (10 UI/m ² y vincristina (1 mg cada 14 días), durante 6 ciclos	116 vs 111	29	0%	0%	25% frente a 28%. No significativo	No hay diferencia significativa en la duración de la respuesta o el sistema operativo	Menor Cardiotoxicidad con antraciclinas liposomal incluso a dosis altas, FDA emite advertencia de limitar dosis a 550 mg/m ² de por vida, Controlar la función cardíaca en caso de requerirse terapia adicional

²⁰	Northfelt et. Alabama. (1998)	ECA Doxorrubicina liposomal pegilada 20 mg/m2 IV cada 2 semanas durante 6 ciclos vs Doxorrubicina 20 mg/m2 Belomicina (10 UI/m2 y vincristina (1 mg cada 14 días),	133 vs 125	13	78%	0%	46% vs 25% (p< 0.001)	No hay diferencia significativa en la duración de la respuesta o el sistema operativo	Emesis ocasional Mielosupresión significativa
²¹	Stewart y col. Alabama (1998)	ECA Doxorrubicina liposomal pegilada 20 mg/m2 IV cada 3 semanas durante 6 ciclos vs Belomicina (15 UI/m2 y vincristina (2 mg)	121 vs 120	30	0%	0%	59% frente a 23%	No hay diferencia significativa en la duración de la respuesta o el sistema operativo	Hipotensión relacionada con la infusión Síndrome de pies y manos
²²	Cooley	ECA	60	131	45%	96%	55%	No hay	

et. Alabama (2007)	Doxorrubicina liposomal pegilada 20 mg/m ² IV vs doxorrubicina liposomal 40 mg/m ² IV cada 2 semanas	vs 19	vs 168	vs 37%		frente a 32%.	diferencia significativa en la duración de la respuesta o el sistema operativo	
²³ Cianfrocca et. Alabama. 2010	ECA vs Doxorrubicina liposomal pegilada 20 mg/ m ² IV cada 3 semanas versus paclitaxel 100 mg/ m ² IV cada 2 semanas	37 vs 36	CD4 <15 0 60% VS 56%	0%	73%	46% frente a 56%	No hay diferencia significativa en la duración de la respuesta o el sistema operativo	
²⁴ Mosam et. Alabama (2012)	ECA vs TARV solo vs TARV y quimioterapia Doxorrubicina 20 mg/m ² Bleomicina (10 UI/m ² y	59 vs 53	136 vs 192	0% (tam bién 100% de trata miento	100 %	39% frente a 66% (p= 0,005)	Superviven cia libre de progresión a 1 año 31% vs 56% en el brazo de quimioterapia, razón	SK-Síndrome de reconstitución inmune en 23 (21%) pacientes

	vincristina (1 mg cada 14 días),o etopósido oral 50-100 mg durante 1-21 días de un ciclo de 28 días			sin tratamiento previo TAR V)			de riesgo = 0.52 (0.31-0.93).	Otros efectos comunes: PFH anormales, anemia e infecciones .
--	---	--	--	-------------------------------	--	--	-------------------------------	--

2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el servicio de oncología médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho” se atiende a un número significativo de pacientes con Sarcoma de Kaposi epidémico, con criterios de severidad o progresión del mismo, por lo cual han sido sometidos a tratamiento sistémico con Doxorubicina Liposomal Pegilada considerada terapia de primera línea, de acuerdo a últimas líneas de tratamiento.

No se ha realizado hasta el momento un estudio en donde se evalúe la respuesta clínica, que se tiene en nuestra población a terapia sistémica, tampoco se ha correlacionado si esta tiene variabilidad de acuerdo a TARV iniciada.

3. JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad, en la consulta externa de Oncología médica, se reciben a pacientes con SK, la mayoría de tipo epidémico relacionados a la enfermedad definitoria de VIH, SIDA. Se trata de pacientes candidatos a terapia sistémica, en los cuales hay evidencia de progresión rápida de la enfermedad o de afectación visceral. Todos ellos provienen de diferentes zonas, con diferentes esquemas de terapia antirretroviral, recibiendo en esta Unidad de Especialidad Médica de tercer nivel el tratamiento de primera línea descrito en la literatura, con doxorubicina liposomal pegilada.

Anteriormente, sobre todo en EUA se han realizado diversos ensayos clínicos, comparando líneas de tratamiento, así mismo se han probado diferentes dosis, hasta llegar a la estandarización actual, con respuestas favorables, sin embargo, no hay consenso aún para la definición de respuesta clínica.

En este estudio, se observará y se evaluará la respuesta clínica al tratamiento de primera línea. Definiendo como respuesta clínica la no progresión de la enfermedad o remisión de las lesiones.

4.-MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Es un estudio descriptivo, observacional, ambilectivo, retrospectivo, unicéntrico, homodémico, se realizó en el Hospital de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional Gral. De División “Manuel Ávila Camacho”, UMAE Puebla, en los pacientes con diagnóstico de VIH con Sarcoma de Kaposi.

Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de VIH y sarcoma de Kaposi en tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada, mayores de 18 años, con afección cutánea o visceral, sin respuesta a tratamiento, evidencia de progresión rápida de la enfermedad, con una temporalidad de Enero de 2018 a Diciembre del 2019. Se eliminaron pacientes que no aceptaron pertenecer al estudio, con Sarcoma de Kaposi no asociado a VIH, expedientes de pacientes que no cumplieron criterios de inclusión.

Instrumentos

Se realizó el estudio en el servicio de Oncología del Hospital de Especialidades MAC. Se realizó una búsqueda intencionada de las variables ya comentadas en los expedientes clínicos de todos los pacientes, se registraron los datos de acuerdo a la hoja de recolección de datos. Una vez obtenido todos los datos, se analizaron los datos con el programa SPSS. Se empleó estadística descriptiva mediante pruebas de tendencia central y medidas de dispersión.

Procedimientos

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital de especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. Manuel Ávila Camacho del IMSS durante un tiempo comprendido de Enero 2018 a Diciembre de 2019. El objetivo específico es determinar la evolución de las lesiones en los pacientes con VIH con Sarcoma de Kaposi tratados con doxorubicina liposomal pegilada de la Unidad Médica de

Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho”, se indentificó la remisión de las lesiones, cuantos pacientes cursaron con síndrome de reconstitución inmune, tipos de TARV, tiempo de uso del mismo, y si hubo abandono del mismo. Recuento CD4 inicial y actual. Factores de riesgo relacionados: como relaciones sexuales homosexuales, y prácticas sexuales atípicas. Se evaluaron efectos adversos relacionados con uso de doxorubicina.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recabó la información del los expedientes clínicos, de los pacientes que consultaron de Enero 2018 a Diciembre de 2019 en la consulta externa de Oncología Médica, La infromación se capturó y analizó en el tiempo libre del investigador, Los recursos humanos, materiales y financieros estuvieron proporcionados por los investigadores participantes del estudio, asi como de la institución médica participante.

Fueron 20 pacientes seleccionados inicialmente, de los cuales 2 fueron excluidos por no ser tratados con doxorubicina liposomal pegilada, entrando al estudio 18 pacientes quienes reunían los criterios de inclusión. Los datos se registraron en una hoja de recolección de datos de Excel Microsoft Office Proffesional Plus 2016 y se realizó una base de datos en Social Science Statistics, Se utilizó estadística descriptiva para las variables de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizó la media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos. Se utilizó Wilcoxon para comparación de variables y ceficiente de Pearson para correlación de variables. El nivel de significancia se estableció en 0.05 y $p < 0.05$ se consideró significativo.

Este estudio fue diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos: Reglamento de la ley General de Salud y de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, títulos del primero al sexo y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas. Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

5.-RESULTADOS

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Gral. de División Manuel Ávila Camacho del IMSS Puebla, se seleccionaron a 18 pacientes como población de estudio quienes cumplieron con los criterios de inclusión.

Características demográficas.

Se estudiaron 18 pacientes con VIH-SK, las características demográficas consideradas en este estudio fueron: edad, género, prácticas sexuales como: preferencia sexual, inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, tipo de relaciones sexuales.

Edad de los pacientes estudiados.

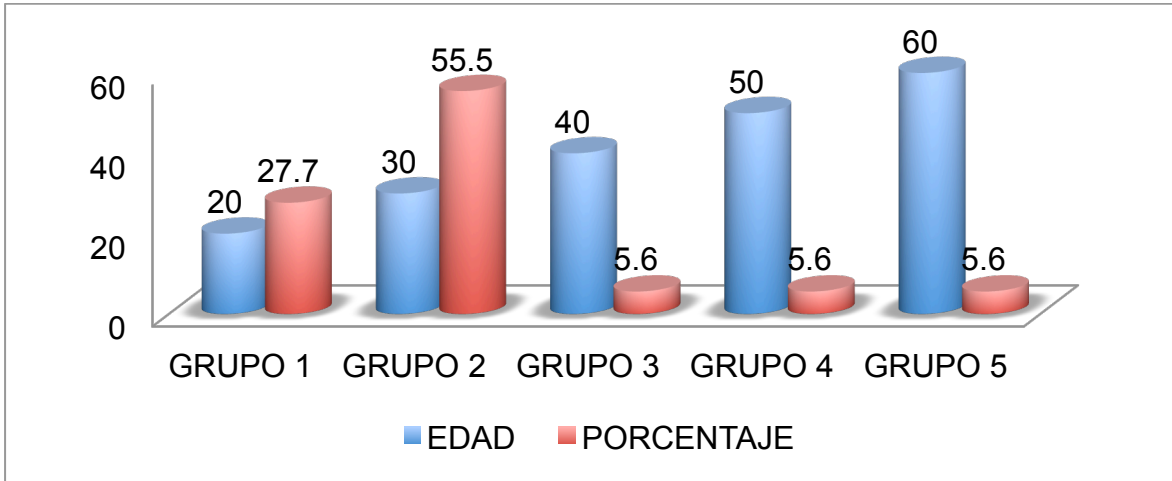
De los 18 pacientes estudiados, el rango de edad fue de 35 a 61 años, con una edad promedio de 35 años, con una desviación estándar (DE) de 8.89, predominando el grupo de 30 años en el 55.5% (Tabla 5, Gráfico 1)

Tabla 5. Edades de los pacientes con SK epidémico.

No. de pacientes	Media	Mediana	Varianza	Moda	Desviación Estándar.	Error Estándar.	Co. Variación
18	35.6667	33.5	79.0588	33	8.8915	2.0957	24.9294

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico1. Rango de edad de los pacientes con SK epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Género de los pacientes.

