

11212<sup>2ej</sup>



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE KAPOSI  
RELACIONADO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
ADQUIRIDA CON RETINOIDES TOPICOS

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PRESENTA:  
**ANA ELENA DOMINGUEZ ESPINOSA**  
COMO PARTE DE LOS REQUERIMIENTOS  
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

DIRECTOR DE TESIS: DRA. LILIANA SERRANO JAEN.



**IMSS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

211030

1999

Z



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

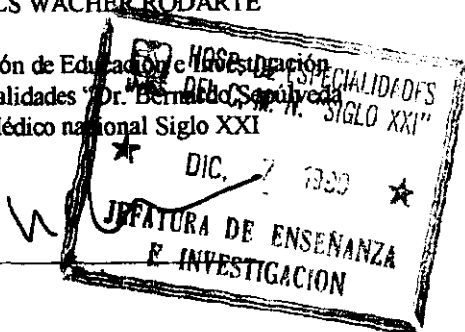
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

He aquí , amargura grande me sobrevino en la paz ,  
mas a ti agradó librar mi vida del hoyo de  
corrupción ; porque echaste tras tus espaldas todos  
mis pecados.

Isaías 38 : 17

DR. NIELS WACHER RODARTE

Jefe de la División de Educación y  
Hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI



DRA ADRIANA E. ANIDES FONSECA

Profesora Titular del Curso de Posgrado en Dermatología  
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA LILIANA G. SERRANO JAEN

Directora de Tesis  
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**COLABORADORES DE TESIS**

**DRA. LUZ M<sup>a</sup> GOMEZ JIMENEZ**

**Médico del Servicio de Patología  
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**DR. ABDIEL ANTONIO OCAMPO**

**Coordinador de Epidemiología Clínica  
División de Educación e Investigación  
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

## TABLA DE CONTENIDO

RUBRICAS.....	III
COLABORADORES.....	IV
CONTENIDO.....	V
INDICE GENERAL.....	VI
RESUMEN.....	IX
INDICE DE ILUSTRACIONES.....	X
GLOSARIO.....	XI
AGRADECIMIENTOS.....	XIII

## INDICE GENERAL

### CAPITULO I

#### INTRODUCCION

1.1 Generalidades.....	1
1.2 Clasificación.....	2
1.2.1 Sarcoma de Kaposi clásico.....	3
1.2.2 Sarcoma de Kaposi endémico africano.....	4
1.2.3 Sarcoma de Kaposi en inmunosupresión no asociada al VIH.....	5
1.2.4 Sarcoma de Kaposi epidémico ( asociado al VIH)..	6
1.3 Histología .....	10
1.3.1 Microscopía de Luz.....	10
1.3.2 Histoquímica.....	11
1.3.3 Microscopía Electrónica .....	12
1.4 Histogénesis.....	13
1.5 Etiología.....	13
1.6 Tratamiento.....	19
1.7 Retinoides.....	26
1.8 Retinoides y Cáncer.....	30
1.9 Retinoides y Sarcoma de Kaposi Relacionado a VIH.....	32

## CAPITULO 2

### DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

2.1 Planteamiento del problema.....	37
2.2 Hipótesis.....	37
2.3 Objetivos.....	37
2.3.1 General.....	37
2.3.2 Específicos.....	37
2.4 Material y Métodos.....	38
2.4.1 Diseño del estudio.....	38
2.4.2 Universo de trabajo.....	38
2.4.3 Descripción de las variables.....	38
2.4.4 Descripción operativa.....	38
2.4.5 Criterios de selección.....	39
2.4.6 Procedimiento.....	39
2.4.7 Análisis estadístico.....	41
2.5 Resultados.....	41
2.5.1 Distribución por edad y sexo.....	41
2.5.2 Modo de transmisión del VIH.....	41
2.5.3 Etapa clínica del SIDA y cifras de CD4.....	42
2.5.4 Tiempo de evolución del SK.....	42
2.5.5 Topografía , morfología y número de lesiones.....	42
2.5.6 Tratamientos previos.....	42
2.5.7 Respuesta terapéutica.....	43
2.5.8 Seguimiento.....	43
2.5.9 Efectos adversos.....	43



## **CAPITULO 3**

### **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

<b>3.1 Discusión.....</b>	<b>44</b>
<b>3.2 Conclusiones.....</b>	<b>45</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>59</b>
<b>Anexo 2.....</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>61</b>

## RESUMEN

### TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO A VIH CON RETINOIDES TOPICOS

El sarcoma de Kaposi es el tumor más común en pacientes con VIH y actualmente no existe tratamiento ideal.

El propósito de éste estudio fue conocer la eficacia de la tretinoína tópica en crema al 0.1% en el sarcoma de Kaposi asociado a VIH tanto clínica como histológicamente y evaluar los efectos adversos del medicamento.

Incluimos 14 pacientes con sarcoma de Kaposi cutáneo que presentaban menos de 10 lesiones. A los pacientes se les realizó una evaluación que incluía como parámetros: topografía, número de lesiones, coloración, tamaño e infiltración. Se tomó iconografía y biopsia de piel previa al tratamiento.

A cada paciente se le proporcionó un tubo de tretinoína crema al 0.1%, para aplicarlo en las lesiones 2 veces al día. Los pacientes fueron evaluados cada 3 semanas según los parámetros mencionados; cuando la lesión clínicamente había desaparecido se les tomó biopsia y si ésta no mostraba datos histológicos del tumor se daba por terminado el tratamiento.

Fueron excluidos 3 pacientes: 1 por infiltración a ganglios linfáticos y 2 por falta de apego al tratamiento. Se incluyeron en el análisis a 11 pacientes, de éstos 7 presentaron curación clínica e histológica, el tiempo de tratamiento promedio fue de 21 semanas. Los 4 pacientes restantes han presentado mejoría en las lesiones entre el 25 al 50% y continúan en tratamiento.

Este es un estudio preliminar donde la tretinoína en crema 0.1% fue útil en el tratamiento del sarcoma de Kaposi cutáneo asociado a VIH cuando el paciente presenta escasas lesiones y la morfología es de pápulas. Sin embargo hace falta ampliar la muestra de pacientes, así como estudios comparativos entre diversas concentraciones del retinoide para sustentar de forma más consistente su utilidad y determinar la concentración más efectiva.

## INDICE DE ILUSTRACIONES

1. Fotografía clínica de SK pretratamiento I.....	47
2. Fotografía clínica postratamiento 12 semanas.....	47
3. Fotografía clínica de SK pretratamiento II.....	48
4. Fotografía clínica de SK postratamiento 32 semanas.....	48
5. Fotografía clínica de SK pre-tratamiento III.....	49
6. Fotografía clínica de SK postratamiento 32 semanas.....	49
7. Fotografía histológica pretratamiento tinción H-E.....	50
8. Fotografía histológica pretratamiento tinción Perls.....	50
9. Fotografía histológica postratamiento tinción H-E.....	51
10. Fotografía histológica postratamiento tinción Perls.....	51
11. Tabla 1 cifras de CD4.....	52
12. Tabla 2 evolución SK.....	53
13. Tabla 3 numero de lesiones.....	54
14. Tabla 4 tratamiento antiretroviral.....	55
15. Tabla 5 mejoría de pacientes.....	56
16. Tabla 6 mejoría de lesiones.....	57
17. Tabla 7 semanas de tratamiento.....	58

