

Revisión histórica del sarcoma de Kaposi en la era pre-TARAA (terapia antirretroviral altamente activa): evolución con diferentes esquemas de quimioterapia y remisión con el uso de ganciclovir

Patricia Volkow*, Benedicte Jacquemin, Juan W. Zinser y Rogelio Pérez-Padilla

Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El ganciclovir, antiviral para citomegalovirus (CMV) ha mostrado actividad *in vitro* contra el herpesvirus humano 8 (HVH8), el agente casual del sarcoma de Kaposi (SK). **Material y métodos:** Analizamos todos los pacientes con SK vistos de 1985 a 1996, era pre-TARAA, e identificamos aquellos que tuvieron remisión completa (RC). **Resultados:** Se atendieron 155 pacientes con SK hasta 1996. De 150 con información suficiente, 12 recibieron ganciclovir, ocho de ellos por 21 o más días. Cuatro murieron antes de la semana 16 del inicio del ganciclovir. Identificamos cuatro varones con SK diseminado que tuvieron RC (9, 5, 10 y 5 meses) después de la administración de ganciclovir para enfermedad por CMV. Todos recibían un esquema con dos análogos nucleosídicos y se agregó indinavir posteriormente. La cuenta de CD4 cuando se inició ganciclovir fue de 11 (4%), 60 (5%), 127 (14%) y 38 (3%) células/ml, y cuando alcanzaron RC fue de 37 (4%), 109 (9%), 313 (13%) y 136 (9%) células/ml, respectivamente. Dos pacientes fallecieron sin recaída de SK, otro seguía en RC en 2000 y uno vivía en 2014 con CD4 del 27%, 820 células/ml. El uso de ganciclovir se asoció significativamente a la RC del SK ($p = 0.001$). **Conclusiones:** El uso de ganciclovir se asoció a RC del SK en la era pre-TARAA.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi. Sida. Ganciclovir. Herpesvirus humano 8.

Abstract

Ganciclovir has shown *in vitro* anti-human herpesvirus-8 activity, Kaposi sarcoma agent. We analyzed all Kaposi sarcoma patients from 1985 to 1996 pre-HAART era and identified Kaposi sarcoma/AIDS patients who achieved complete remission prior to HAART use. **Results:** We saw 155 Kaposi sarcoma patients up to 1996, 150 with enough information, only 12 received ganciclovir, eight of them for ≥ 21 days; four died within 16 weeks of ganciclovir administration. We identified four male patients with extensive Kaposi sarcoma with complete remission achieved after ganciclovir for CMV end-organ disease. Complete remission was achieved (9, 5, 10 and 5 months) after ganciclovir, which persisted even after antiretroviral therapy failure. All received two nucleosides and indinavir was later added with irregular compliance. The CD4 counts when ganciclovir was started: 11 (4%), 60 (5%), 127 (14%), and 38 (3%) and when they achieved complete remission: 37 (4%), 109 (9%), 313 (13%) and 136 (9%), respectively. Two patients died with no Kaposi sarcoma relapse three years later, with wasting syndrome and

Correspondencia:

*Patricia Volkow

Instituto Nacional de Cancerología

San Fernando, 22

Col. Tlapan

C.P. 14080, Ciudad de México, México

E-mail: pvolkow@gmail.com

other pulmonary-embolism seven years later. One was lost to follow-up in complete remission in the year 2000, the other was alive in 2014 with 27% 820 CD4 cells/ml. The use of ganciclovir was statistically significantly associated with Kaposi sarcoma remission $p = 0.001$. **Conclusions:** Ganciclovir use was associated to complete remission of Kaposi sarcoma in the pre-HAART era. (Gac Med Mex. 2016;152:96-102)

Corresponding author: Patricia Volkow, pvolkowf@gmail.com

KEY WORDS: Kaposi sarcoma. AIDS. Ganciclovir. Human herpesvirus 8.

Introducción

El SK fue descrito en 1872 por el patólogo húngaro Moritz Kaposi¹, y desde entonces se consideró una enfermedad neoplásica. Inicialmente se describió la forma clásica en hombres del Mediterráneo de ascendencia judía viviendo en Europa o los Estados Unidos, que desarrollaban una enfermedad de curso indolente, a diferencia de la forma africana, que afectaba también a niños con un curso rápidamente progresivo y mortal. En los años 1970 se describió su ocurrencia en pacientes con trasplante de órganos sólidos sometidos a inmunosupresión iatrogénica². Al inicio de la década de 1980 cobró una enorme importancia, ya que se convirtió en uno de los marcadores del inicio de la epidemia de sida^{3,4}, y el número de casos creció hasta llegar a considerarse una segunda epidemia ligada a la del sida.