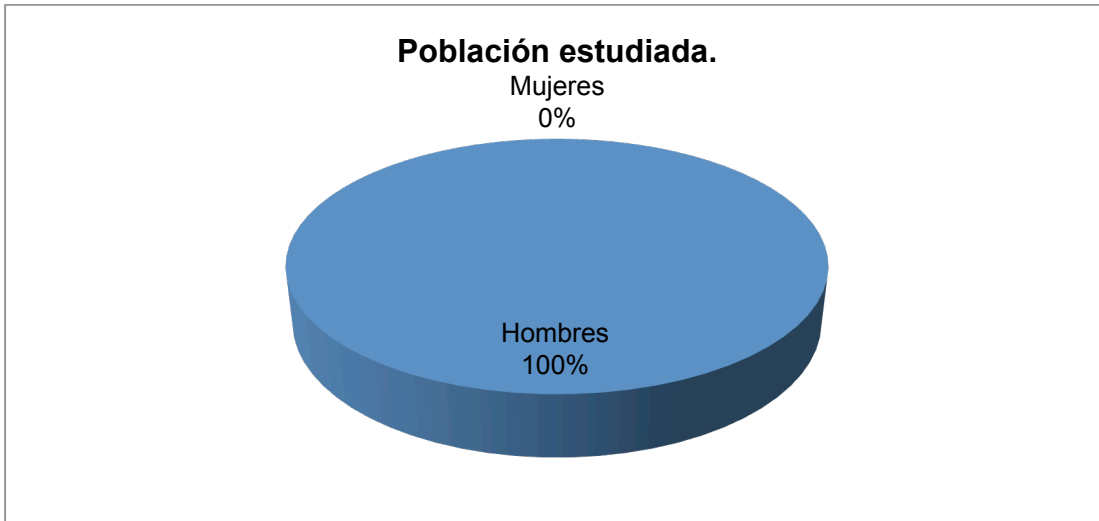
De los 18 pacientes encontrados, el género predominante fue el masculino (100%), no se encontró registro de mujeres en la población registrada en la Unidad Médica de Alta Especialidad MAC. (Tabla 6, Gráfico2).

Tabla 6. Porcentaje de pacientes con Sarcoma de Kaposi epidémico, divididos por género.

Género	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo	Error de intervalo de confianza
Hombres	1	100%	1	10	0	100
Mujeres	0	0%	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 2. Distribución porcentual del género de los pacientes con SK epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Prácticas sexuales: Inicio de vida sexual activa.

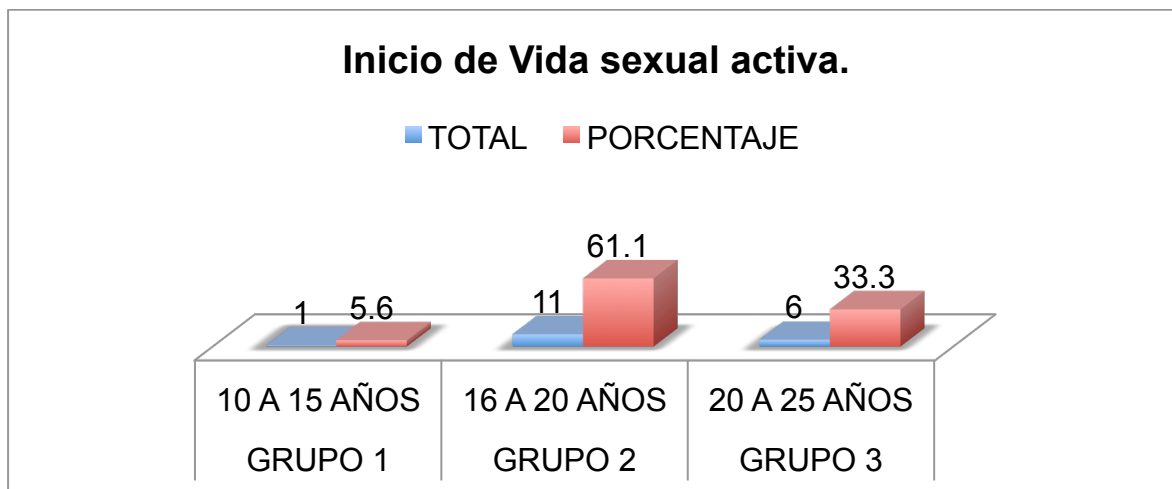
De los 18 pacientes estudiados, se encontró, que el inicio de vida sexual promedio fue 19 años, predominando el grupo de 16 a 20 años hasta en un 61.1%, la edad mínima fue a los 10 años por antecedente de abuso sexual, la edad máxima a los 25 años. (Tabla 7, Gráfico3).

Tabla 7. Porcentaje de inicio de vida sexual activa en pacientes con SK epidémico.

Inicio de vida sexual activa	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar.	Error estándar	Coefficiente de variación	Moda
	19.1111	18	15.3987	3.9241	0.9249	20.5332	17

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 3. Distribución porcentual de inicio de vida sexual activa en años.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Prácticas sexuales: Número de parejas sexuales.

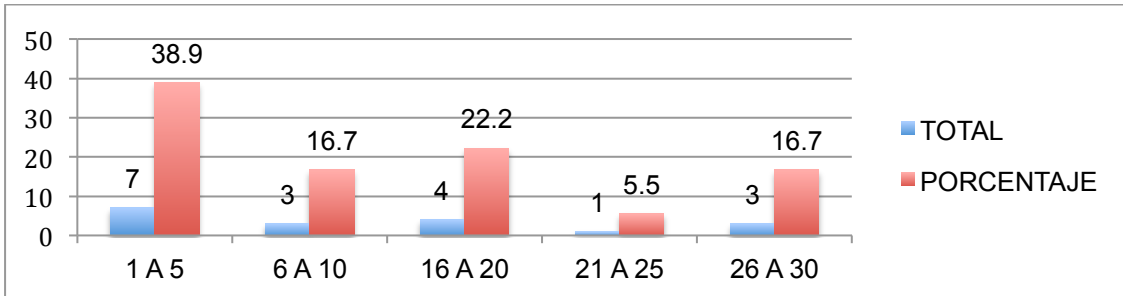
De los 18 pacientes estudiados, se encontró, un promedio de parejas sexuales de 11, con una DE de 10. Predominando el grupo 1 a 5 parejas sexuales con un 38.9%, encontrando como mínimo 1 pareja sexual y máximo 30. (Tabla 8, Gráfico 4).

Tabla 8. Porcentaje de inicio de parejas sexuales en pacientes con SK epidémico

Parejas sexuales	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar.	Error estándar	Coef. De variación	Moda
	11.9444	10	100.0556	10.0028	2.3577	83.7442	10

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico: 4. Porcentaje de pacientes con SK epidémico y número de parejas sexuales.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Prácticas sexuales: Relaciones homosexuales.

De los 18 pacientes estudiados, el 100% de esta población refirió practicar relaciones homosexuales HSH (hombres que tienen sexo con hombres), en la población se encontró un hombre que igualmente tuvo relaciones sexuales con dos mujeres, sin embargo, fue previo al diagnóstico de VIH (Tabla 9, Gráfico 5).

Tabla 9. Porcentaje de pacientes con SK epidémico y relaciones sexuales homosexuales.

HSH	Proporción	Porcentaje	Razon	Tasa	Error de calculo	Error de intervalo de confianza
SI	1	100%	1	10	0	100
NO	0	0%	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 5. Porcentaje de pacientes con SK epidémico y relaciones sexuales homosexuales.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Prácticas sexuales: Relaciones sexuales Oral-Genital.

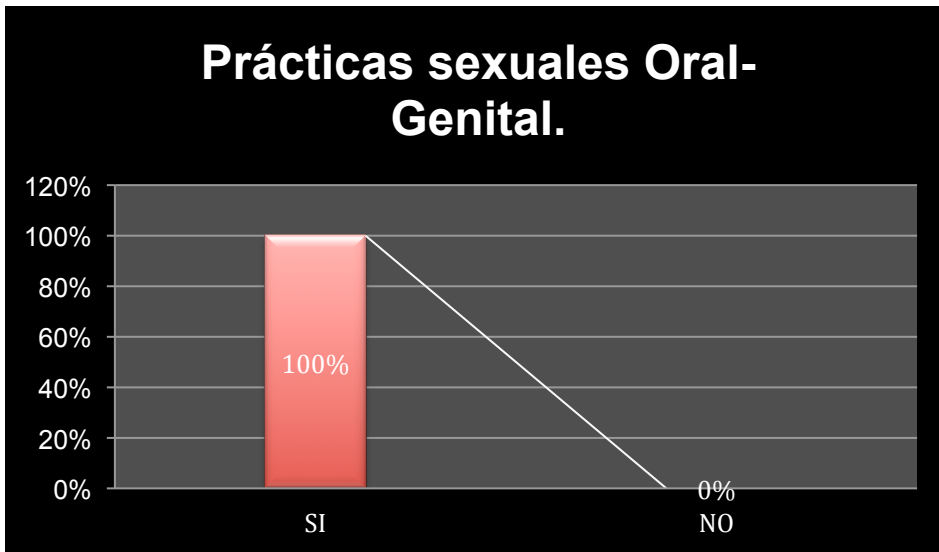
De los 18 pacientes estudiados, el 100% de la población refirió practicar sexo oral – genital (Tabla 10, Gráfico 6).

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con SK epidémico y relaciones sexuales Oral-Genital.

Sexo oral-genital	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de calculo	Error de intervalo de confianza
SI	1	100%	1	10	0	100
NO	0	0%	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 6. Distribución porcentual de pacientes con SK epidémico y prácticas sexuales oral-genital.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Diagnóstico de Sarcoma de Kaposi y VIH.

De los 18 pacientes del estudio, 8 pacientes tuvieron diagnóstico simultáneo de VIH y Sarcoma de Kaposi epidémico.

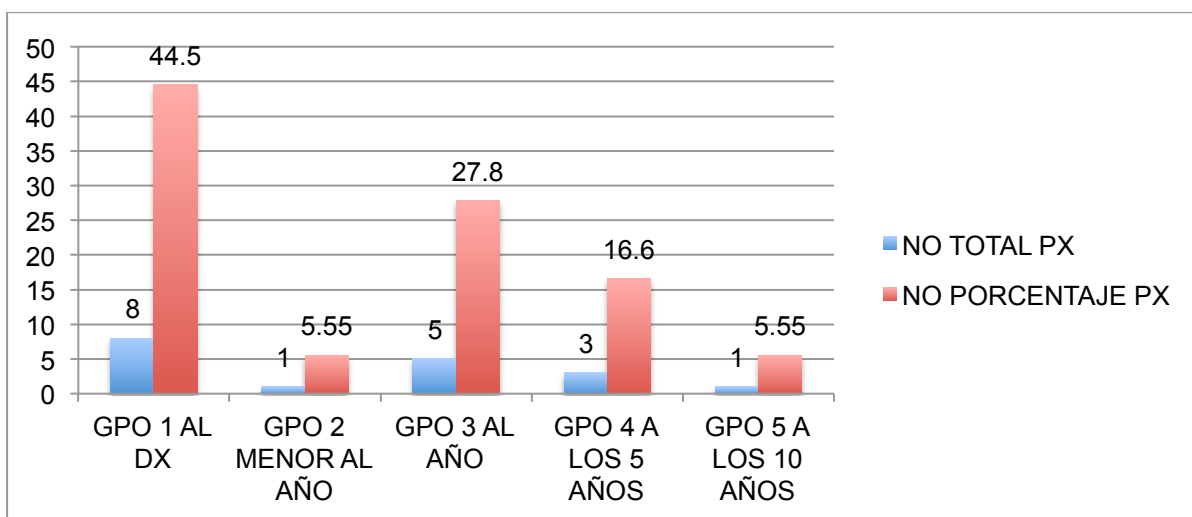
Los 10 pacientes restantes, tuvieron diagnóstico de SK en promedio a los 1.73 años después del diagnóstico de VIH, con un mínimo de 2 meses de diferencia en temporalidad respecto a diagnóstico de VIH –SK y un máximo de 10 años entre el diagnóstico de VIH-SK. Con una DE de 3.07 (Tabla 11, Gráficos 7 y 8).