## GLOSARIO

<b>ABT538</b>	<b>ritornavir</b>
<b>AZT</b>	<b>zidovudina</b>
<b>bFGF</b>	<b>factor básico de crecimiento fibroblástico</b>
<b>CDC</b>	<b>centro de control de enfermedades</b>
<b>DNA</b>	<b>ácido desoxirribonucleico</b>
<b>DDC</b>	<b>zalcitabina</b>
<b>DDI</b>	<b>didanosina</b>
<b>D4T</b>	<b>estavudina</b>
<b>H-E</b>	<b>tinción de hematoxilina y eosina</b>
<b>HHV-8</b>	<b>herpesvirus tipo 8</b>
<b>HLA</b>	<b>antígeno de histocompatibilidad</b>
<b>HLTV-1</b>	<b>virus linfotrópico humano-1</b>
<b>IFN</b>	<b>interferón</b>
<b>IND</b>	<b>indinavir</b>
<b>IL</b>	<b>interleucina</b>
<b>ODC</b>	<b>ornitin-decarboxilasa</b>
<b>PAS</b>	<b>ácido periódico de Schiff</b>
<b>PDGF</b>	<b>factor de crecimiento derivado de las plaquetas</b>
<b>Pr</b>	<b>proteína del retinoblastoma</b>

<b>SIDA</b>	<b>síndrome de inmunodeficiencia adquirida</b>
<b>SK</b>	<b>sarcoma de Kaposi</b>
<b>SQV</b>	<b>saquinavir</b>
<b>3TC</b>	<b>lamivudina</b>
<b>TNF</b>	<b>factor de necrosis tumoral</b>
<b>VEGF</b>	<b>factor de crecimiento vascular - endotelial</b>
<b>VIH</b>	<b>virus de la inmunodeficiencia humana</b>

## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A ti Señor Jesús por tu Salvación , por tu amor , por cambiar mi vida y por darme el verdadero motivo para vivir.

A papá , mamá y a mis hermanos : Toño , Tota , Alex y Vane a quienes amo con todo mi corazón , de quienes he obtenido el apoyo necesario que me ha ayudado a llegar a donde estoy ahora.

A la Dra. Liliana Serrano por su gran ayuda , paciencia y disposición.

A la Dra. Luz María Gómez por su incondicional apoyo , esfuerzo y por esas largas y emocionantes horas en el microscopio.

A los Laboratorios Stiefel por su papel fundamental en la realización de ésta tesis.

A Héctor Castillo porque para mí has sido un hermano con quien siempre he contado y contaré.

A Pupis , a Reyna y a todos mis amigos , ¡Merci beaucoup pour votre oraisons!

A Marco , Willy , Gaby , Alicia y Lalo , por todo lo que aprendí de ustedes y los momentos tan padres que pasamos juntos

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCION

### 1.1 GENERALIDADES

La enfermedad originalmente descrita en 1872 por Moritz Kaposi como "sarcoma múltiple pigmentado idiopático" ahora lleva su epónimo y es una neoplasia multicéntrica cutánea y extracutánea rara , caracterizada por neoformaciones que tienen canales endoteliales y espacios vasculares mezclados con agregados celulares <sup>1, 2</sup>.

Afecta predominantemente a individuos ancianos hombres del este y centro de Europa de origen mediterráneo, como un tumor de lento crecimiento frecuentemente encontrado en las extremidades inferiores; sin embargo ésta neoplasia se ha descrito como endémica en ciertas áreas de África ecuatorial en adultos jóvenes de raza negra, así como en individuos bajo tratamiento inmunosupresor <sup>1, 2, 4, 9</sup>

El sarcoma de Kaposi (SK) puede afectar piel, mucosas y órganos internos ; aunque aún no está resuelto si el involucro multiorgánico representa metástasis o una verdadera neoplasia multifocal , la aparición continua de lesiones clínica e histológicamente jóvenes a través del curso de la enfermedad así como la involución espontánea de algunas de ellas habla de multifocalidad . Por otro lado la observación de émbolos tumorales en los vasos sanguíneos pulmonares sugieren que también pueden presentarse metástasis. <sup>2</sup>

Los estudios recientes que incluyen aspectos genéticos , epidemiológicos , clínicopatológicos , bioquímicos y estudios moleculares han contribuido grandemente a dilucidar eventos etiopatogénicos de ésta neoplasia, mientras que las preguntas sobre la etiología, la naturaleza de la proliferación celular y los factores que la inducen permanecen aún sin poder ser contestadas de forma adecuada ; mientras tanto , la presencia del tumor en personas inmunosuprimidas , su relación con la aparición de otros tumores primarios de forma secundaria y la asociación con varias enfermedades autoinmunes hablan de que el estado inmunológico anormal se encuentra ligado al desarrollo del SK . <sup>1, 2, 9</sup>

El sarcoma de Kaposi ha despertado un renovado interés a partir de su diseminación epidémica entre los jóvenes varones homosexuales portadores del VIH y reconociéndose actualmente como un marcador del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) . siendo la neoplasia más común en éste grupo y a pesar de la disminución en su incidencia se ha convertido en una causa más frecuente de muerte en éstos pacientes <sup>1, 2, 3, 4, 36</sup> .

## 1.2.- CLASIFICACIÓN

Existen 4 tipos del sarcoma de Kaposi todos los cuales cursan con evolución clínica distinta a pesar de que las características fenotípicas de los elementos vasculares proliferativos son bastante uniformes : la forma clásica, la forma endémica africana, la forma de SK que se presenta en pacientes con inmunosupresión iatrógena o no relacionada al SIDA y la forma epidémica asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH). <sup>1, 2, 4, 9</sup>



## 1.2.1 SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO

El sarcoma de Kaposi tipo clásico se presenta de forma preponderante en personas de origen judío Ashkenazi o de descendencia mediterránea. No hay datos epidemiológicos precisos de su incidencia a nivel mundial, sin embargo, en Estados Unidos se ha calculado la incidencia anual entre 0.02 a 0.06 / 100,000 de todos los tumores.<sup>1,2,4,20</sup> Se han descrito en el pasado varios focos con reportes de largas series de pacientes en países del norte de Europa, en la isla mediterránea de Sardinia y en el Peloponeso. Esta preponderancia racial ha sugerido un papel de los factores genéticos involucrados en el desarrollo del tumor, sin embargo la presentación familiar es un evento extremadamente raro, a pesar de que se ha descrito en hermanos y una transmisión vertical en judíos e italianos. El SK no se ha reportado en gemelos homocigotos.<sup>1</sup>

Se han realizado numerosos estudios para probar la asociación con un antígeno de histocompatibilidad (HLA-DR5, -B-5, -B-8, -B18)<sup>1, 34</sup> pero los estudios más recientes no la apoyan a pesar de la relación étnica marcada. De forma similar, la relación hombre / mujer de 15:1 de estudios pasados<sup>2, 4)</sup> no ha sido apoyada en estudios más recientes donde se reportan relaciones de 2:1 ó 3:1.<sup>1</sup>

El inicio de las manifestaciones suele presentarse entre la 3ª a la 5ª década de la vida, sin embargo dos terceras partes de los pacientes suelen desarrollar lesiones después de los 50 años con una media de 64 a 66 años.<sup>1</sup>

El curso de la enfermedad es prolongado (3 a 8 años). En algunos estudios se menciona que los pacientes con SK tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas, aunque esto puede estar en relación a la edad de los mismos.<sup>1</sup>