La epidemiología sugería la existencia de un agente infeccioso como causa de esta enfermedad, clasificada como un sarcoma de bajo grado. En 1994 se describió un nuevo herpesvirus humano, el HHV8 o virus del SK (HHV-8/VSK), considerado el agente indispensable para el desarrollo del SK. Hoy se reconoce que el SK es una enfermedad proliferativa asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mediada por citocinas, donde la presencia del HHV-8 es esencial para el proceso⁵⁻⁷. Es una enfermedad con un curso clínico impredecible, tanto en pacientes infectados con VIH como en personas no infectadas⁸. En la era pre-TARAA, los pacientes con SK podían tener un curso indolente y morir por otros eventos definitorios de sida, o presentarse como una enfermedad rápidamente progresiva, inclusive fulminante, y llevar a la muerte al paciente en semanas.

Ha existido una gran discrepancia en relación al manejo del SK: los oncólogos, en la era pre-TARAA, la seguían considerando una enfermedad neoplásica y en consecuencia trataban a los pacientes con SK a base de quimioterapia; inclusive esquemas mieloablativos con sobrevidas muy cortas. Los especialistas en

enfermedad infecciosas han guardado una conducta más conservadora y manejaban a los pacientes con SK limitado a la piel únicamente con antirretrovirales, con o sin aplicación local de algunos agentes, crioterapia e inclusive radioterapia para manejar lesiones estéticas. Esta conducta evitaba incrementar la inmunosupresión, factor indispensable en la patogénesis y el desarrollo de esta enfermedad.

La era TARAA marca un parteaguas en esta enfermedad, ya que pronto se observó que en los pacientes con SK que recibían TARAA las lesiones remitían en paralelo a la reconstitución inmunitaria, sin necesidad de ningún otro tratamiento. En la era TARAA, entre el 9 y el 50% de los pacientes con SK pueden alcanzar RC solo con el manejo antirretroviral⁹⁻¹².

Como ya fue mencionado, el HHV8/KSHV es el agente infeccioso del SK y su presencia se ha documentado en todas las formas clínicas reconocidas⁶. Se ha probado la actividad *in vitro* contra el HHV8/KSHV de varios agentes antivirales, entre ellos foscarnet, cidofovir y ganciclovir^{13,14}. Estos fármacos están indicados para el manejo de la infección por CMV en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo pacientes con sida. En la era pre-TARAA, la evidencia clínica ha mostrado que los pacientes con sida que recibían ganciclovir o foscarnet profiláctico tenían un riesgo significativamente menor de desarrollar SK^{15,16}. Adicionalmente, se ha demostrado que el foscarnet y el cidofovir lograron la erradicación del HHV8/KSHV de pacientes con y sin VIH con SK. Esta evidencia sugiere que dichos antivirales pudiesen tener un papel terapéutico en el SK¹⁷.

El objetivo de este trabajo fue revisar en forma retrospectiva los pacientes con SK de la Clínica de VIH/sida del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en la era pre-TARAA que habían recibido ganciclovir, y cuál había sido la evolución de estos enfermos. Describimos el curso clínico de cuatro de ellos que presentaron RC y sostenida asociada al uso de ganciclovir. También evaluamos la sobrevida y la respuesta clínica con los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en la era pre-TARAA.

Tabla 1. Pacientes con SK que recibieron ganciclovir y que remitieron antes del inicio de la triple terapia antirretroviral con o sin quimioterapia. La quimioterapia, en todos los casos, consistió en 2 mg de vincristina + 15 unidades de bleomicina.