Tabla 11. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de SK epidémico, años posteriores al diagnóstico de VIH.

Debut SK/VIH	Media	Mediana	Varianza	Desv. St.	Error estándar	Coefficient e de variación	Moda
	1.73	0.65	9.45075	3.07	0.87	176.7914	0

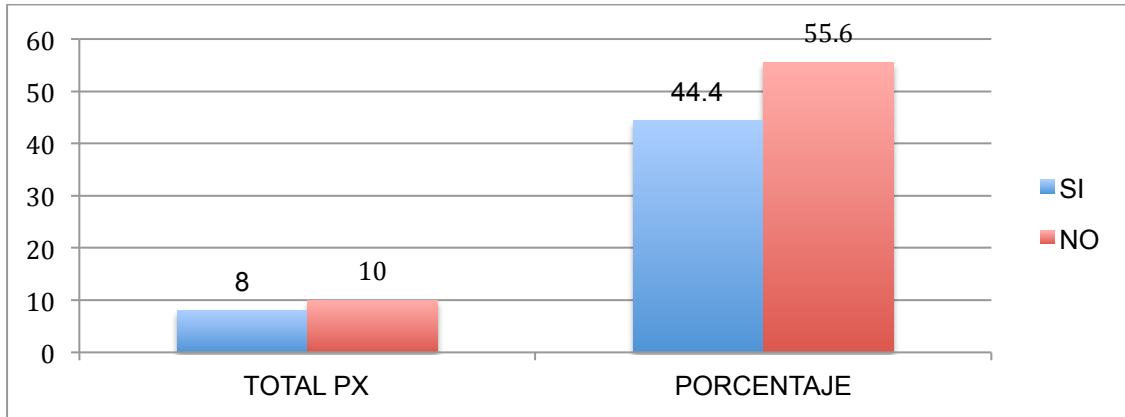
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 7. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SK epidémico simultáneamente con VIH y años posterior al diagnóstico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 8. Porcentaje de pacientes diagnosticados con Sarcoma de Kaposi simultáneamente con diagnóstico de VIH.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Sitios Afectados.

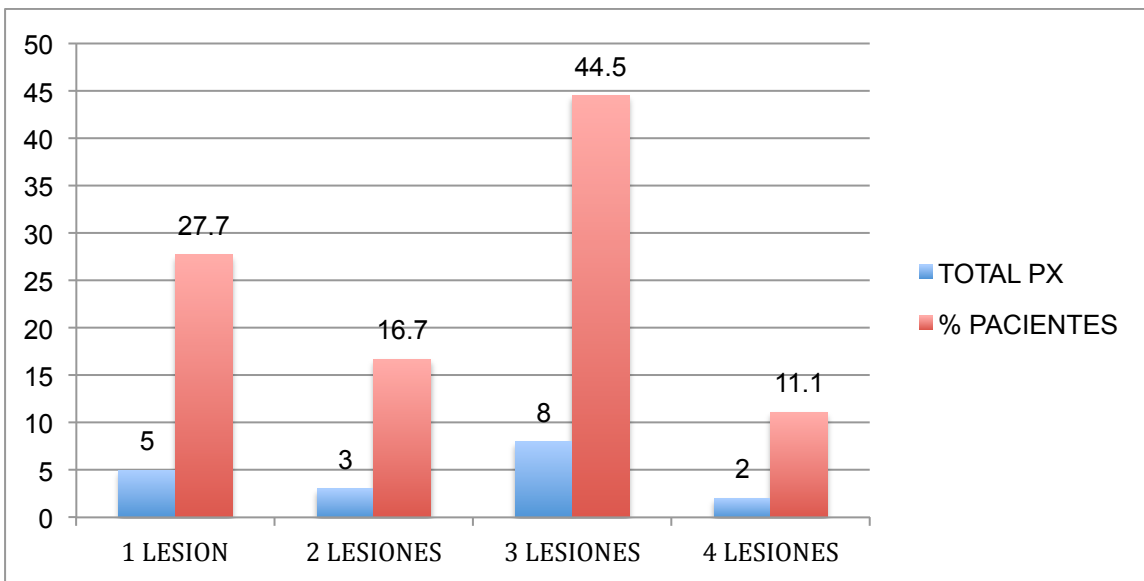
De los 18 pacientes, se encontró afectación principal en extremidades inferiores, con un promedio por paciente de 2.2 lugares afectados, siendo la mayoría en región inguinal y extremidades superiores e inferiores, con un mínimo de lesiones encontradas de 1 y un máximo de 4, con una DE de 1.8 (Tabla 12 , Gráfico 9).

Tabla 12. Sitios de lesiones de Sarcoma de Kaposi.

N	CABEZA	TRONCO	REGIÓN INGUINAL	EXT SUPERIORE	EXT INFERIORES	GANGLIOS	NUM SITIOS
PACIENTE 1			X				1
PACIENTE 2			X				1
PACIENTE 3		X		X	X		3
PACIENTE 4			X		X		2
PACIENTE 5	x						1
PACIENTE 6	x			X	X		3
PACIENTE 7	x	X		X	X		4
PACIENTE 8		X		X	X		3
PACIENTE 9				X	X	X	3
PACIENTE 10	x		X		X		3
PACIENTE 11	x						1
PACIENTE 12				X	X		2
PACIENTE 13	X	X	X	X			4
PACIENTE 14		X	X				2
PACIENTE 15	x	X		X			3
PACIENTE 16	x			X	X		3
PACIENTE 17	x	X			X		3
PACIENTE 18		X					1

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 9. Porcentaje de sitios en donde se localizaron las lesiones por SK epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

RESPUESTA A DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA EN PACIENTES DE VIH CON SARCOMA DE KAPOSI.

Para evaluar la respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada, en los pacientes con Sarcoma de Kaposi epidémico, se consideraron las siguientes variables: Recuento de CD4 inicial y actual, Carga viral inicial y actual, terapia antirretroviral inicial y actual, número de ciclos.

Terapia antirretroviral.

Se encontraron al menos 7 tipos diferentes de terapia antirretroviral utilizados en los 18 pacientes, los cuales fueron: REVIR (Efavirenz/Emtricitabina, Tenofovir, Disoprol), BIKTARVI (Bictegravir, Emtricitabina, Tenofovir), TRIUMEQ (Dolutegravir, Abacavir, Lamivudina), Q-VIR (Ritonavir, Atazanavir, Emtricitabina

Tenofovir, R VIR Y KALETRA, TRUVADA/KALETRA, SYNTUZA (Darunavir, Cobicistat, Emtricitabina, Tenofovir).

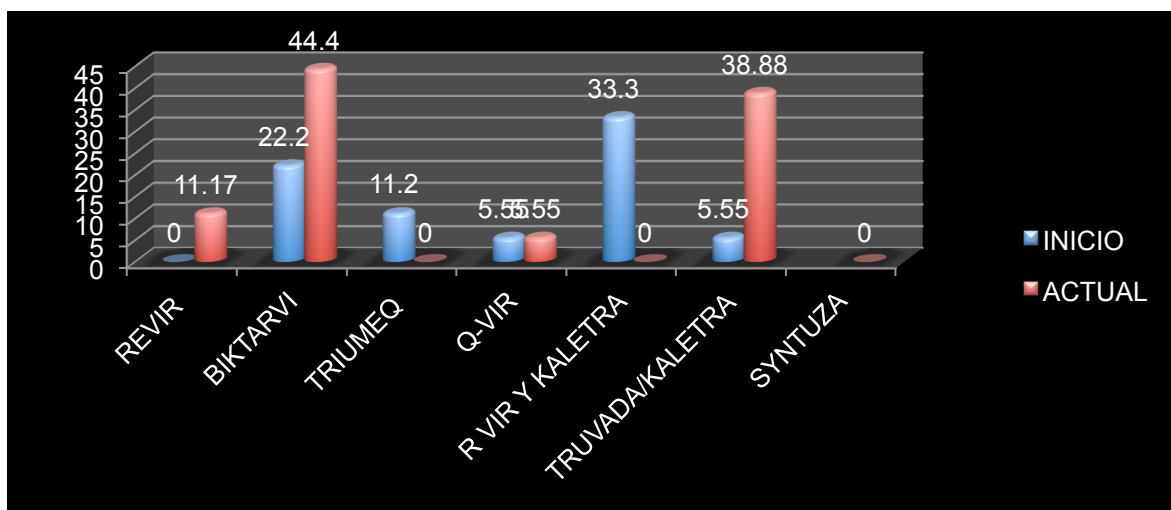
Habiendo variabilidad en el seguimiento de las terapias empleadas inicialmente con los pacientes, siendo predominante el uso de RVIR/KALETRA como terapia inicial, y a lo largo de la evolución de la enfermedad siendo cambiado a la mayoría de la población a terapia BIKTARVI realizándose el cambio en 12 pacientes por desabasto de farmacoterapia (Tabla 13, Gráfico 10).

Tabla 13. Esquemas de antirretrovirales encontrados de forma inicial y actual en los pacientes con SK epidémico.

ANTIRRETROVIRALES	N TOTAL INICIO	PORCENTAJE	N TOTAL ACTUAL	PORCENTAJE
REVIR	4	22.2%	2	11.17%
BIKTARVI	0	0%	8	44.4%
TRIUMEQ	4	22.2%	0	0%
Q- VIR	2	11.2%	1	5.55%
KALETRA	1	5.55%	0	0%
TRUVADA-KALETRA	6	33.3%	7	38.88%
SYNTUZA	1	5.55%	0	0%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 10. Terapia antirretroviral inicial y actual en la población de pacientes de VIH con SK.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Recuento CD4: Inicial.

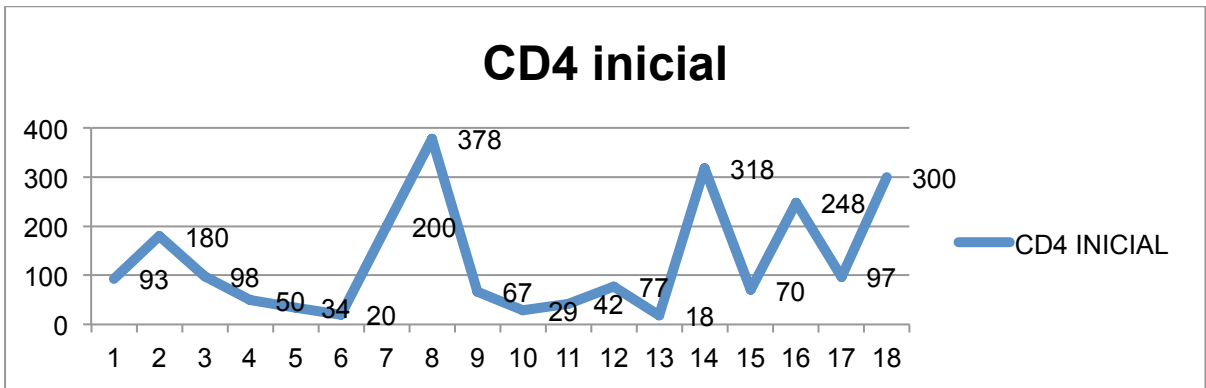
De los 18 pacientes estudiados se encontraron al diagnóstico con un promedio de recuento celular (CD4) de 128 al debut de VIH, con una desviación estándar de 113. Con un recuento mínimo de 18 y un recuento máximo de 378. (Tabla 14, Gráfico 11).