Clínicamente, el tipo clásico usualmente inicia como una mácula violácea en las regiones distales de las extremidades , las cuales progresan lentamente pudiendo formar placas , o bien las lesiones individuales pueden formar lesiones nodulares y tumores fungiformes. El involucro unilateral inicial cambia a bilateral y más diseminado con un patrón de expansión centripeto "multifocal" . La lesiones de más tiempo de evolución adoptan un color café pardo y algunas son de superficie verrugosa o queratósica , con aumento en su solidez y dureza ; puede también mostrar aspecto eccematoso. Es común el edema del tejido circundante, así como las erosiones o ulceración de las lesiones de larga duración, la piel subyacente puede tener apariencia normal o atrófica. Las lesiones también pueden aparecer en mucosa bucal , pulmones , bazo , corazón y tracto gastrointestinal ; en éste último casi siempre son asintomáticas y su hallazgo es fortuito. El curso generalmente es benigno por el lento crecimiento aún cuando hay involucro extracutáneo.<sup>1, 4</sup>

### 1.2.2 SARCOMA DE KAPOSI ENDÉMICO AFRICANO

La forma de SK que se presenta de forma endémica en Africa , principalmente ecuatorial , se calcula que representa el 9% de todos los cánceres en Uganda y afecta predominantemente a jóvenes de raza negra <sup>4</sup>.

La presentación endémica fue reconocida en la década de los 50's con afectación claramente prevalente en pacientes masculinos con relación de 3:1 en niños a 10:1 y 18:1 en adultos. En adultos el promedio de edad son 36 años para mujeres y 48 para los hombres. El tumor tiene un curso más rápido y devastador con una generalización más temprana en mujeres que en hombres. En niños el curso generalmente es fulminante con rápida diseminación a órganos internos. Según los hallazgos clinicopatológicos el SK africano se clasifica en 4 variedades : nodular, florida , infiltrativa y linfadenopática. La variante nodular recuerda a la

forma clásica del SK por su clínica y evolución lenta . Las formas florida e infiltrativa tienen un curso más agresivo . La florida ( vegetante ) es también nodular pero se extiende de forma profunda hasta hueso y tiene el potencial de diseminación a mucosas u órganos internos; la forma infiltrativa es semejante pero aún más destructiva localmente. La linfadenopática es la más rara y afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes (1 a 15 años) y generalmente se encuentra confinada a ganglios linfáticos aunque ocasionalmente afecta piel o mucosas , éste generalmente es fatal en un curso de 1 a 3 años . El involucro gastrointestinal se calcula en 90% pero solo 10% desarrolla sintomatología.<sup>1,4</sup>

### 1.2.3 SARCOMA DE KAPOSI EN INMUNOSUPRESION NO RELACIONADA AL VIH.

Desde la década de los 60's , con el desarrollo de la terapia inmunosupresora para pacientes post - trasplantados , el SK se ha descrito con un aumento en su frecuencia en éste grupo , en especial en los pacientes tratados con ciclosporina , con un porcentaje que varía de 0.4 a 0.6% y de 1.6 a 4.1% lo que significa desde 100 hasta 500 veces más de lo esperado<sup>35</sup> . Las lesiones de SK suelen presentarse de 2 meses hasta 5 años posterior al inicio de la terapia inmunosupresora , con un promedio de 20 meses éste afecta más frecuentemente a hombres que a mujeres con relaciones que varían de 3:1 a 7:1 y aunque su curso puede semejarse al del SK clásico también puede ser muy agresivo<sup>(1, 4, 9, 35)</sup> ; aún más , se ha descrito también una alta asociación de SK y una segunda neoplasia primaria en el mismo paciente, de las cuales más de la mitad son de origen linforeticular las cuales incluyen linfoma, leucemia, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y micosis fungoides. Otros tipos de cáncer relacionados al SK son de colon, mama, próstata, lengua, tonsilas, páncreas, melanoma maligno y timoma. En la mayor parte de los pacientes en quienes se han descrito estas

asociaciones se ha presentado alguna forma de inmunosupresión entre la aparición de la primera neoplasia y el desarrollo de SK. <sup>2</sup>

El SK también se ha descrito en casos asociados a aplasia pura de células de la serie roja, anemia hemolítica, paraproteinemia , polimiositis y en quienes ha recibido tratamiento inmunosupresor para lupus eritematoso sistémico , arteritis temporal y penfigoide ampolloso. <sup>4, 9, 34</sup>

En resumen, la asociación de SK en pacientes inmunosuprimidos de forma iatrógena, la aparente fuerte asociación con el desarrollo de una segunda neoplasia , la relación con varias enfermedades autoinmunes, y la desaparición o la disminución de las lesiones al mejorar el estado inmunológico apuntan hacia una asociación entre la inmunidad anormal y el desarrollo del SK. <sup>2, 9</sup>

#### 1.2.4 SARCOMA DE KAPOSI EPIDEMICO ( ASOCIADO AL VIH )

Siendo una neoplasia rara en Estados Unidos, en julio de 1981 apareció un reporte de 26 varones homosexuales jóvenes portadores de SK en Nueva York y California , varios de los cuales presentaban además infecciones oportunistas raras ; posteriormente el Centro de Control de Enfermedades ( CDC ) incluyó al SK (en personas menores de 60 años) como una parte del espectro de enfermedades que definen al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En éste inicio el porcentaje de pacientes con SIDA que presentaban SK era de 40%, y en autopsias se llegó a notar una prevalencia de hasta del 100% de los cuales más del 90% eran varones homo o bisexuales , sin embargo ésta incidencia ha disminuido en algunos países hasta el 6% a finales de la década de los 80's <sup>2, 9, 20, 36</sup>. En México , el espectro epidemiológico de SK y SIDA es similar al encontrado en otros países. Durante el primer período de la epidemia de SIDA (1983-1984) el 50% de los pacientes presentaban SK al momento del diagnóstico, sin embargo para 1994 solamente el 9.6% de los casos al momento de la notificación . A pesar

de lo anterior , el SK sigue siendo la neoplasia asociada a SIDA más frecuente en nuestro país , que junto con el linfoma no Hodgkin representan el 98.5% de los cánceres de éste grupo ; con afección principal a hombres en quienes la adquisición del VIH fue a través de la vía homosexual o bisexual ; además sigue siendo un marcador cutáneo mediante el cual se llega al diagnóstico de SIDA en el 44% de los casos <sup>36, 37</sup> . Esta última tendencia ha disminuido en países europeos y en Estados Unidos durante los últimos años de la década de los 80's y principios de los 90's <sup>42</sup> .

Se desconoce el motivo de la tendencia del SK a disminuir , sin embargo , éste sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con VIH a pesar de la menor incidencia <sup>3, 39, 57</sup> . Alguno de los factores a los que se les ha atribuido este comportamiento con tendencia a la baja incidencia , es al cambio en los hábitos sexuales voluntariamente adoptados por las parejas homosexuales a raíz de la epidemia del SIDA, que lleva a la menor exposición a cofactores ambientales, infecciosos o farmacológicos <sup>11</sup> .