No	Fecha primera lesión de SK	Fecha diagnóstico de SK diseminado	CD4(%) al diagnóstico de SK diseminado	Hb	Fecha inicio del ganciclovir	Fecha remisión de SK	CD4 (%) a la remisión	Ciclos de QTx	CD4 (%) En 1999
1	Dic 94	May 95	11 (4%)	8.9	Abr 96	Ene 97	37 (4%)	0	258 (12%)
2	May 96	Ago 96	60 (5%)	9.4	Oct 96	Mar 97	109 (9%)	3	525 (17%)
3	Nov 94	Ene 95	127 (14%)	11.1	May 96	Mar 97	313 (13%)	20*	409 (13%)
4	Dic 94	Ago 96	30 (3%)	6.1	Sep 96	Feb 97	136 (9%)	0	149 (6%)

*Este paciente había recibido 17 ciclos previos al uso de ganciclovir y tres ciclos después del ganciclovir.
SK: Sarcoma de Kaposi; Tx: tratamiento; Dx: diagnóstico; Hb: hemoglobina; QTx: quimioterapia.

Material y métodos

Se hizo una revisión de todos los expedientes de pacientes ingresados al Instituto Nacional de Oncología desde el inicio de la epidemia hasta 1996. Se recabaron la edad, el sexo, la ruta de transmisión, el tipo y el número de ciclos de quimioterapia si la recibieron, si recibieron o no radioterapia, el desenlace y si recibieron ganciclovir al menos por 21 días (tiempo mínimo para esperar una respuesta al medicamento), y la evolución clínica.

Se consideró SK diseminado cuando presentaban al menos dos de las siguientes características: más de 30 lesiones en la piel, linfedema, compromiso de la mucosa gástrica, Kaposi pulmonar o Kaposi linfadenopático.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron como número y porcentaje; las continuas, como media, mediana y rangos. Se compararon grupos de acuerdo con la distribución de las variables (pruebas *t* de Student y de Wilcoxon) y se buscaron asociaciones entre variables de riesgo y la remisión del Kaposi mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se analizó la sobrevida de los pacientes en función del tipo de esquema de quimioterapia recibido, tomando en cuenta como tiempo inicial la fecha de diagnóstico o la fecha de inicio de la quimioterapia, por medio de la prueba de *log-rank*, haciendo gráficas tipo Kaplan-Meier, y ajustando por edad y presencia de afectación pulmonar (de mal pronóstico) mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 12.0. Finalmente, se describe el curso clínico de

los cuatro pacientes que presentaron remisión del Kaposi posterior a la administración de ganciclovir y antes del inicio del esquema antirretroviral con inhibidores de la proteasa (IP). (Se considera que el uso de un IP y dos análogos nucleosídicos en forma concomitante es un TARAA.)

Resultados

El primer caso de SK se diagnosticó en el INCAN en 1985, el siguiente paciente fue visto en 1989, y en el periodo de estudio hasta 1996 se registraron un total de 155 casos. La edad promedio fue 32 años (mediana: 33.6 años; rango: 20-59). El 99.3% eran hombres; solo hubo una mujer con SK. El 68.6% de los hombres refirieron tener solo sexo con hombres, el 18.9% eran bisexuales, el 9.8% eran heterosexuales, el 1.96% referían haber sido transfundidos y del 0.65% se desconoce el dato.

En 150 pacientes se contaba con la información de si se administró o no ganciclovir; 12 pacientes lo recibieron, y de estos, solo ocho durante 21 días o más.

De los ocho pacientes que recibieron ganciclovir más de 21 días, uno se excluyó del análisis porque había recibido previamente interferón y la administración de ganciclovir fue concomitante con la de prednisona (el uso de corticoesteroides agrava la evolución del SK¹⁸). Uno falleció a las 8 semanas de iniciado el ganciclovir con deterioro del SK, otro se perdió en la semana 15 de inicio de ganciclovir con deterioro del SK, y el tercero se perdió en la semana 12 de iniciado el ganciclovir, con desgaste y sin mejoría del SK.

Los otros cuatro pacientes presentaron remisión del Kaposi y son los casos que a continuación se describen. La tabla 1 muestra la fecha de diagnóstico del