Tabla 14. Recuento de CD4 inicial en pacientes con SK epidémico.

CD4 inicial	Promedio	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Error Desviación estándar	Coefficiente de variación	Moda
	128.8333	85	12888.9706	113.5296	26.7592	88.1213	93

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 11. Distribución porcentual de CD4 inicial en pacientes con SK epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Recuento de CD 4: Actual

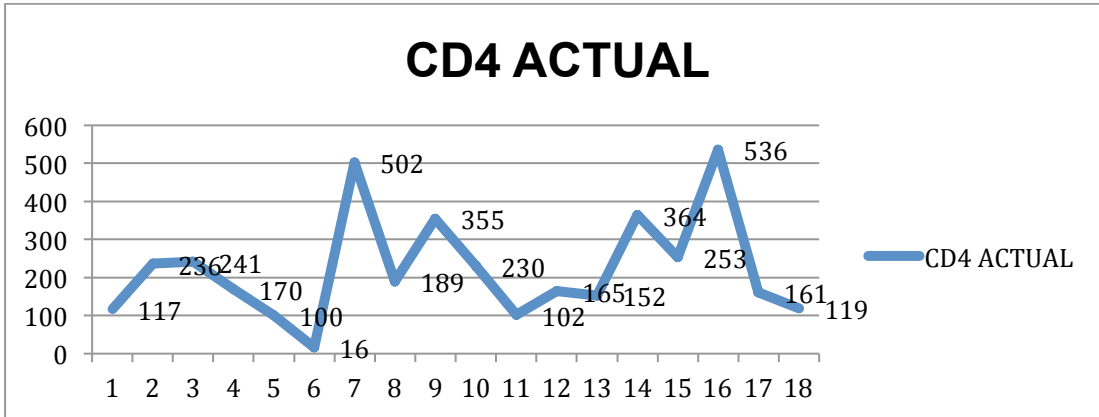
De los 18 pacientes estudiados, actualmente el recuento celular de CD4 promedio de 222, encontrando un mínimo de 16 y un máximo 536, con desviación estándar de 138. (Tabla 15, Gráfico 12).

Tabla 15. Recuento de CD4 actual en pacientes con SK epidémico

CD4 actual	Promedio	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Error estándar	Coef. De variación	Moda
	222.6667	179.5	19143.5294	138.3601	32.6118	62.1378	117

Fuente: Hoja de recolección de datos.

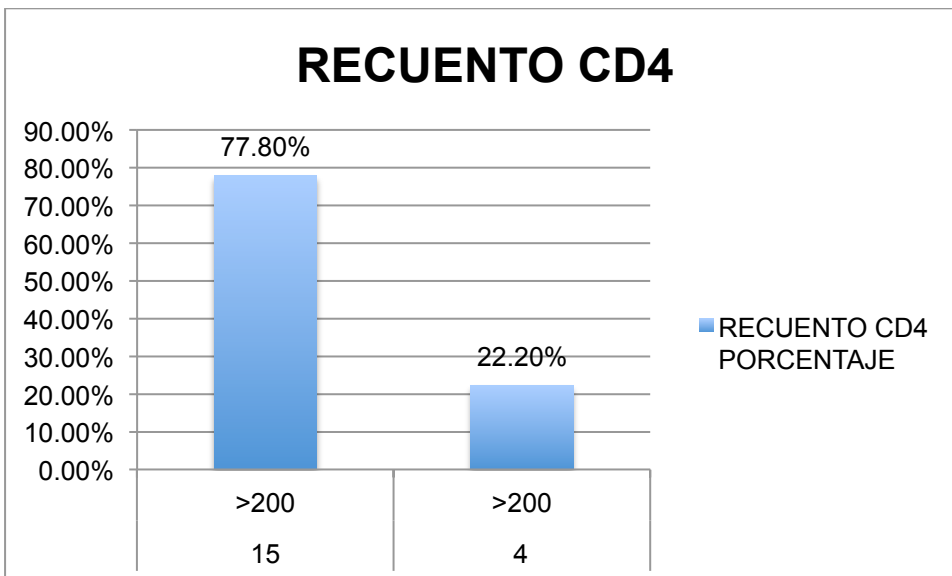
Gráfico 12. Distribución porcentual de CD4 inicial en pacientes con SK epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

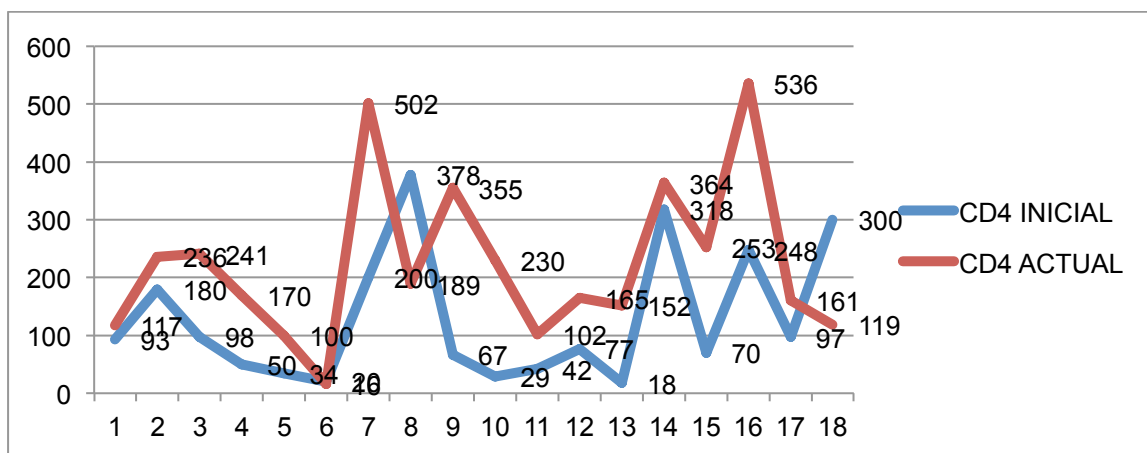
De los 18 pacientes estudiados solo 4, tuvieron un conteo celular mayor a 200 al diagnóstico de VIH. (Gráfico 13 y 14).

Gráfico 13. Porcentaje de pacientes con recuento celular mayor y menor a 200.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 14. Comparación de Recuento de CD4 inicial y actual.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Relación entre recuento celular de CD4 inicial y actual.

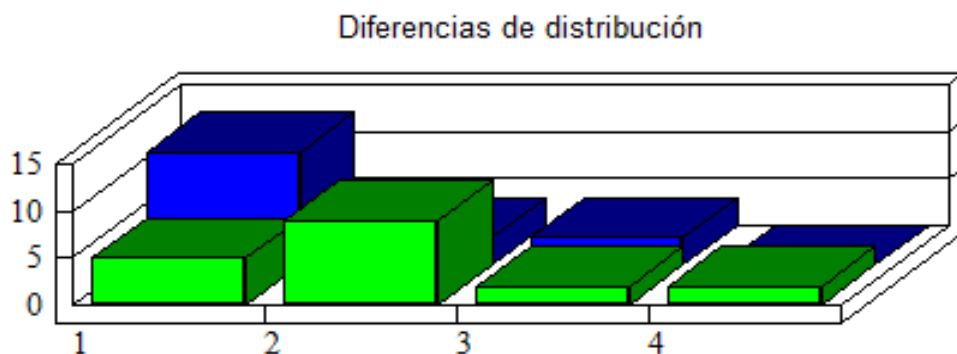
De los 18 pacientes estudiados se obtuvieron los recuentos celulares de CD4 tanto iniciales como de control durante el tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada, se aplicó la prueba de Wilcoxon para analizar la relación de CD 4 inicial y actual encontrando una $p < 0.01078$. (Tabla 16, Grafico 15).

Tabla 16. Comparación CD4 iniciales y actuales.

CD4	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
Muestra 1 (CD4 inicial)	128.8333	113.5296	26.7592	18
Muestra 2 (CD4 actual)	222.6667	138.3601	32.6118	18

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 15. Recuento celular inicial y actual de pacientes con SK epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Carga viral: Determinación Inicial.

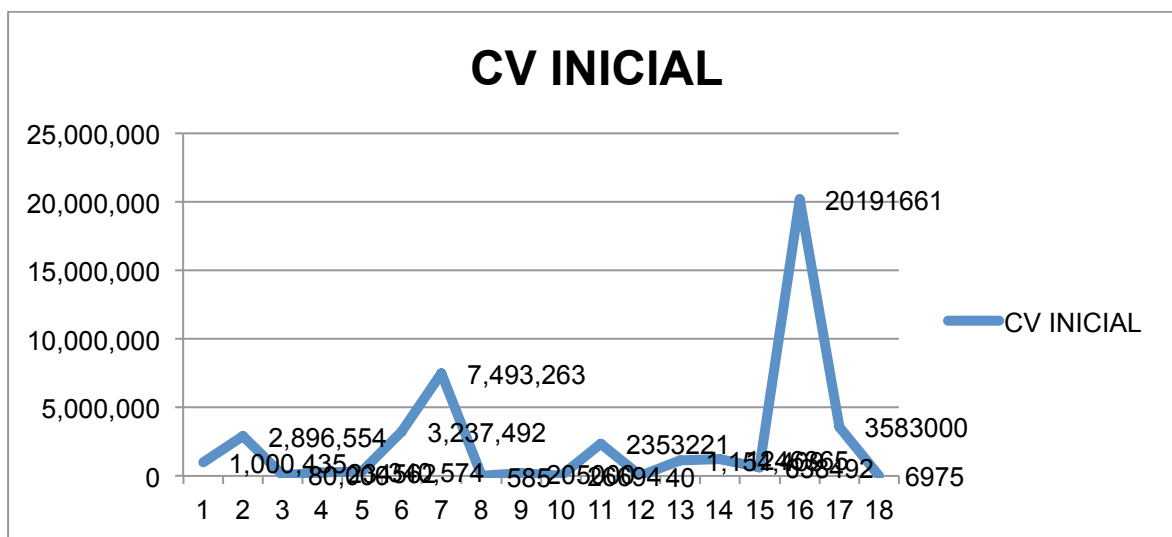
De los 18 pacientes estudiados se encontraron al diagnóstico con un promedio de Carga viral (CV) de 2482740.111 al debut de VIH, con una desviación estándar de 4818237.012 con un mínimo de 40 (la cual se considera indetectable) y un recuento máximo de 20191661. (Tabla 17, Gráfico 16).

Tabla17. Carga Viral Inicial en pacientes con SK epidémico.