El SK en mujeres es raro, se presenta en menos del 1% de las pacientes con SIDA <sup>8,10</sup> aunque se han reportado porcentajes hasta de 4% en Europa y ser más común dentro de las mujeres negras en Estados Unidos <sup>42</sup> . Otros grupos de pacientes con SIDA cuyo modo de transmisión es a través de hemotransfusiones , como son los hemofílicos , o por inyecciones , como adictos a drogas intravenosas también representan un grupo donde excepcionalmente se presenta el SK , en contraste con los varones jóvenes homosexuales (95%) cuya tasa es más de 2000 veces más alta que la esperada entre los hombres solteros entre 20 y 49 años de edad <sup>4, 9, 43</sup> . El SK asociado a SIDA se ha reportado en niños , en éstos casos , la mayoría presentaron formas linfadenopáticas sin involucro de piel o mucosas, pero también se han reportado casos cutáneos. <sup>4</sup>

El SK asociado a VIH se presenta inicialmente como una mancha o pápula asintomática, eritematosa, con un halo amarillo - verdoso. Las lesiones crecen en varios tamaños, volviéndose nódulos o placas violáceas en meses o años presentando diferentes formas clínicas. Las lesiones tempranas aparecen relativamente planas y pueden adoptar características diferentes dependiendo de su topografía y estadio de evolución.<sup>1, 4, 5</sup> . Puede presentarse un fenómeno de Koebner en sitios de traumatismos como venopunciones e inyecciones. En la mayoría de los pacientes con SK relacionado al VIH las lesiones son asimétricas, con muchas lesiones de un lado del cuerpo y pocas en el lado opuesto , aunque también pueden seguir un patrón en las líneas de clivaje semejante a la pitiriasis rosada <sup>1, 2, 20</sup> .

La cavidad bucal es un sitio comúnmente afectado por el SK asociado a VIH en 10 - 15% de los pacientes, siendo el paladar la estructura más frecuentemente involucrada con lesiones tempranas que tienen apariencia de manchas, violáceas , que con el tiempo pueden evolucionar a pápulas y nódulos que ocasionalmente se ulceran. La mayoría de las lesiones bucales son asintomáticas pero pueden llegar a ser dolorosas y desfigurantes. El SK cutáneo está frecuentemente acompañado de edema, cuyo sitio de presentación más común es en las extremidades inferiores y en sitios con numerosas lesiones, secundario a la obstrucción de estructuras linfáticas , forma que se denomina linfadenopática ; éstos sitios y las lesiones antiguas están sujetos a infecciones bacterianas secundarias <sup>1, 4, 20</sup> .

El SK asociado a VIH frecuentemente presenta afección visceral, incluyendo el tracto gastrointestinal que se encuentra hasta en el 80% de los pacientes, nódulos linfáticos , hígado , pulmones , bazo y riñones, que ocasionalmente aparece en ausencia de involucro cutáneo. Cuando hay afección

de región perianal frecuentemente es bilateral y generalmente hay afección a mucosa rectal que puede ser asintomática o manifestarse con sangrado, dolor abdominal u obstrucción parcial.<sup>20</sup>

El diagnóstico diferencial de las lesiones antiguas incluye angiomatosis bacilar , equimosis , picadura de insecto, granuloma piógeno, psoriasis, liquen plano, sífilis secundaria, picaduras de insectos , lagos venosos, nevos melanocíticos , tumores de piel (melanoma y no melanoma ) y metástasis de tumores viscerales<sup>20</sup>.

El SK asociado al VIH puede preceder, tener una aparición tardía o desarrollarse de forma concomitante a otras manifestaciones del SIDA. La evolución del tumor en los pacientes con SIDA es variable y parece estar relacionada al curso de la enfermedad por VIH y el grado de inmunosupresión. Ocasionalmente el SK se resuelve de forma espontánea.<sup>1, 2, 4</sup>

El diagnóstico de SK en una persona con diagnóstico previo de SIDA duplica el riesgo de muerte<sup>36, 38</sup> ; sin embargo , algunos factores de pronóstico favorable son: 1) que el SK se encuentre confinado a la piel y/o nódulos linfáticos , y /o mínima afección bucal que no sea de tipo nodular y confinado al paladar. 2) CD4+ > de 200/mm<sup>3</sup>, 3) sin historia de infecciones oportunistas 4) ausencia de síntomas constitucionales 5) un puntaje en la escala de Karnovsky de por lo menos 70<sup>8</sup>.

Algunos estudios han indicado un pronóstico adverso cuando se asocia a cuenta de CD4+ menores de 400 células/mm<sup>3</sup> , historia de infecciones oportunistas, sitio inicial del SK cutáneo diferente de extremidades inferiores o de nódulos linfáticos y la presencia de síntomas sistémicos.<sup>8, 36, 39</sup>

## 1.3 - HISTOLOGIA

### 1.3.1 - MICROSCOPIA DE LUZ

Las lesiones de SK se caracterizan por una proliferación anormal de estructuras vasculares aberrantes y canales con extravasación de glóbulos rojos y hemosiderina, las células endoteliales son grandes y tienden a protruir en la luz de los vasos; y las células fusiformes, que se encuentran entrelazadas con los vasos, proliferando en banda y pueden formar hendiduras que contienen eritrocitos. El proceso frecuentemente se extiende a las venas y los vasos alrededor del tumor pueden mostrar endarteritis proliferativa y en algunas masas se presentan focos de necrosis en las células endoteliales, lo cual es común en el SK asociado al VIH pero también se ha descrito en pacientes ancianos sin VIH.<sup>5, 6, 7, 20</sup>

La clasificación histológica del SK varía dependiendo del autor; nos referiremos la de Ackerman que divide al SK en estadio de mancha, placa y nodular<sup>53</sup>.

En sus estadios iniciales (mancha), las lesiones pueden presentar una histología poco orientadora, no es diagnóstica y la diferenciación con el tejido de granulación puede ser difícil. En éstas la parte superior de la dermis contiene una proliferación de canales vasculares de pared delgada con forma serrada o dentada y lumen dilatado delineado o limitado por células endoteliales planas o ligeramente protruyentes, con núcleo prominente. En éstos canales hay pequeños grupos de células fusiformes mezcladas con un infiltrado mononuclear inflamatorio que contiene linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, hay pocos hemosiderófagos. En algunas áreas hay una aparente continuidad entre el revestimiento endotelial de los espacios vasculares irregulares y las células fusiformes formando fascículos. Es la apariencia de los fascículos sinuosos y los



agregados de células fusiformes forrando las hendiduras vasculares así como la presencia de células plasmáticas lo que lleva al diagnóstico . Aquí las figuras mitóticas no son prominentes. <sup>2, 9, 20, 40, 41</sup>

Las lesiones nodulares se encuentran compuestas por una proliferación masiva de vasos mal formados, agregados de células fusiformes y glóbulos rojos intraluminales , extravasados y fagocitados . Las células fusiformes presentan un arreglo en fascículos entrelazados que no muestran características atípicas significativas, con un número variable de mitosis. Los vasos malformados parecen fusionarse con los fascículos que los rodean. También se encuentran presentes cuerpos hialinos débilmente PAS-positivos que representan glóbulos rojos fagocitados. La hemosiderina es abundante y frecuentemente demostrable y hay grados variables de fibrosis. Las lesiones en estadio de placa presentan combinación de los estadios anteriores. <sup>20, 40, 41</sup>

### 1.3.2 - HISTOQUIMICA

Una gran variedad de técnicas de inmunohistoquímica han sido usadas para el diagnóstico del SK y para investigar su histogénesis. Estos marcadores endoteliales incluyen el *antígeno relacionado al factor 8* , *lecitina Ulex-europaeus 1* , *antígenos sanguíneos* , *antígeno leucocitario humano* , *HLA-DR* , *antígenos monocito-plaquetarios* y *anticuerpos monoclonales específicos de células endoteliales* . <sup>16, 20</sup>