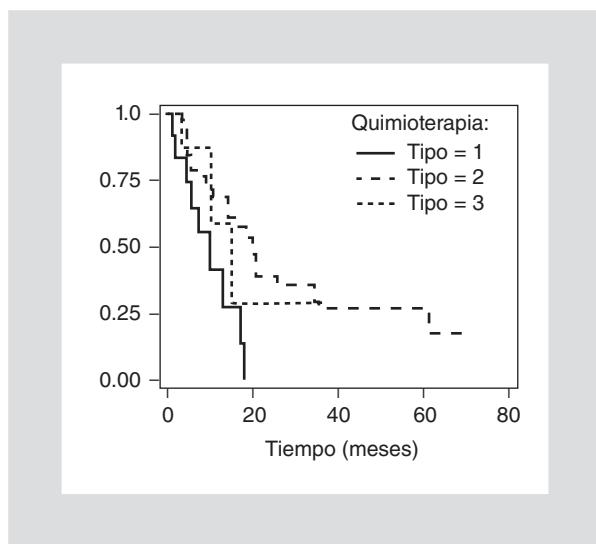


Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan Meier por tipo de quimioterapia recibida en pacientes con SK, en la era pre-TARAA, a partir del diagnóstico de sida. Tipo 1: adriamicina + vincristina + bleomicina. Tipo 2: vincristina + bleomicina. Tipo 3: bleomicina.

Kaposi, la cuenta de CD4 al diagnóstico y la remisión del Kaposi, y la fecha de inicio del ganciclovir.

De los siete pacientes que recibieron más de 21 días de ganciclovir, cuatro tuvieron RC (los otros tres fallecieron antes de 16 semanas de haber recibido el ganciclovir), en comparación con 106 pacientes que nunca recibieron ganciclovir, con solo seis remisiones completas ($p = 0.001$; prueba exacta de Fisher). Cabe destacar que los seis pacientes que remitieron y no habían recibido ganciclovir fueron tratados con un esquema con IP, y cinco de ellos con quimioterapia con bleomicina y vincristina; todos sobrevivieron al año 1996, cuando se inició el uso de IP en México (TARAA).

En relación a la quimioterapia, 71 (47.4%) pacientes la recibieron: 13 (18%) adriamicina + vincristina + bleomicina un promedio de 3.7 ciclos (rango: 1-6), 51 (71.8%) bleomicina y vincristina un promedio de 6.5 ciclos (rango: 1-24) y 7 (9.8%) bleomicina, un promedio de 5.5 ciclos (rango: 1-12 ciclos). Al comparar la sobrevida por tipo de quimioterapia recibida se encontró un significativo incremento en la mortalidad en el grupo de pacientes que recibieron adriamicina + vincristina + bleomicina (Fig. 1).

La sobrevida media del grupo de pacientes que recibió adriamicina + vincristina + bleomicina fue de 161 días, y la del grupo tratado con vincristina + bleomicina fue de 356 días.

La sobrevida a partir del inicio de la quimioterapia (riesgos proporcionales de Cox) fue menor en el grupo

de pacientes tratados con adriamicina + vincristina + bleomicina, con $p = 0.05$ (hazard ratio: 0.47; intervalo de confianza del 95%: 0.22-1.01) ajustado por edad y presencia de afección pulmonar.

Todos los pacientes que remitieron con ganciclovir recibieron un esquema con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN), y les fue agregado un IP cuando ya había remitido el SK.

A continuación se hace una descripción del curso clínico de los pacientes que recibieron ganciclovir y remitieron.

Caso 1

Hombre de 39 años de edad, se le diagnosticó sida en mayo de 1995. Notó la primera lesión de SK un año antes de presentar compromiso diseminado, con más de 30 lesiones en piel, linfedema en ambas extremidades inferiores, y el paladar duro totalmente sustituido por SK. Inició azitromicina (AZT) en junio de 1995, y la biopsia de un ganglio confirmó SK. Recibió radioterapia en la región inguinal y se le agregó manejo con zalcitabina (DDC). En febrero de 1996, la cuenta de CD4 era de 38 células/ml. Persistían las lesiones de SK. En marzo de 1996 inicia alteraciones visuales secundarias a coriorretinitis por CMV y se le administró ganciclovir durante 21 días. En mayo se agregó herpes zóster y se añadió al manejo aciclovir. En julio se modifica el esquema por indinavir + didanosina (DDI) + lamivudina (3TC). Por recaída de la retinitis por CMV se reinició el ganciclovir. En agosto se diagnosticó tuberculosis y se inició manejo con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. En septiembre suspendió el indinavir (por motivos económicos, solo lo tomó 2 meses). En enero de 1997 presenta RC de las lesiones de SK con una cuenta de CD4 del 4%, 37 células/ml. Ese mes cambia manejo a AZT + DDI + saquinavir en cápsulas suaves. La carga viral en julio de 1997 se informó en 110,000 copias. Vivió ciego, sin evidencia de SK, solo con áreas hiperpigmentadas en las zonas radiadas. Murió en marzo del año 2000 por síndrome de desgaste y neumonía sin evidencia de SK.