Carga viral Inicial.	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Error estándar	Co. De variación	Moda
	2482740.111	819463.5	2.32154E+13	4818237.012	1135669.355	194.0693	1000435

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 16. Carga viral inicial en pacientes con sarcoma de Kaposi epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Carga viral: Determinación actual.

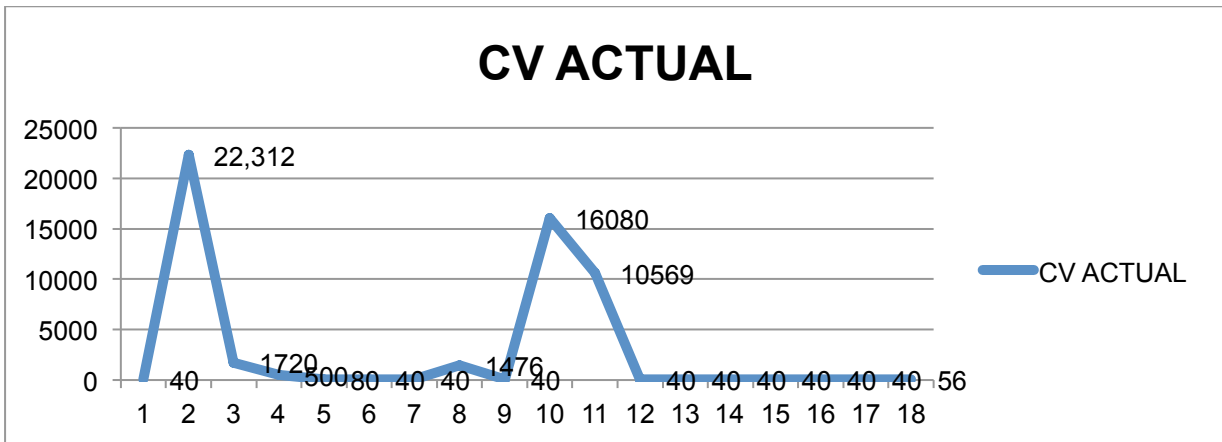
De los 18 pacientes estudiados se encontraron al diagnóstico con un promedio de Carga viral (CV) de 2955.16, con una desviación estándar de 6491.23 Con un recuento mínimo cargas indetectables (<40 copias). y un recuento máximo de 22312. Volviéndose indetectable en el 55.5% del total de pacientes estudiados. (Tabla 18, Gráficos 17 y 18).

Tabla 18. Carga viral actual en pacientes con Sarcoma de Kaposi epidémico.

Carga viral actual	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Error estándar	Co. De variación	Máximo	Moda
	2955.1667	40	42136108.03	6491.2332	1529.9983	219.6571	22312	40

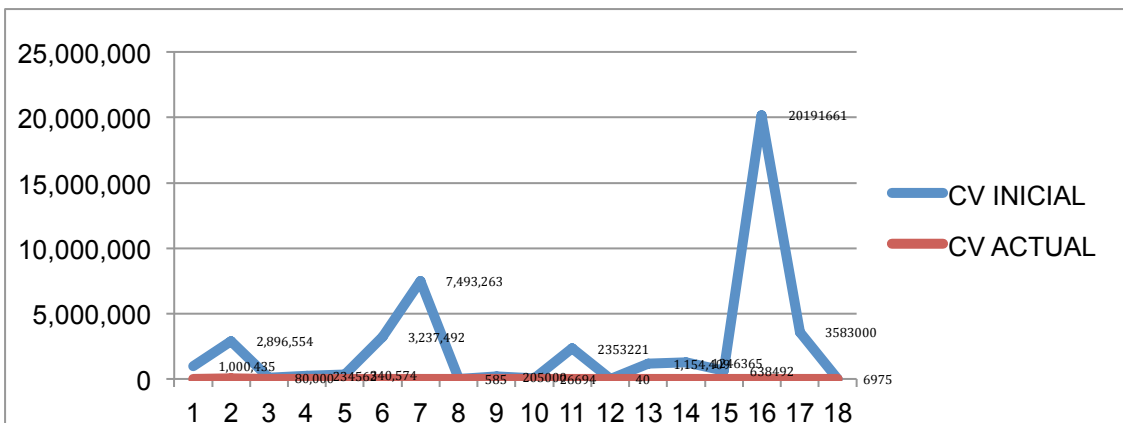
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 17. Carga viral actual en pacientes con Sarcoma de Kaposi epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 18. Comparación de carga viral en sarcoma de Kaposi epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Relación entre Carga viral inicial y actual, como pronóstico de respuesta.

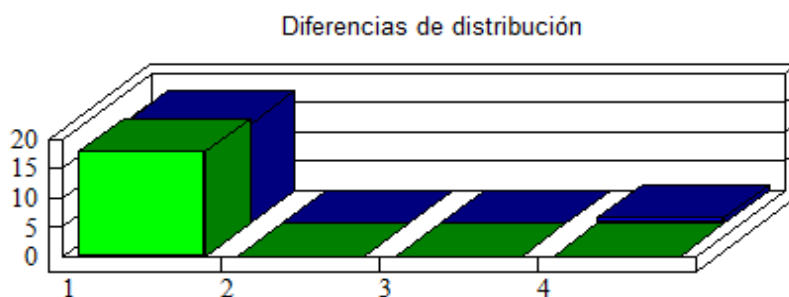
De los 18 pacientes estudiados se obtuvieron las cargas virales tanto iniciales como de control durante el tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada, se tomó como carga indetectable a valores iguales o menores a 40, se aplicó la prueba de Wilcoxon para valorar la relación entre carga viral inicial y final, encontrando una $p < 0.00036$. (Tabla 19, Gráficos 20).

Tabla 19. Relación Carga viral inicia y actual en pacientes con SK epidémico.

	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	N
Inicial	113593851.2	475827954.8	112153724.5	18
Actual	2955.1667	6491.2332	1529.9983	18

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 20. Diferencias de distribución entre CV inicial y actual en SK epidémico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Ciclos de Doxorrubicina Liposomal Pegilada.

De los 18 pacientes estudiados se encontraron al diagnóstico con un promedio de 7.83 ciclos con una desviación estándar de 3.39. El mínimo de ciclos registrado fueron 2, el máximo 18. En 4 pacientes se usó además otro esquema de quimioterapia, en el caso de 3 pacientes, se agregó esquema con Bleomicina, en dos de ellos alternados con Doxorrubicina liposomal pegilada, en el otro paciente se utilizó al final de los 18 ciclos Paclitaxel (Tabla 20, Gráfico 21).

Tabla 20. Porcentaje de ciclos de Doxorubicina Liposomal Pegilada en pacientes con sarcoma de Kaposi epidémico.

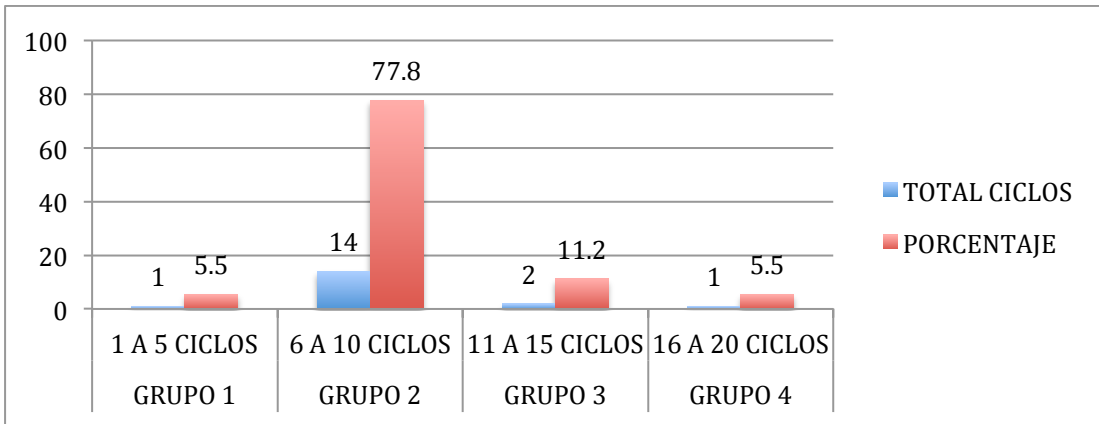
Número de ciclos	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Error estándar	Co. De variación	Moda
	7.8333	7	11.55	3.39		43.40	6

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Hubo un paciente en quien se reportó respuesta parcial, ya que en el ciclo 4 hubo disminución de las lesiones, sin embargo, hubo desapego a antirretrovirales, por desabasto de fármaco, mostrando incremento de carga viral y disminución de CD4, con progresión cutánea, por lo cual se mantuvieron los ciclos hasta completar 18 y posteriormente se inició con Paclitaxel.

De los 18 pacientes estudiados que recibieron tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada, se seleccionaron a los pacientes quienes fueron sometidos de entre 8-10 ciclos, se estimó con prueba de Wilcoxon si había relación entre el número de ciclos totales y el ciclo en el que se inició respuesta por parte de los pacientes, resultando con una $p = 0.0148$. significativamente estadística

Gráfico 21.. Porcentaje de ciclos de Doxorrubicina Liposomal Pegilada usados en pacientes con Sarcoma de Kaposi epidémico.

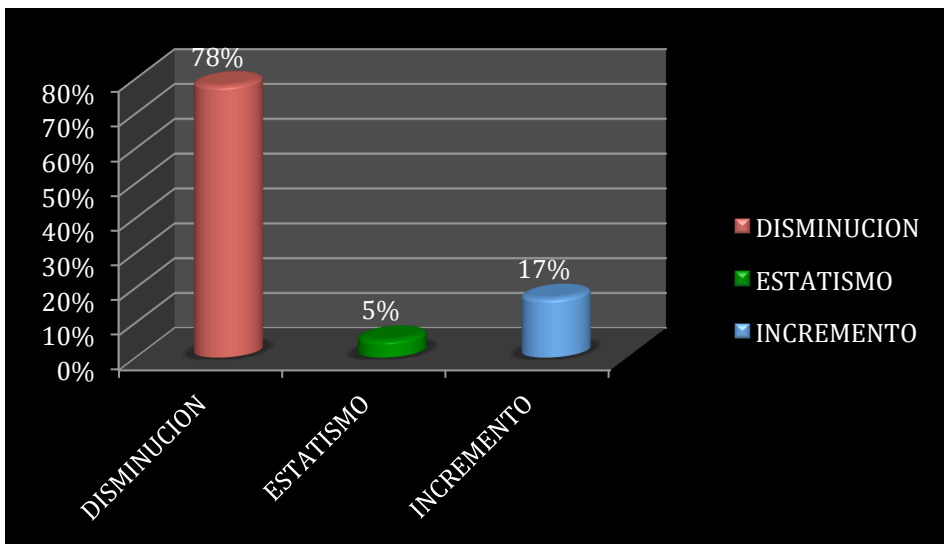


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Comportamiento de las lesiones.

De los 18 pacientes, se documentó en 3 pacientes incremento de lesiones cutáneas, sin documentarse progresión visceral, en un paciente se presentó estatismo de las mismas y en 14 pacientes disminución de las lesiones cutáneas. (Gráfico 22).