En los estadios tempranos , las lesiones muestran un patrón histoquímico más compatible con endotelio linfático ; en el estadio nodular las técnicas histoquímicas sugieren un origen endotelial . <sup>16, 20, 40, 51</sup>

Los marcadores parecen ser una herramienta útil para definir un tumor de células fusiformes como SK. <sup>20</sup>

### 1.3.3 - MICROSCOPIA ELECTRONICA

Las características ultraestructurales de los estadios tempranos del SK son sutiles , quizá la característica más importante es la naturaleza primitiva de los vasos neoplásicos. Las células endoteliales muestran una actividad sintética incrementada. Los organelos incluyen canales de retículo endoplásmico rugoso, numerosos ribosomas libres, mitocondrias , muchos filamentos, glucógeno, ferritina y ocasionalmente cuerpos de Weibel-Palade. Los bordes citoplasmáticos externos de las células endoteliales son irregulares y forman proyecciones que rodean a las fibras colágenas ; aquí la eritrofagocitosis es mínima.<sup>20</sup>

El hallazgo ultraestructural más prominente de las lesiones nodulares son la eritrofagocitosis por las células fusiformes neoplásicas y células endoteliales y la proliferación de vasos sanguíneos primitivos ; si la eritrofagocitosis está presente el diagnóstico de SK es acertado. Los organelos se encuentran incrementados así como la ferritina, los cuerpos de Weibel -Palade son raros. Aunque en la microscopía de luz no se encuentran datos que permiten la diferenciación entre las diferentes formas de SK , en la microscopía electrónica es posible hacer la distinción entre el SK asociado a VIH con la identificación de inclusiones citoplasmáticas conocidas como estructuras tubuloreticulares , en anillo y "tubo de ensayo" ( éstas últimas también conocidas como sistema cilíndrica confrontada ). Dichas estructuras no se observan en el SK clásico.<sup>20, 40</sup>

En el estadio de placa se encuentran capilares neoformados inmediatamente por debajo de la epidermis dentro de un estroma edematoso y fibroso que también contiene macrófagos con gránulos de hemosiderina. Los organelos también se encuentran aumentados en éste estadio.<sup>20, 40</sup>

#### 1.4 - HISTOGENESIS

La histogénesis del SK permanece aún en controversia ya que a pesar de que parece originarse de estructuras vasculares o linfáticas<sup>9, 20</sup>, no se ha podido identificar definitivamente la célula exacta de origen. Investigaciones ultraestructurales y bioquímicas han implicado a las células endoteliales células mesenquimatosas perivasculares primitivas, fibroblastos, células de Schwann células de músculo liso y reticuloendoteliales. Estos estudios apoyan el origen en una célula mesenquimatosa perivascular pluripotencial la cual sea capaz de diferenciarse en célula endotelial o fibroblasto con habilidad de fagocitar eritrocitos extravasados.<sup>2</sup>

#### 1.5 - ETIOLOGIA

En cuanto a la etiología y patogénesis del SK asociado al VIH, existen varios factores que han sido implicados en el desarrollo del tumor: 1) predisposición genética, 2) agentes infecciosos, 3) factores hormonales, vasculares y neurales, 4) efectos carcinógenos en el tejido vascular y 5) el estado inmunológico subyacente.<sup>4, 11, 39, 44, 49</sup>

Las influencias genéticas y hormonales se han sugerido por la alta incidencia de HLA-DR5, tanto en individuos con la forma clásica como con la forma asociada al VIH y por la predominancia del sexo masculino. El 95% de los pacientes portadores de SK asociado al VIH son hombres homosexuales o bisexuales, además existe una alta incidencia de SK entre las mujeres parejas de los hombres bisexuales, comparadas con otros grupos de riesgo en donde las mujeres afectadas son menores al 1%<sup>1, 10</sup> sugiriendo que el SK puede ser causado por un agente infeccioso aun no reconocido transmitido sexualmente, que sea encontrado en forma desproporcionadamente elevada entre los homosexuales

promiscuos o que existe algún factor ambiental que sea especialmente común entre los hombres homosexuales. En base a éstas hipótesis se ha propuesto que el decremento progresivo de la frecuencia de SK entre los hombres homosexuales con VIH se debe a los cambios de comportamiento y a la adopción de prácticas sexuales más seguras por los homosexuales de alto riesgo <sup>4, 11, 13, 47</sup>

En cuanto a los agentes infecciosos que se han implicado en la etiología del tumor están el citomegalovirus, virus del papiloma humano, herpes virus 8 , virus linfotrópico de células T tipo 1 humano (HLTV-1) y *Mycoplasma penetrans* ; sin embargo ninguno de estos agentes ha probado su relación causal con el SK a través de numerosas investigaciones realizadas <sup>2, 44, 45</sup> . Recientemente Y. Chang y colaboradores , reportaron la asociación de un nuevo virus parecido al herpes en las lesiones de SK, utilizando una nueva técnica molecular, llamada análisis representacional de diferencia, comparando secuencias genéticas de tejido normal y afectado del mismo paciente, encontrando porciones de varios genes que fueron mucho más comunes en el tejido de las lesiones de SK que en el tejido normal del mismo paciente. Un fragmento fue 51% homólogo al gene de la cápside del herpesvirus saimiri, un agente que causa linfoma en monos del Nuevo Mundo y 39% homólogo a una porción del virus Epstein Barr humano. El 100% de las lesiones de SK , amplificadas con PCR mostraron tener las secuencias genéticas de éste nuevo agente : herpesvirus 8 humano (HHV-8) <sup>12, 13, 4</sup> . En una investigación reciente, se obtuvieron resultados que sugieren no existir una relación significativa entre la infección por el HTLV-1 y el SK, en cambio el HHV-8 fue encontrado en todos los especímenes de SK , siendo más alto el porcentaje de detección en los estadios más avanzados de la enfermedad, además se han detectado secuencias de éste virus en las células mononucleares en sangre periférica, semen y ganglios sensoriales. Algunos estudios han sugerido que estos

hallazgos pueden servir como predictivos del desarrollo subsecuente del SK en individuos con VIH <sup>13, 44, 45, 49</sup>.

Otras series han encontrado resultados similares, tanto en SK relacionado y no relacionado a VIH, de hecho este DNA viral se ha detectado en SK epidémico, endémico africano y en SK en inmunosuprimidos de forma iatrogénica; varios estudios lo han encontrado más del 95% de 200 biopsias de SK apoyando la contribución de éste agente a la patogenia del SK.<sup>44, 49</sup> Se han reportado la detección de las secuencias de éste virus en sujetos con SK en homosexuales VIH negativos, mujeres y hombres heterosexuales con hallazgos sugerentes de la diseminación de éste agente a tejidos fenotípicamente normales en donde es posible que éste virus permanezca en estado latente. Estos datos, junto con el hecho de que el SK se presenta de 10 a 20 veces más frecuentemente en varones homosexuales y bisexuales con VIH, la presencia del HHV-8 en semen y el hallazgo de que la seropositividad para el HHV-8 es más frecuente en población expuesta a enfermedades de transmisión sexual, apoyan que el agente etiológico es transmitido sexualmente <sup>13,14, 44, 46, 47, 49, 68</sup>.

El HHV-8 se ha encontrado también en otros tipos de proliferaciones, tanto benignas como malignas como la enfermedad de Castleman, linfoma de efusión primario e hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, lo cual sugiere que el solo virus no es suficiente para producir una lesión específica; alternativamente se ha hipotetizado también que la proliferación de células endoteliales es solamente un pre-requisito para la colonización del HHV-8 <sup>44, 48, 50</sup>.