Caso 2

Hombre de 26 años al que se diagnosticó sida en agosto de 1996. Había perdido 11 kg de peso, tenía SK diseminado incluyendo el tracto gastrointestinal, con extenso linfedema. En octubre de 1996 desarrolló

coriorretinitis por CMV y recibió ganciclovir por 21 días. Se le inició DDI + 3TC, que recibía irregularmente por motivos económicos. Se le administraron tres ciclos de vincristina (2 mg) y bleomicina (15 mg); el último, en enero de 1997. En febrero presenta recaída de la coriorretinitis por CMV y reinicia ganciclovir. En abril de 1997 alcanza RC del SK y en julio de ese año inicia AZT + 3TC + indinavir proporcionado en el Seguro Social. Estaba vivo y asintomático en julio del año 2000 siguiendo su esquema terapéutico, fecha desde la cual no se ha presentado a consulta.

Caso 3

Hombre de 32 años de edad con diagnóstico de sida en enero de 1995. Tenía lesiones diseminadas de SK en piel, linfedema, diarrea crónica y pérdida de 5 kg de peso. Se inició manejo con vincristina (2 mg), bleomicina (15 mg) y AZT-DDI, con remisión parcial. Recibió 10 ciclos mensuales de quimioterapia hasta septiembre de 1995. Desarrolló diarrea crónica y síndrome de desgaste. En noviembre le aplicaron radioterapia a las extremidades inferiores por linfedema intratable y se le realizó una colonoscopia, sin hallazgos positivos. Continuó con diarrea y pérdida de peso. Recibió siete ciclos más de quimioterapia y en una nueva colonoscopia, en mayo de 1996, se documentó colitis por CMV en la biopsia, por lo que se administró ganciclovir por 21 días, con remisión de la diarrea. Recibió tres ciclos más de quimioterapia y en agosto de 1996 inició indinavir + AZT + DDI. El tratamiento antirretroviral era irregular por motivos económicos. En marzo de 1997 alcanzó RC del SK. En julio del año 2000 se documentó falla virológica, con 566,000 CD4, 16%, 341 células/ml. Ingresó al programa de acceso universal a TARAA y se le cambió el esquema antiviral. En su última consulta, de julio de 2014, tenía un 27% de CD4, 820 totales, y su carga viral era indetectable, sin evidencia de SK.

Caso 4

Hombre de 59 años de edad diagnosticado con sida en octubre de 1994. Había perdido 15 kg de peso, tenía fiebre intermitente, diarrea y candidiasis oral. En diciembre notó múltiples lesiones de SK en el tórax, por lo que inició AZT y 3 meses después se agregó DDI. Recibió doxiciclina para sífilis latente. En julio de 1995 recibió radioterapia superficial en la piel del tórax y la cara. En octubre se agregó diarrea. En enero de 1996 notó lesiones de SK en la mucosa oral, vuelve a

perder peso y presenta dolor abdominal intenso tipo cólico. En abril de 1996 se cambia el tratamiento a 3TC + AZT; su cuenta de CD4 era de 32 células/ml. En mayo de 1996 se practicó panendoscopia que mostró múltiples lesiones de SK en todo el tracto gastrointestinal superior. En septiembre se agregó hemorragia de tubo digestivo bajo, secundaria a colitis por CMV; se le inició ganciclovir y 2 días después deja de presentar hemorragia sin mejoría; persistía con dolor abdominal. Se le practicó laparotomía exploradora que mostró lesiones de SK diseminadas en todo el tracto intestinal; algunas estenosaban la luz del intestino. Se le agregó indinavir al esquema con AZT-3TC en octubre de 1996. El dolor abdominal desapareció en paralelo a la remisión de las lesiones cutáneas, en febrero de 1997. En marzo se diagnostica retinitis por CMV en ambos ojos y reinicia el ganciclovir. En abril de 1997 se le realiza una panendoscopia, en la que ya no se encontraron lesiones de SK.