Gráfico 22. Porcentaje de comportamiento de las lesiones.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Incremento de las lesiones.

El incremento de las lesiones se documento en 3 pacientes, correspondientes al 17%, la progresión fue en piel (Tabla 21, Gráfico 23).

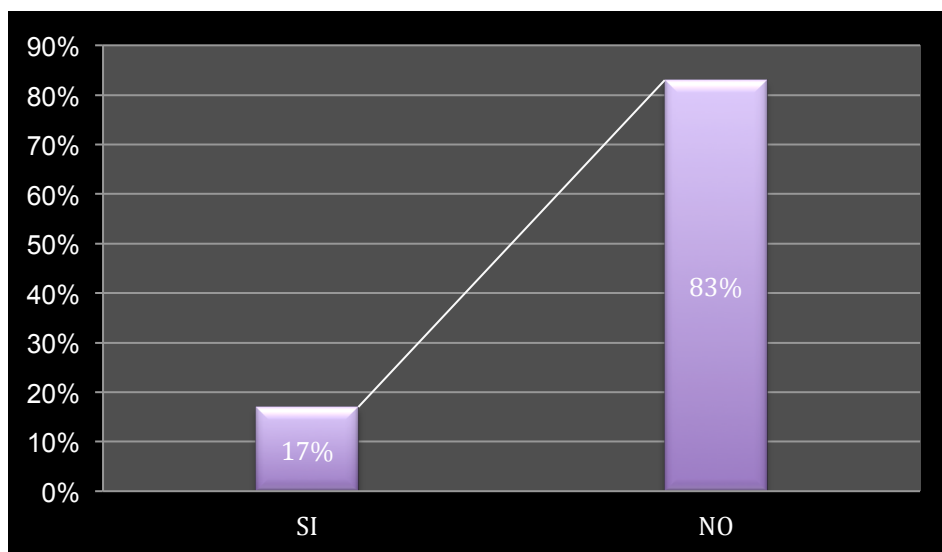
En estos tres pacientes los ciclos de esquema con Doxorubicina Liposomal Pegilada, se prolongaron a más de 6, siendo el máximo 18 ciclos y el mínimo encontrados en ellos 10 , con un promedio de 13.3 ciclos para cada uno.

Tabla 21. Incremento de lesiones en 3 pacientes con SK epidémico.

GRUPO	Proporción	Porcentaje	Razon	Tasa	calculo	Error de intervalo de confianza
SI	0.17	17%	0.2	2	8.85	0.35<17<34.35
NO	0.83	83%	5	5	8.85	65.65<83<100.35

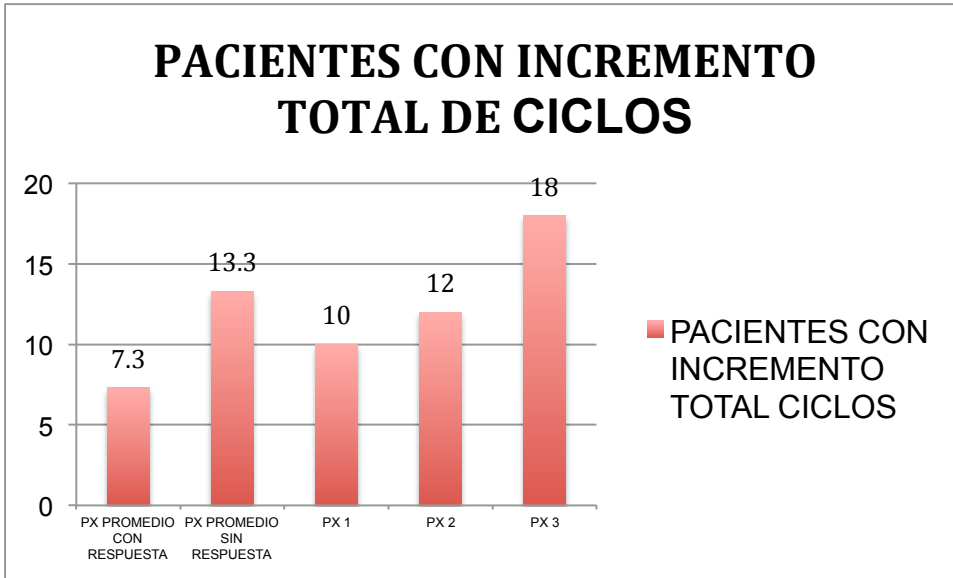
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico: 23. Porcentaje de pacientes con incremento de lesiones.



Fuente: Hoja de recolección de datos. (Gráfico 24).

Gráfico 24. Promedio de ciclos de Doxorubicina Liposomal Pegilada en pacientes con incremento de las lesiones contra pacientes que tuvieron disminución de las lesiones.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Estadismo de las lesiones.

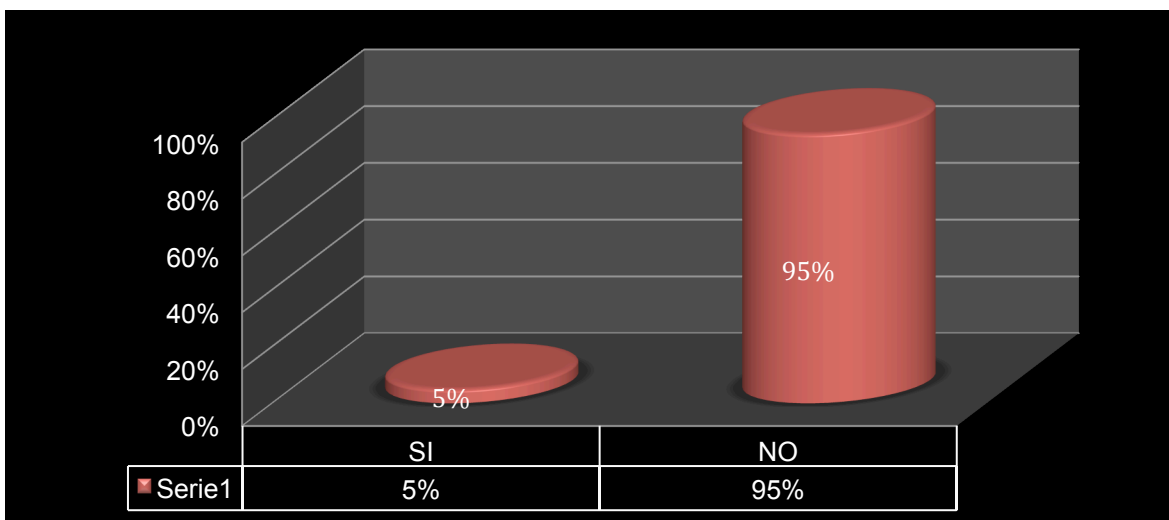
El estadismo de las lesiones se documentó en 1 paciente, correspondiente al 5%, el paciente completo 6 ciclos con Doxorubicina Liposomal Pegilada, con respuesta al 4 ciclo sin embargo se decidió continuar con 6 ciclos más de esquema ABV posterior. (Tabla 22, Gráfico 25).

Tabla 22. Porcentaje de pacientes con estadismo de las lesiones.

ESTADISMO DE LAS LESIONES	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de calculo	Error de intervalo de confianza
SI	0.05	5%	0.058	5.8	5.1	5.01<5<10.01
NO	0.95	95%	17	17	5.13	84.94<95<105.06

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 25. Porcentaje de pacientes con estatismo de las lesiones.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Disminución de las lesiones.

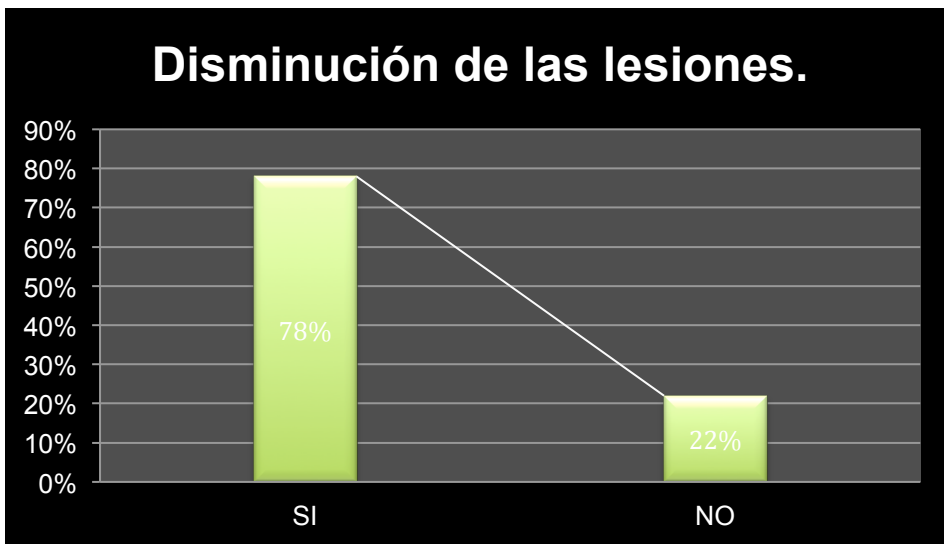
La disminución de las lesiones se documentó en 14 pacientes, correspondiente al 78%, (Tabla 23, Gráfico 26).

Tabla 23. Porcentaje de pacientes con disminución de las lesiones.

GRUPO 1	Proporción	Mediana	Razón	Tasa	Error de calculo	Error de intervalo de confianza
SI	0.77	78%	3.5	35	9.76	58.87<78<97.13
NO	0.22	22%	0.28	2.82	9.76	2.87<22<41.13

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 26. Disminución de las lesiones.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Relación recuento celular (CD4) inicial y Ciclos de Doxorrubicina Liposomal Pegilada.

Se valoró la correlación entre el número de CD4 iniciales con los ciclos de quimioterapia mediante prueba de correlación de Pearson, encontrando una R 0.1452, la cual expresa una correlación positiva baja, entre el recuento celular total inicial y la respuesta a Doxorrubicina Liposomal Pegilada. (Gráficos 27 y 28).

Gráficos 27. Coeficiente de Pearson. Correlación entre el número de CD4 inicial y número de ciclos en los que se haya mostrado respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada.