En cuanto al papel del HHV-8 dentro de la génesis del SK existen hipótesis que se enfocan principalmente a las propiedades transformadoras del virus a través de interacciones de las proteínas virales con las señales de transducción y con elementos transcripcionales del DNA. El resultado de éstas interacciones sería

un aumento en la replicación celular , activación linfocitaria e inhibición de la muerte celular programada (apoptosis) ésta última es un importante factor en la génesis de cáncer. <sup>45,52</sup>

Debido a que el genoma del HHV-8 ya ha sido secuenciado , se han encontrado regiones codificadas homólogas a genes humanos involucrados en la transducción y regulación de la progresión del ciclo celular. Estas homologías se han encontrado con *Bcl-2* , ciclina D, interleucina 6 (IL-6), receptor de interleucina 8, proteínas inflamatorias derivadas de macrófagos y factor regulador del interferón . El *Bcl-2* es una proteína involucrada en la regulación de la apoptosis , funcionalmente promueve la supervivencia celular bloqueando la apoptosis y su regulación anómala promueve la acumulación de mutaciones genéticas asociadas con tumorigénesis. La sobreexpresión de *Bcl-2* en células infectadas con el virus pueden protegerlas contra la inducción de la apoptosis, aumentando su productividad viral y supervivencia. <sup>45</sup>

El HHV-8 codifica también un homólogo funcional de la ciclinas tipo D. La ciclina D humana controla el ciclo celular en su progresión de la fase G1 a S por medio de la regulación de cinasas ciclino-dependientes. Estas cinasas a su vez regulan la función de la proteína del retinoblastoma ( Pr ) , un supresor tumoral , por medio de su fosforilación. Una Pr hipofosforilada se une e inhibe la función de factores de la transcripción necesarios para la síntesis del DNA ; en contraste, la fosforilación de la Pr favorece la entrada de la célula en la fase S. El homólogo viral de ciclina D activa la cinasa ciclino-dependiente lo cual resulta en la fosforilación de la Pr, a su vez , culminando en un crecimiento celular desinhibido .

45

Las investigaciones sobre las propiedades de las células que componen el SK han encontrado mecanismos parácrinos y autócrinos a través de los cuales el tumor mismo produce sustancias o tiene receptores para factores por medio de los cuales promueve su crecimiento y mantenimiento . Entre éstos factores se encuentran citocinas, interleucinas, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF- $\beta$ ), una molécula semejante al factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) , proteína TAT del VIH-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF -  $\alpha$ ), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos y oncostatina M .<sup>4, 16 17, 18, 19, 45</sup>

Algunos datos sugieren que el crecimiento de las células de SK puede ser mediado por mecanismos autócrinos principalmente mediante una molécula semejante al bFGF, aún más, los niveles de IL-1  $\beta$  y TNF -  $\alpha$  secretados por las células de SK son suficientes como para activar e inducir la modulación del receptor de superficie en células endoteliales y entonces predisponer a las células endoteliales normales hacia la transformación maligna<sup>16, 18, 55</sup>.

Las células de SK aparentemente producen endotelina así como grandes cantidades de IL-6, esto puede correlacionarse con los altos niveles de IL-6 en el suero de pacientes con SIDA y en algunos pacientes con SK<sup>16</sup>. Sin embargo , actualmente se ha encontrado segmentos del genoma del HHV-8 con 24% de homología con la IL-6 humana. Las células de SK también expresan receptor de IL-6 y proliferan en respuesta a la IL-6 recombinante humana, por lo que el mecanismo de crecimiento en éste caso no sería sino por la IL-6 viral mediante un mecanismo autócrino al activar el receptor de IL-6 en la célula de SK infectada por HHV-8<sup>18, 45</sup>. Estas células, a través de un mecanismo parácrino podrían estimular

a otras células endoteliales para entrar a la cascada de eventos que llevarían a la transformación maligna <sup>16,17,18</sup> .

El bFGF , el factor de crecimiento vascular - endotelial (VEGF) y TNF -  $\alpha$  son citocinas que también inducen el crecimiento de células endoteliales *in vitro* y angiogénesis *in vivo* <sup>17, 51,54</sup> . Los tumores necesitan inducir la formación de vasos sanguíneos para crecer ya que una vez que la masa excede cierto tamaño el centro del tumor se necrosaría por la falta de oxigenación, nutrición y remoción de desechos. Cuando un tumor tiene la capacidad de generar vasos sanguíneos , la perfusión de una masa tumoral más grande es posible de llevar a cabo <sup>51</sup> . Las células de SK tienen una potente actividad angiogénica aparentemente a través de los efectos del bFGF. Las células angiogénicas expresan cantidades significativas de IL-6, la cual comparte un receptor con oncostatina M . Esta última se ha encontrado como un potente mitógeno en células de SK, éstas no solo producen oncostatina M endógena , sino que también son estimuladas por ella y prolongan su supervivencia <sup>16, 51</sup> .

El producto del gen *tat* (Tat) que es liberado de las células infectadas por el VIH-1, promueve el crecimiento y activación de las células involucradas en la formación del SK ; aunque no se conocen exactamente los mecanismos por los cuales es liberado, se ha demostrado que el Tat se une al receptor del VEGF, y es mediante esta unión que se inducen señales en las células de SK para proliferar y crecer. Esto demuestra una de las relaciones que existen entre el VIH y el SK a través de un mecanismo parácrino <sup>4,19, 55</sup> .

La preponderancia del SK entre los hombres sugiere un papel de las hormonas esteroideas en el desarrollo del SK relacionado al VIH. El papel de los glucocorticoides en el SK relacionado al VIH se encuentra bien documentado *in*



vivo ; éstos inducen la aparición de SK o la progresión de las lesiones ya existentes y aún más, se ha observado la involución de las lesiones en pacientes a los cuales se suspenden los glucocorticoides. El mecanismo a través del cual los glucocorticoides promueven el desarrollo de SK es a través del bloqueo de la activación del factor transformador del crecimiento -  $\beta$  , el cual es un factor inhibidor del crecimiento autócrino. Por lo anterior es importante evitar el uso indiscriminado de éstos compuestos en pacientes con SK <sup>54, 55, 56</sup> .

## 1.6 - TRATAMIENTO

Ciento veintiséis años después de la primera descripción de Kaposi sobre esta enfermedad y a pesar de descubrimientos recientes importantes , no se ha encontrado una cura definitiva , más aún todavía estamos lejos de entender por completo la patogénesis de la enfermedad y el mecanismo de acción de las múltiples modalidades terapéuticas. Todos los tratamientos actuales tienen eficacia temporal o son paliativos y hasta el momento no existe uno que sea el ideal o el de elección. La mayoría de ellos consisten en viejas modalidades terapéuticas, algunas se han actualizado y mejorado su eficacia y recientemente se han desarrollado investigaciones sobre nuevos tratamientos la mayoría de los cuales se encuentran en fase experimental ; estos últimos dirigidos principalmente a la regulación del crecimiento del tumor por medio de bloqueo de citocinas y factores de crecimiento y otros enfocados al papel del HHV-8 y a la terapia anti - VIH <sup>21, 55, 57</sup> .

Varios autores han delineado guías para el tratamiento del SK , éste puede dividirse en terapias locales y sistémicas.