En agosto de 1997 recae de la retinitis y se reinicia ganciclovir por 21 días, y se deja con ganciclovir a dosis profiláctica a través de un puerto vascular subcutáneo. El tratamiento antirretroviral se cambia por saquinavir HJ (hard jells) + ritonavir + DDI + estavudina (D4T); sin embargo, no toleró el ritonavir y continuó únicamente con saquinavir HJ + DDI + D4T. En octubre de 1998 desarrolló endocarditis por estafilococos coagulasa negativos secundaria a infección del *Port-a-cath*, el cual se retira y se trata 4 semanas con vancomicina; se suspende la profilaxis con ganciclovir. En noviembre de 1998 inicia tratamiento con cápsulas suaves de saquinavir. En abril de 1999, su carga viral era de 56,000 copias. En junio presentó una nueva recaída de colitis por CMV y se le reinicia ganciclovir. La carga viral en agosto de 1999 era de 1,200 copias/ml. En mayo del año 2000 su carga viral era de 4,200 copias y la cuenta de CD4 era del 10%, 131 células/ml. Nunca logró una carga viral indetectable. Continuó con ganciclovir profiláctico y falleció en septiembre de 2004 sin evidencia de SK, a causa de una tromboembolia pulmonar secundaria a una fractura de cadera.

Discusión

El SK era una enfermedad muy poco frecuente antes de la epidemia del sida. Cobró gran importancia en la segunda mitad de la década de 1980 y se constituyó como una de las causas de muerte más frecuentes en los pacientes con sida en los primeros años de la epidemia. Es una enfermedad enigmática, de curso clínico impredecible.

En los inicios de la década de 1990, cuando solo existían como tratamiento antirretroviral los ITRAN, AZT y poco más tarde DDC y DDI, el SK se manejaba en el INCAN con un esquema triple de quimioterapia (adriamicina, bleomicina y vincristina)¹⁹. La mediana de ciclos recibidos de este esquema era de cuatro, con un rango de uno a seis ciclos. Ningún paciente recibió más de seis ciclos porque fallecían con progresión de la enfermedad. Lo que si observábamos con este esquema era una remisión inicial de muy corta duración (semanas) seguida de una recaída rápida, con progresión masiva de las placas de SK con o sin linfedema generalizado, asociado a una mortalidad del 100%. Esta observación clínica se respalda con una disminución en la sobrevida media en los tratados con este esquema en comparación con los otros dos esquemas que fueron introducidos para el manejo de los pacientes con SK en el INCAN (161 frente a 356 días, respectivamente) (Fig. 1).

A partir de 1992 se abandonó este esquema de quimioterapia y se adoptó una conducta más conservadora. En los pacientes con pocas lesiones sin compromiso visceral se daban solo antirretrovirales (en este periodo solo se contaba con dos análogos nucleosídicos que únicamente tomaban los pacientes que podían comprarlos); en caso de dolor o por razones cosméticas, radioterapia; y en pacientes con SK cutáneo diseminado o compromiso visceral se administraba un régimen de quimioterapia no mielosupresora a base de vincristina (2 mg) y bleomicina (15 unidades), asociados al uso de AZT^{20,21}.

En los pacientes con sida y SK sin compromiso visceral tratados solo con dos ITRAN observamos un curso clínico indolente de las lesiones, generalmente con enfermedad estable y rara vez progresión agresiva. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con SK diseminado se administraba quimioterapia a base de vincristina + bleomicina y más tarde se introdujo también la administración de bleomicina como agente único. Antes de la era TARAA (1996) no observamos pacientes que cursaran con RC del SK, a excepción de cuatro pacientes que recibieron ganciclovir por más de 21 días para el manejo de una infección por CMV. Poco después de la administración del ganciclovir presentaron una exacerbación del linfedema y del dolor asociado a las lesiones de SK. Dos de ellos recibieron tres ciclos de quimioterapia después del ganciclovir, dos de ellos nunca recibieron quimioterapia y las lesiones empezaron a mejorar y alcanzaron RC en promedio 7 meses después de haber recibido ganciclovir por primera ocasión, ya que tres

pacientes recibieron más de un ciclo o quedaron con profilaxis secundaria.

Estos pacientes alcanzaron RC aun cuando sus CD4 estaban bajos y continuaban con replicación viral del VIH. Los cuatro pacientes recibieron posteriormente un esquema antirretroviral triple con ITRAN e IP. En todos los casos se agregó el IP a un esquema previo con dos ITRAN. Inclusive ya en la era TARAA, en los finales de la década de 1990, tres de ellos tuvieron falla al tratamiento y replicación viral alta sin recaída del SK.