Resultados

Valor X

$$\Sigma = 2319$$

$$\text{Media} = 128.833$$

$$\Sigma(X - M_x)^2 = SS_x = 219112.5$$

Valor Y

$$\Sigma = 75$$

$$\text{Media} = 4.167$$

$$\Sigma(Y - M_y)^2 = SS_y = 62.5$$

Combinación X y Y

$$N = 18$$

$$\Sigma(X - M_x)(Y - M_y) = 537.5$$

Cálculo de R

$$r = \Sigma((X - M_x)(Y - M_y)) / \sqrt{((SS_x)(SS_y))}$$

$$r = 2349.5 / \sqrt{((219112.5)(62.5))} = 0.1452$$

Clave

X: X Values

Y: Y Values

M_x : Valor media de X

M_y : Valor media de Y

Puntajes y desviación

$X - M_x$ & $Y - M_y$:

Desviación al cuadrado

$(X - M_x)^2$ & $(Y - M_y)^2$:

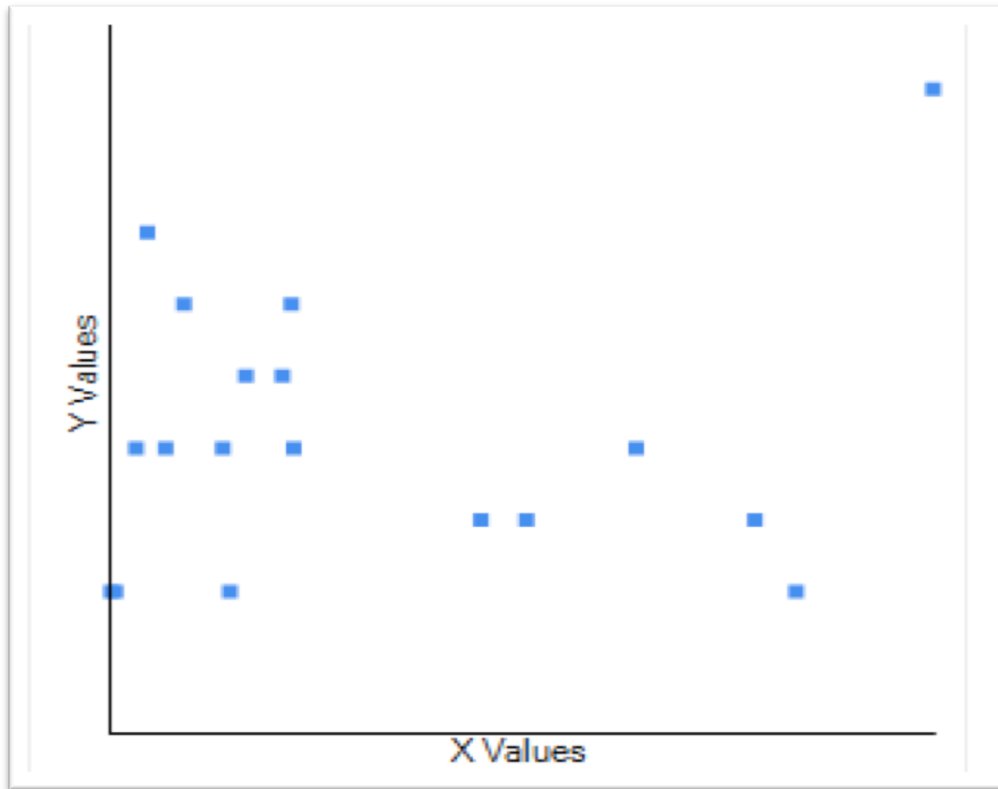
Producto de puntajes de desviación

$(X - M_x)(Y - M_y)$:

Se obtuvo un valor de $R = 0.1452$, correlación positiva muy baja, el valor de $P = 0.565382$.

Fuente: Base de datos.

Gráfico: 27. Coeficiente de Pearson. Correlación entre el número de CD4 inicial y número de ciclos en los que se haya mostrado respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada.



Fuente: Base de datos.

Uso de Otros fármacos.

Se documentó en 4 pacientes uso de otras terapias para tratar el Sarcoma de Kaposi, en 3 de ellos se usó Bleomicina, estos tres pacientes ameritaron mayor número de ciclos de Doxorubicina Liposomal Pegilada, en un 4to paciente se usó al final de los 18 ciclos totales Paclitaxel.

En dos pacientes además se necesitó Radioterapia por actividad en pulmón y SNC todos previos a uso de doxorubicina liposomal pegilada.

Efectos Adversos.

No se documentaron efectos adversos en los pacinetes tratados con doxorubicina liposomal pegilada de este estudio.

6.-DISCUSIÓN

En los años 80's, se incrementaron los casos a nivel global del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, causada por el lentivirus del VIH, dando variadas manifestaciones clínicas, entre las cuales destacan las oncológicas, dado este comportamiento de variedad, pudo nacer la clasificación de estadificación del virus, así mismo, se definieron las enfermedades que en automático clasifican al paciente en la etapa más avanzada de esta enfermedad. Dentro de las neoplasias el Sarcoma de Kaposi epidémico es una de las enfermedades oncológicas definatorias a SIDA.

A nivel mundial se observó que con la implementación de las terapias antirretrovirales, hubo descenso en la incidencia de Sarcoma de Kaposi, sin embargo, no la erradicación por lo cual ha sido necesario el estudio de otras terapias como tratamiento oncológico dirigido, tal es el caso de la Doxorubicina Liposomal Pegilada (DLP).

Los registros de estos pacientes y las respuestas al fármaco han sido valorados sobre todo en población africana, considerada como zona endémica para Sarcoma de Kaposi epidémico.

El objetivo de este estudio fue valorar la respuesta al tratamiento con dicho fármaco en población mexicana de un hospital de tercer nivel. La muestra fue conformada por 18 pacientes, quienes fueron diagnosticados con Sarcoma de Kaposi epidémico y fueron tratados con DLP.

El rango de edad del estudio fue de 35 a 61 años, con una media para la edad de 35 años, con una desviación estándar de 8.89. Similar al estudio de Northfelt et al en 1998 (20), en el que el rango de edad fue de 30 a 68. Existiendo variabilidad, de acuerdo a los antecedentes sexuales de cada paciente participante, esto sobre todo por ser las edades de 20 a 40 años en las que se consideran sexualmente activas.

En cuanto al género predominó el género masculino, con un 100% del total de pacientes estudiados, similar al estudio de Cooley et al en 2007 (22), en donde

solo encontraron a dos mujeres en su población total estudiada. Se ha observado predominancia del género masculino, debido al tipo de contacto sexual en las relaciones homosexuales que involucran el contacto con mucosa oral–anal, pene–ano.

Sobre las prácticas sexuales el inicio de vida sexual en promedio en esta población fue a los 19 años, por conductas sexuales propias de los pacientes. El promedio de parejas sexuales fue de 11 en la población estudiada, encontrando diferencias al estudio de Cooley et al en 2007 (22), en donde solo se especifica práctica sexual, no se incluyen al número de parejas sexuales y no marca la edad en la que iniciaron su vida sexual. Los resultados encontrados en el estudio se explica por las conductas sexuales propias de los participantes relacionados a promiscuidad e inadecuado uso de métodos de barrera de protección sexual.

En el estudio el 100% de los pacientes practicó relaciones homosexuales y de tipo boca–ano, genital–oral similar al estudio de Cooley et al en 2007 (22) el 75% de pacientes practicó relaciones sexuales homosexuales, aunque no especifica el porcentaje de relaciones con contacto de mucosas oral anal, si se documentan las relaciones pene–ano. Se ha mencionado la transmisión previamente a través de mucosas. El resultado se explica por conductas sexuales propias de los pacientes estudiados.

En el estudio solo se encontró a un paciente con antecedente de síndrome de reconstitución inmune, correspondiendo al 5.5% de la población total. Diferente al estudio de Mosam et Alabama en 2012 (24) en donde se encontró hasta en el 21% de la población de síndrome de reconstitución inmune. En el estudio solo se incluyó a 18 pacientes debido a la contingencia de COVID-19, de haber incluido mayor número de pacientes probablemente se encontraría mayor número de casos de reconstitución inmune.

En el estudio, sobre las variables relacionadas a la respuesta al fármaco se encontró que el promedio de CD4 inicial en esta población fue de 128 mm³, y el actual en 222 mm³, con desviación estándar de 113.5296 y 138.36 respectivamente. Se realizó una prueba de Wilcoxon para valorar la relación entre

el recuento celular CD4 inicial y el actual, para determinar si existen diferencias la influencia de la misma en la respuesta en el sarcoma de Kaposi, resultando una p estadísticamente significativa. En la mayoría de los pacientes la tendencia de los CD4 es a la alza y en esos pacientes se observó un comportamiento favorable para remisión de las lesiones . A excepción de dos pacientes del estudio, en quienes hubo descenso de recuento celular CD4 respecto al inicial, uno de ellos encontrándose en el grupo que tuvo mayor ciclos de Doxorubicina Liposomal Pegilada, el otro paciente quien abandonó el tratamiento. Similar al estudio de Mosam et al en 2012 (24) en donde hubo respuesta favorable (remisión) de las lesiones en los pacientes con doxorubicina Liposomal tratados con TARV que lleva a ascenso de recuento celular. En el estudio realizado se explica la respuesta celular (incremento de CD4) por el inicio de la terapia antirretroviral.

De los 18 pacientes estudiados el 77.8% de pacientes tuvo un conteo celular menor a 200 mm^3 CD4 asociado a mal pronóstico. Similar al estudio de Cianfrocca et al. en 2010 (23) en el cual el conteo de CD4 inicial fue menor a 200 mm^3 y se asoció a un mal pronóstico respecto a respuesta a la quimioterapia. En el estudio se explica el resultado por la temporalidad en la cual fue diagnosticada el virus y la repercusión en la inmunidad celular.

La carga viral en promedio en estos pacientes inicialmente fue de 2482740.111 copias, con desviación estándar de 4818237.012 copias, el promedio del control fue de 2955.16 copias, con derivación estándar de 6491.2332, fue indetectable en el 55.5% de la población al seguimiento. Se realizó una prueba de Wilcoxon para valorar la relación entre la carga viral inicial y la actual, para determinar si existen diferencias la influencia de la misma en la respuesta en el sarcoma de Kaposi, resultado un p estadísticamente significativa. Similar al estudio de Mosam et al. en 2012 (24), a pesar de referir apego al tratamiento, se encontró cambios en los esquemas de TARV por inexistencia del inicial en la mayoría de los casos. En el estudio realizado se explica el resultado que al tener un buen apego al tratamiento antirretroviral disminuye la carga viral mejorando la respuesta a la doxorubicina.

En el estudio 100% de los pacientes tuvieron tratamiento antirretroviral específico, siendo de mayor prevalencia de forma inicial el esquema Truvada + Kaletra, hasta en el 33.3%, sin embargo, el TAR sufrió modificaciones a lo largo del tratamiento de los pacientes, a juicio del clínico del que den el seguimiento siendo en el 38.8% BYCTARVI con mayor frecuencia. El tiempo de uso en promedio del TARV al diagnóstico de SK fue de 2.2 años en el 50% de la población estudiada, en el otro 50% no se tuvo experiencia previa a TARV por debut de VIH + SK. Se reportó abandono a TARV en 1 paciente que corresponde al 5.5% de la población. En ese paciente se registró 3 años posterior al diagnóstico de VIH el sarcoma de Kaposi. Similar a la respuesta en el estudio de Mosam et. Alabama en 2012 (24) en el cual se demostró el mejor pronóstico en pacientes con SK epidémico en tratamiento antirretroviral. En el estudio el resultado fue por buen apego a tratamiento, a pesar de las modificaciones en los esquemas de antirretrovirales.

Sobre la respuesta al fármaco, se encontró en el 77.8% de los pacientes disminución de las lesiones cutáneas, en el 16.7% incremento de las lesiones todas a región cutánea, sólo un caso que corresponde al 5.5% se reportó con actividad linfática a nivel inguinal, en el 5.5% de los pacientes estatismo de las lesiones. Se realizó un análisis de correlación entre el recuento celular inicial de los pacientes (CD4) y los números de ciclos en los cuales se documento respuesta al fármaco, encontrando una correlación positiva muy baja, traduciendo que a valores menores de CD4 iniciales, mayor número de ciclos de terapia. Similar a los resultados de Mosam et. Alabama en 2012 (24) , en el cual reportó respuesta en el 66% de su población al uso de DLP y tratamiento antirretroviral.