La terapia local se encuentra indicada en pacientes con escasas lesiones confinadas a piel o que presentan un curso progresivo lento ; son fáciles de

realizar y relativamente seguras , en especial en las formas clásicas de SK. Estas incluyen : excisión quirúrgica simple, crioterapia, láser, terapia intralesional , radioterapia local y hormona gonadotropina coriónica humana. La base de la mayoría de éstos tratamientos es la inducción de una respuesta inflamatoria que resuelve las lesiones de SK <sup>21, 55, 57</sup> .

La cirugía ofrece beneficios pero frecuentemente es insatisfactoria <sup>21</sup> .

La crioterapia mejora hasta en un 70% el problema estético de las lesiones debido al camuflaje por medio de una cicatrización superficial, sin embargo causa hipo e hiperpigmentación y solo puede ser usado en pacientes con lesiones escasas y pequeñas , además de que histológicamente no hay desaparición del tumor <sup>4, 21</sup> .

La terapia con láser incluye láser de argón, dióxido de carbono y láser de colorantes en pulsos. El láser de argón es relativamente específico para lesiones vasculares pero consume mucho tiempo . El de dióxido de carbono es más rápido pero tiene el riesgo de contener partículas virales en el vapor que produce , lo cual ha limitado su uso. El de colorantes en pulsos es efectivo en lesiones maculares pero las recidivas se presentan dentro de los primeros 3 meses <sup>21</sup> .

La quimioterapia intralesional (vinblastina el agente más usado) es rápida y no es cara, se puede usar en lesiones cutáneas y bucales, la remisión es corta pero el re-tratamiento es efectivo aunque solo las lesiones aisladas pueden ser tratadas. Los efectos colaterales incluyen dolor, irritación de la piel, ulceración e hiperpigmentación postinflamatoria ; en mucosas además produce sangrado, disfagia y dificulta el aseo bucal. La bleomicina intralesional tiene mayor efecto en las lesiones maculares y como efectos colaterales presenta dolor e hipopigmentación , el promedio de remisión completa es de 43% y parcial de 44%.

El tratamiento con factor de necrosis tumoral intralesional causa severas reacciones secundarias sistémicas lo cual limita su uso <sup>21</sup>.

El tratamiento con agentes esclerosantes (tetradecyl sulfato de sodio 3%) ha mostrado ser efectivo, no es caro y con respuestas rápidas ; su modo de acción es a través de producir necrosis isquémica , teniendo como desventajas el dolor, la cicatrización y ulceración <sup>21</sup> .

La terapia intralesional experimental con interferón- $\alpha$  ha mostrado efectividad, sin embargo se requiere un tratamiento prolongado para inducir efecto en las lesiones no inyectadas y presenta efectos colaterales sistémicos <sup>4, 21</sup>.

Otro tratamiento promisorio intralesional es el factor estimulador de colonias granulocíticas y monocíticas, sin embargo es caro y solo actúa de forma local induciendo inflamación y necrosis <sup>21</sup> .

El SK es sensible a la radioterapia con remisiones hasta en 85% de las lesiones ; el tratamiento es bien tolerado, y controla de forma temporal las lesiones de mayor tamaño localizadas reduciendo también el dolor y el edema , sin embargo es menos efectiva en las lesiones de mucosas y cuando se utiliza en éstas localizaciones produce mucositis y exacerbación de infecciones bucales . En la piel puede presentarse hipopigmentación residual , así como radiodermatitis y ulceración. La radioterapia parece tener menos efecto en el SK epidémico <sup>4, 21</sup> .

Se ha observado también la involución del SK en mujeres embarazadas por lo que se ha introducido la terapia con la cadena  $\beta$  de hormona gonadotropina coriónica humana , la cual produce la muerte de las líneas celulares de SK tanto *in vitro* como *in vivo* , aparentemente por medio de inducir la apoptosis aunque también puede inducir necrosis local del tumor. <sup>21, 55, 57</sup> .

La terapia sistémica se encuentra indicada cuando hay afección mucocutánea extensa o invasión a órganos internos; los medicamentos más usados son el interferon (IFN) y los antimetabolitos <sup>21, 55, 66</sup>.

De todos los interferones probados, solo el IFN- $\alpha$  es el que se ha hallado con efectos sobre el SK no así el IFN- $\gamma$  y el IFN- $\beta$ . Las ventajas del uso del IFN- $\alpha$  son las siguientes: es fácil de llevar a cabo, se observa respuesta cuando han fallado otros tipos de tratamientos, los efectos colaterales son transitorios y no requieren la suspensión del tratamiento, las remisiones son prolongadas, no necesita tratamiento de sostén, no hay refractariedad y las recidivas son limitadas, es muy eficaz en las formas de SK no asociadas a VIH <sup>69</sup>. Las desventajas son: se requiere de la aplicación de inyecciones durante varios meses, pueden presentarse recaídas durante el tratamiento y no es útil en la forma epidémica del SK ya que se requieren altas dosis (30-54 millones U/día), aún cuando se combine el tratamiento con AZT y los efectos colaterales sistémicos son más importantes que la respuesta clínica que en promedio es de 30%; de tal modo que los pacientes con una inmunidad mejor conservada o con una enfermedad más limitada responden mejor (hasta 45% en pacientes con cuentas por arriba de 400 células/mm<sup>3</sup>), que los pacientes con una cuenta baja de CD4. Incluso en los pacientes con formas altamente agresivas como la pulmonar, deben evitar someterse a este tratamiento ya que la terapia presenta una lenta respuesta <sup>4, 21, 55, 66</sup>. El modo de acción del IFN- $\alpha$  aún no está totalmente claro, sin embargo existe evidencia *in vivo* e *in vitro* de una acción antiangiogénica, antiviral, antiproliferativa e inmunorreguladora al aumentar la inmunidad local mediada por células T <sup>4, 21, 29, 55, 58</sup>.

La quimioterapia sistémica tiene rápidos efectos. Los agentes pueden ser usados solos o combinados, los combinados producen mayor respuesta terapéutica, sin embargo, al igual que las terapias locales, el tratamiento con agentes citotóxicos es paliativo y las recidivas se presentan casi en todos los pacientes después de discontinuar el tratamiento. Además , la mayoría de los agentes no pueden ser usados por un período de tiempo prolongado debido a sus efectos tóxicos acumulativos .<sup>21, 55</sup>

Los medicamentos mas utilizados para la quimioterapia son vinblastina y vincristina . Agentes adicionales incluyen bleomicina, doxorubicina, daunorubicina , dactinomicina, dacarabazina, etoposido, teniposido y epirubicina <sup>3, 21, 55,57</sup> .

La vinblastina como agente único fue de los primeros en ser utilizado en el SK epidémico. Cerca del 25% de los pacientes presenta respuesta parcial con una duración de 6 meses aproximadamente y su mayor toxicidad se refleja en la neutropenia. La vincristina tiene una mielotoxicidad menos acentuada pero es más neurotóxica ; la respuesta reportada es en más del 50% de los pacientes <sup>55</sup> .

La bleomicina es otro agente que se utiliza como terapia única en el SK epidémico ; se da en bolos o infusiones continuas. Aproximadamente el 65% de los pacientes responde de forma parcial con una duración media de 3 meses <sup>55</sup> . La doxorubicina sola es un agente activo, el 48% de los pacientes responde después de aproximadamente 6 ciclos de tratamiento. La toxicidad incluye neutropenia, náusea, vómito, pérdida de pelo y mucositis <sup>55, 57</sup> .