No se puede negar el papel que tiene el uso de tres antirretrovirales en la larga sobrevida de los cuatro pacientes, pero en tres de ellos este esquema administrado regularmente se introdujo después de haber alcanzado la RC del SK, y por ello no es atribuible al TARAA. Hoy día es reconocido que puede alcanzarse la RC del SK solo con TARAA cuando se restituye la función inmunitaria⁹⁻¹². Sin embargo, la recuperación inmunitaria al momento de la RC del SK en estos enfermos era de leve a moderada: tres de ellos tenían una cuenta de CD4 menor de 150 células/ml (Tabla 1).

Por otra parte, creemos que el linfedema observado pocas semanas después de la administración de la terapia con ganciclovir puede ser un fenómeno similar a lo descrito en los pacientes que desarrollan síndrome de recuperación inmunitaria con exacerbación de las lesiones de SK²²⁻²⁴. No podemos descartar que la quimioterapia haya tenido un papel benéfico, especialmente durante la exacerbación del KS observada tras la administración del ganciclovir, sobre todo el linfedema, ya que los síntomas asociados a este mejoraron de manera sustancial con la administración de vincristina y bleomicina. La remisión se sostuvo por más de 3 años; dos de los enfermos fallecieron por otras causas, uno de ellos inclusive abandonó el TARAA y a pesar de desarrollar un síndrome de desgaste antes de su muerte nunca presentó recaída de las lesiones. Dos pacientes se encontraban vivos y en control con TARAA, uno con seguimiento hasta el año 2000 y otro hasta 2014, con carga viral indetectable y cuenta de CD4 de 820 células/ml.

El incremento en la sobrevida de los pacientes con sida en la era TARAA permitió esta observación, que analizada estadísticamente resultó ser significativa. Por otra parte, la mejoría inmunitaria con el uso extendido de TARAA ha disminuido la incidencia de enfermedad por CMV, y el uso de ganciclovir o su análogo valganciclovir ha disminuido en la última década. El número de pacientes con tratamiento concomitante de SK, CMV y TARAA es muy poco frecuente en la serie

de Dupont⁹; solo tres tuvieron manejo concomitante con TARAA y tratamiento anti-CMV.

Por los datos epidemiológicos⁷, la evolución impredecible, la remisión con la restitución inmunitaria⁹⁻¹², la multicentricidad²⁵, la polyclonalidad²⁶ y la identificación de un agente infeccioso causal (HHV-8/VSK)^{5,6}, se ha postulado que el SK no es realmente una enfermedad maligna. Más aún, la regresión de las lesiones de SK al suspender el tratamiento inmunosupresor iatrogénico²⁷ sustenta que el comportamiento de esta no es el de una enfermedad maligna. Los casos que presentamos tuvieron regresión del SK atribuible a la terapia anti-HHV-8, y no a la recuperación inmunitaria, ya que esta fue de leve a moderada al alcanzar la RC de las lesiones. La regresión de un proceso «maligno» después de erradicar un agente infeccioso ha sido previamente descrita para *Helicobacter pylori*²⁸⁻³¹, y este podría ser el caso con el agente antiviral ganciclovir y el HHV-8.

El beneficio clínico de otros antivirales en el SK también ha sido descrito con la administración sistémica de cidofovir y de foscarnet^{17,32}. Estos dos medicamentos y el ganciclovir son los únicos antivirales que han mostrado actividad *in vitro* contra el HHV-8/VSK^{13,14}. Se ha demostrado el beneficio clínico del uso de ganciclovir en la enfermedad de Castelman multicéntrica, un proceso linfoproliferativo causado también por el HHV8/KSHV, y se ha planteado la utilidad del uso de antivirales en las diferentes patologías producidas por HHV-8/VSK^{33,34}.

La limitante de este reporte es que se trata de una revisión retrospectiva de solo cuatro casos; sin embargo, todos alcanzaron la remisión del SK antes de recibir regularmente un esquema TARAA.

La RC del SK con terapia antiviral contra el HHV-8/VSK^{17,35} abre una nueva perspectiva en el tratamiento del SK y contribuye al entendimiento de la patogénesis de esta enfermedad. El futuro plantea la necesidad de realizar estudios prospectivos para establecer con claridad el papel terapéutico de la terapia anti-HHV-8 en el manejo del SK.