En un paciente se documentó al debut de SK actividad tumoral, en su evolución mostró disminución de las lesiones cutáneas, así como mejoría sintomática pulmonar, similar a lo reportado por M Grūnaug et al. en 1998 (25) quien concluyó que existe un claro beneficio de supervivencia y calidad de vida para pacientes con sarcoma de Kaposi y actividad pulmonar tratados con DLP. En el estudio el resultado en sintomatología respiratoria se explica como respuesta a la doxorubicina liposomal pegilada.

No se registraron efectos adversos relacionados al uso de DLP, similar al estudio de Gill et. Alabama en 1996 (19), en el cual se concluyó la dosis estándar menor a 550 mg/m² para evitarlos.

En el caso del paciente en el que se usó posteriormente Bleomicina a la DLP, se documentó neutropenia y fiebre, similar al estudio de Stewart S et al. en 1998 (21), sin embargo, este no es un objetivo a revisar en este estudio.

Este estudio tiene como limitantes, la cantidad de pacientes, esto ante la contingencia actual, en estatus de pandemia por COVID 19, así mismo, no hablamos del seguimiento en temporalidad y si hubo respuesta mantenida, de cuánto tiempo fue. La influencia de la terapia antirretroviral por grupos no se pudo analizar debido a la variabilidad que hubo en la terapia antirretroviral en diferentes temporalidades durante la evolución, por lo ya comentado.

Se propone para mejorar el estudio de estos pacientes, la coordinación con el servicio de Infectología para el inicio de TARV al diagnóstico de VIH y SK en caso de no existir contraindicación, garantizar la distribución de los esquemas de tratamiento antirretroviral como parte de la atención médica y el apego a tratamiento en el caso de los pacientes. Además de incluir a un mayor número de pacientes en el estudio y llevar a cabo el seguimiento, para valorar tiempo de respuesta.

A pesar de contar con poca población en este estudio es de gran importancia el resultado, ya que a menor recuento celular de CD4, se requiere mayor número de ciclos de quimioterapia. Por lo cual hay que mejorar la terapia antirretroviral en los pacientes y no perpetuar los ciclos de doxorubicina liposomal pegilada, esto contribuirá a la mejoría de los pacientes, remisiones de las lesiones, menor costo de quimioterapia y el control de la enfermedad de base.

7.-CONCLUSIONES.

- La edad promedio que predominó entre los pacientes en este estudio fue de 35 años (55.5%).
- Predominio del género masculino (100%).
- Todos los pacientes encontrados para el estudio (100%) tienen diagnóstico de Sarcoma de Kaposi epidémico.
- El promedio de CD4 inicial en esta población fue de 128 mm³, y el control en 222 mm³.
- El 77.8% de pacientes tuvo un conteo celular de CD4 menor a 200 mm³ asociado a mal pronóstico.
- La carga viral en promedio en estos pacientes inicialmente fue de 2482740.111 copias, el promedio del control fue de 2955.16 copias.
- El 33.3% de pacientes contaba con terapia Antirretroviral Truvada + Kaletra, en el seguimiento siendo en el 38.8% BYCTARVI con mayor prevalencia.
- El tiempo de uso en promedio del TARV al diagnóstico de SK fue de 2.2 años en el 50% de la población estudiada, en el otro 50% no se tuvo experiencia previa a TARV por debut de VIH + SK.
- Se reportó abandono a TARV en 1 paciente que corresponde al 5.5% de la población.
- Se reportó Síndrome de Reconstitución Inmune en 1 paciente que corresponde al 5.5% de la población .
- El inicio de vida sexual en promedio en esta población fue de 19 años.
- El promedio de parejas sexuales fue de 11 en la población estudiada.
- El 100% de los pacientes practicó relaciones homosexuales, de ellos 1 paciente correspondiente el 5.5% reportó relaciones bisexuales.
- El 100% de los pacientes practicó relaciones genital-oral/ Anal-Genital.
- Se encontró en el 77.8% de los pacientes disminución de las lesiones cutáneas.

- En el 5.5% de la población se encontró actividad tumoral (pulmonar) desde el debut de sarcoma, el paciente reportó mejoría de sintomatología respiratoria.
- Se encontró en el 16.7% incremento de las lesiones todas a región cutánea, sólo un caso que corresponde al 5.5% se reportó con actividad linfática a nivel inguinal.
- Se encontró en el 5.5% de los pacientes estatisimo de las lesiones.
- Hay correlación positiva muy baja entre el recuento celular inicial CD4 y el número de ciclo en el cual hay respuesta a Doxorubicina Liposomal Pegilada.
- El inicio de TARV continua siendo el pilar de tratamiento para mejorar respuesta a Doxorubicina Liposomal en Sarcoma de Kaposi.
- No se registraron efectos adversos atribuibles a doxorubicina liposomal pegilada.

8.- BIBLIOGRAFIA.

- 1 Deeks S, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1(1): 1-22.
- 2 Curtiss P, Strazzulla L, Friedman-Kien A. An Update on Kaposi's Sarcoma: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Dermatol Ther. 2016; 6(4): 465-470.
- 3 Bhutani M, Polizzotto M, Uldrick T, Yarchoan R. Kaposi Sarcoma Associated Herpesvirus Associated Malignancies: Epidemiology, Pathogenesis, and Advances in Treatment. Seminars in Oncology. 2015; 42(2):223-246.
4. Yarchoan R, Uldrick T. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. NEJM 2018; 378(11):1029-1041.
- 5 Cesarman E, Damania B, Krown S, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1): 1-21.
- 6 Judd A, Zangerle R. Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. Clin Infect Dis. 2017; 65(8):1316-1326.
- 7 Olanipekun T, Kagbo-Kue S, Egwakhe A, Mayette M, Fransua M, Flood M. Lower Gastrointestinal Kaposi Sarcoma in HIV/AIDS: A Diagnostic Challenge. Gastrointest Tumors. 2019; 6(1-2): 51-56.
- 8 Bower M, Dalla PA, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol. 2014; 32(5): 409–414.
- 9 Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. J Clin Oncol. 1989; 7(9):1201.

Hoffmann C, Sabranski M, Esser S. HIV-Associated Kaposi's Sarcoma. *Oncol Res Treat.* 2017;40(3); 94-98.

Casper C, Krantz EM, Corey L, Kuntz SR, Wang J, Selke S, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis.* 2008; 198(1): 23-30.

Nagata N, Shimbo T, Yazaki H, Asayama N, Ahiyama J, Teruya K, et al. Predictive clinical factors in the diagnosis of gastrointestinal Kaposi's sarcoma and its endoscopic severity. *PLoS One.* 2012; 7(11): 46967.

Amerson E, Woodruff CM, Forrestel A, Wenger M, McCalmont T, LeBoit P, et al. Accuracy of clinical suspicion and pathologic diagnosis of Kaposi sarcoma in east Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(3): 295–301.

Ishihara A, Hatakeyama S, Suzuki J, Amano Y, Sasahara T, Toshima M, et al. Histological evidence for the cardiac safety of high-dose pegylated liposomal doxorubicin in a patient with HIV-associated Kaposi sarcoma: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 1-6.

Department of Health & Human Services. [internet]. U.S.A: National Library of Medicine; 2020. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV [citado 24 abril 2020]. Disponible en: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

Donato V, Guarnaccia R, Dognini J, de Pascalis G, Caruso C, Bellagamba R, et al. Radiation therapy in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Anticancer Res.* 2013; 33(5): 2153-2157.

Krown SE, Dittmer DP, Cesarman E. Pilot study of oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis.* 2011; 203(8);1082-1086.

Liu G, Yu F, Kim Y, Meng Z, Naipauer J, Looney D, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus promotes tumorigenesis by modulating the Hippo pathway. *Oncogene.* 2014; 34(27); 3536-3546.

Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2353-2364.

Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998;16(7): 2445–51.

Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(2); 683–691.

Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist*. 2007;12(1): 114–23.

Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulaflia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010; 116(16): 3969–3977.

Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, Esterhuizen T, Friedland GH, Scadden DT, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60(2): 150–157.

Grünaug M, Bogner JR, Loch O, Goebel FD. Liposomal doxorubicin in pulmonary Kaposi's sarcoma: improved survival as compared to patients without liposomal doxorubicin. *Eur J Med Res*. 1998; 3(1-2):13-19.

9.-ANEXOS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____

Patrocinador externo (si aplica): _____

Lugar y fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: _____

Procedimientos: _____

Posibles riesgos y molestias: _____

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____

Participación o retiro: _____

Privacidad y confidencialidad: _____

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autoriza que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: _____

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

NO APLICA

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
Paciente:		Folio:	
Edad:	Género	Hombre Mujer	¿VIH CON SK? SI/NO
Fecha de diagnóstico			
Recuento CD4 inicial	Recuento CD4 actual (o el más reciente, anotando fecha)		Recuento CD4 mínimo
Carga viral inicial	Carga viral actual	Carga viral mínima.	
¿Uso de TARV?	SI	NO	
Tiempo de uso	¿Cuántos esquemas?	¿Cuáles?	
Abandono de TARV	SÍ/NO	Causa	
¿Cursó con SRI?	SÍ/NO	Enfermedad:	
¿Prácticas sexuales atípicas?	SÍ/NO	Oral- genital Oral-anal Otros:	
Relaciones homosexuales	SÍ/NO	NPS	
Inicio de doxorrubicina	Número de ciclos		
¿Se documentó progresión de la enfermedad?	SÍ/NO	Sitios de progresión	
¿Disminución de lesiones?	SÍ/NO	Porcentaje de reducción	
¿Remisión de las lesiones?	SÍ/NO		
EFECTOS ADVERSOS: hematológicos			

Recolectó: Yoko Indira Cortés López

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

VARIABLES DE POBLACIÓN.

Género	Cualitativa	Nominal / Dicotómica	Femenino/ masculino	Hoja de recolección
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Hoja de recolección

VARIABLES DE ESTUDIO DEL PACIENTE.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Sarcoma de kaposi Epidémico	Cualitativa	Nominal/ dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección
CD4 iniciales	Cuantitativo	Continua	Unidades internacionales	Hoja de recolección
Carga viral inicial	Cuantitativo	Continua	copias	Hoja de recolección
Tipo de TARV	Cualitativo	Nominal	Esquema TARV	Hoja de recolección
Tiempo de uso TARV	Cuantitativo	Nominal	Tiempo	Hoja de recolección
Abandono a TARV	Cualitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección
Síndrome de reconstitución	Cualitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección

inmune				
Relaciones sexuales oral-genital.	Cuantitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección
Relaciones homosexuales	Cualitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección
Progresión a enfermedad visceral.	Cuantitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección
Disminución de la lesiones cutáneas	Cuantitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección
Remisión de lesiones	Cualitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No	Hoja de recolección
Efectos adversos	Cualitativo	Nominal / dicotómico	Sí / No/cuáles	Hoja de recolección