Bibliografía

1. Barun M. Classics in oncology: idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin by Kaposi. CA Cancer J Clin. 1982;32:340-7.
2. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: report of 20 cases. Transplantation. 1979;27:8-11.
3. Gottlieb GJ, Ragaz A, Vogel JV, et al. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. Am J Dermatopathol. 1981;3:111-4.
4. Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. Ann Intern Med. 1982;96(6 Pt 1):693-700.
5. Chang Y, Ceserman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science. 1994 Dec 16;266(5192):1865-9.
6. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, et al. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. Lancet. 1995;345:759-61.
7. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. N Engl J Med. 1998;338:948-54.
8. Dezube BJ. Clinical presentation and natural history of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Hematol Oncol Clin North Am. 1996;10:1023.
9. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. AIDS. 2000;14:987-93.
10. Aboulafia DM. Regression of acquired immunodeficiency syndrome-related pulmonary Kaposi's sarcoma after highly active antiretroviral therapy. Mayo Clin Proc. 1998;73:439-43.
11. Murphy M, Armstrong D, Sepkowitz KA, Akhami RN, Myskowski PL. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following treatment with an HIV-1 protease inhibitor. AIDS. 1997;11:261-2.
12. Bower M, Weir J, Francis N, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. AIDS. 2009;23:1701-6.
13. Neyts J, Clerq E. Antiviral drug susceptibility of human herpesvirus. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:2754-6.
14. Medveczky MM, Hovarth E, Lund T, Medveczky P. In vitro antiviral drug sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. AIDS. 1997;11:1327-32.
15. Mocroft A, Youle M, Gazzard B, Morcinek J, Halai R, Phillips AN. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. AIDS. 1996;10:1101-5.
16. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antitherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from Multicenter AIDS Cohort Study. J Infect Dis. 1996;173:1477-80.
17. Badiaga S, Parola P, Zandotti C, Brouqi P. Successful treatment of Kaposi's sarcoma with combination of antiviral drug therapy and chemotherapy: two case reports. Clin Infect Dis. 1998;27:1558-9.
18. Volkow PF, Cornejo P, Zinser JW, Ormsby CE, Reyes-Terán G. Life-threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS. 2008;22:663-5.
19. Gill PS, Rarick MU, Espinal B, et al. Advanced acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. Results of pilot studies using combination chemotherapy. Cancer. 1990;65:1074-8.
20. Gompels MM, Hill A, Jenkins P, et al. Kaposi's sarcoma in HIV infection treated with vincristine and bleomycin. AIDS. 1992;6:1175-80.
21. Rarick MU, Gills PS, Montgomery T, Bernstein-Singer M, Jones B, Levine AM. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with combination chemotherapy (vincristine and bleomycin) and zidovudine. Ann Oncol. 1990;1:147-9.
22. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescent Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. AIDS Patient Care STDS. 2005;19:635-44.
23. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol. 2005;23:5224-8.
24. Volkow-Fernández P, Cornejo-Jáurez P. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with Kaposi's sarcoma starting HAART in México. Mexico City: AIDS 2008; Abstract no. WEPE0205.
25. Weiss RA. The conundrum of Kaposi's Sarcoma. Eur J Cancer. 1990;26:657-9.
26. Delabesse E, Oksenhendler E, Lebbé C, Vérola O, Varet B, Turhan AG. Molecular analysis of clonality in Kaposi's sarcoma. J Clin Pathol. 1997;50:664-8.
27. Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL, et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. Am J Med. 1979;67:759-65.
28. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1993;342:575-7.
29. Raderer M, Pfeffel F, Pohl G, Mannhalter C, Vlencak J, Chott A. Regression of colonic low grade B cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Gut. 2000;46:133-5.
30. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet. 1995;345:1591-4.
31. Huang GC, Sheu BS, Tsao CJ, Lin XZ, Su IJ. Eradication of *Helicobacter pylori* results in regression of B-cell low grade gastric MALToma with evident B-symptoms. Hepatogastroenterology. 1998;45:2464-7.
32. Simonart T. Abatement of cutaneous Kaposi's sarcoma associated with cidofovir treatment. Clin Infect Dis. 1998;27:1562.
33. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi's sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. Blood. 2011;117:6975-86.
34. Grant S, Casper C. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. Curr Opin Infect Dis. 2011;24:295-301.
35. Tavio MG, Nasti G, Spina M, Errante D, Vaccher E, Tirelli U. Highly active antiretroviral therapy in HIV-related Kaposi's sarcoma. Ann Oncol. 1998;9:923.