Debido al potencial antitumoral con la reducción en la toxicidad, se han empleado fórmulas liposomales de daunorubicina y doxorubicina . Estas formas liposomales alteran la cinética de los medicamentos "libres" , los cuales se acumulan en las células de SK en una alta concentración, con una elevada toxicidad celular, además la liberación del medicamento se encuentra aumentada

en el tejido tumoral del SK. Los estudios en fase I y II de estos agentes que ciertas características tóxicas son diferentes , mientras que otras permanecen iguales , por ejemplo, la pérdida de pelo es rara, mientras que la mielotoxicidad continua presente <sup>55, 57</sup> .

La terapia combinada de los medicamentos citotóxicos parece tener mayor eficacia en el tratamiento del SK epidémico que los medicamentos solos. El tratamiento con doxorubicina-bleomicina-vinblastina por ejemplo, produce una repuesta de 84% . La combinación doxorubicina-vincristina-bleomicina ha obtenido respuesta de 79%. El tratamiento combinado de bleomicina-vncristina 72%. Un régimen alternado de 6 agentes ( doxorubicina, vinblastina, bleomicina, dactinomicina, vincristina y dacarabazina) logró respuestas completas o parciales en 72% de los casos, sin embargo similar a la experiencia con otros esquemas , la duración de la respuesta fue corta y las muertes fueron ocasionadas por infecciones oportunistas. La frecuencia de infecciones oportunistas con estos regimenes varían de 61 a 89% <sup>21, 55, 57</sup> .

Otras terapias adicionales incluyen paclitaxel, que es un inhibidor del ensamblaje de los microtúbulos induciendo una depolimerización irreversible; con efectividad en carcinomas de ovario, mama, pulmón, cabeza y cuello. Tiene buena tolerabilidad pero con remisiones cortas , aunque en un estudio la remisión fue de hasta 10.7 meses. El re-tratamiento es efectivo. Los efectos colaterales más importantes son mielotoxicidad, fiebre, exantemas y pérdida de pelo <sup>21, 55,57</sup>

La terapia física sistémica utiliza sesiones de 1 sola hora de hipertermia sistémica a 42°C , se ha utilizado en pacientes con SK epidémico y se cree que induce un efecto citotóxico directo <sup>21</sup> .

La terapia antiangiogenesis se encuentra dirigida principalmente a la interrupción de la neovascularización necesaria para el desarrollo y crecimiento del

tumor a través del bloqueo de los factores que inducen esta proliferación (bFGF, VEGF). Los inhibidores de las citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  , oncostatin M y el producto de gen *fat* han mostrado ser efectivos contra la proliferación de las células de SK *in vitro*. Estos agentes incluyen retinoides, IL-4, factor plaquetario - 4 , pentoxifilina , talidomida y antagonistas del *fat*.<sup>3,18, 21, 55, 57</sup>

El TNP-470 es un análogo de la fumagillina que fue primeramente aislada del *Aspergillus fumigatus* , ésta inhibe la proliferación celular endotelial inducida por el bFGF. En un estudio en fase I se encontró que tenía un pobre efecto , sin embargo en otro estudio , dado en dosis semanales de 10-70mg/m<sup>2</sup> se encontró una respuesta de 18% en los pacientes aunque el estudio no fue diseñado para probar la actividad antitumoral<sup>21, 55</sup>.

La talidomida inhibe la angiogénesis, bloquea la producción del TNF- $\alpha$ , inhibe la formación de membrana basal y las moléculas de adhesión intercelular y los resultados de estudios recientes reportan que tiene actividad antitumoral<sup>56</sup>.

La infección por VIH es un importante factor en el desarrollo del SK, el receptor de la proteína *fat* del VIH es un receptor VEGF en las células de SK , por lo tanto la inhibición de la replicación viral o específicamente del *fat* son blancos deseables de los tratamientos. La introducción de los inhibidores de las proteasas en combinación con otros agentes anti-VIH ha alterado remarcablemente el curso de la infección por VIH. La terapia efectiva anti-VIH parece haber alterado también la historia natural del SK, sin embargo , a pesar de que se ha reportado una eficacia de 87.5% ésta sola no es suficiente para constituir un tratamiento exclusivo para el SK asociado a VIH y aún existen dudas sobre la cuestión del resurgimiento del SK una vez que los pacientes desarrollen resistencia a los inhibidores de las proteasas o si éstos, al tener un control efectivo en la replicación

del VIH es en sí mismo un mecanismo activo para inducir la respuesta en el SK o si los inhibidores de proteasas tienen un efecto directo sobre las células de SK independientemente de la replicación viral.<sup>55, 59, 67, 75, 76</sup>

Debido a la relación que existe entre el HHV-8 y el SK se ha desplegado mucho entusiasmo alrededor de la búsqueda de agentes con actividad contra la replicación del HHV-8. El hecho de que el HHV-8 se encuentre en el tejido tumoral, puede servir de base para el desarrollo de terapias que tengan por blanco a las proteínas virales como la terapia génica o toxinas quiméricas de fusión<sup>56</sup>.

Dentro de los agentes antivirales que pueden tener actividad en el SK se han incluido al ganciclovir, aciclovir y foscarnet. Este último es el que ha mostrado mayores efectos, con mejoría de las lesiones de SK, en algunos estudios con remisiones largas (hasta 20 meses)<sup>21, 60</sup>. El ganciclovir y aciclovir se han asociado a foscarnet en algunos estudios con resultados poco alentadores para la asociación con aciclovir. El foscarnet y el ganciclovir fueron evaluados en otro estudio para conocer su eficacia en la erradicación del HHV-8 de las células mononucleares de sangre periférica y ambos medicamentos fallaron en ese objetivo<sup>61</sup>. Estos resultados pueden deberse a la incapacidad del foscarnet o del ganciclovir para inhibir al HHV-8 o bien a la habilidad del HHV-8 para persistir en las células mononucleares de sangre periférica. A pesar de estos resultados, los hallazgos proveen material suficiente para el desarrollo futuro de quimioterapia antiviral efectiva en el SK<sup>57</sup>.

## 1.7 - RETINOIDES

El término genérico de "retinoides" engloba a un gran número de compuestos, derivados sintéticos y naturales de la vitamina A. El uso de estas sustancias en la terapéutica probablemente data de unos 3000 años atrás en el antiguo Egipto donde el hígado era utilizado para tratar la ceguera nocturna. En la



historia moderna Steps en 1909 descubrió en un extracto grasoso de yema de huevo un factor esencial para la viabilidad del embrión, el cuál llamó vitamina A.  
62, 63 .

La importancia de la vitamina A se hizo manifiesta durante la primera guerra mundial cuando se observó xeroftalmía de forma frecuente en personas cuya dieta era pobre en ésta vitamina. Experimentos subsecuentes en animales mostraron que su deficiencia en la dieta causaba trastornos en la queratinización y metaplasia descamativa en mucosas, cambios observados en varias dermatosis por lo que la vitamina A fue administrada para tratar algunas de estas condiciones, sin embargo su uso se limitó debido a los efectos adversos que producía. A partir de 1968 se inició la propuesta para sintetizar compuestos similares a través de la manipulación química de la molécula de vitamina A, con el objetivo de mejorar su eficacia y reducir su toxicidad. Aproximadamente 1500 análogos han sido sintetizados a la fecha por medio de la modificación del anillo estructural, la cadena lateral o el grupo terminal de la molécula . Las estructuras críticas que confieren la actividad al retinoide parecen incluir un grupo polar (carboxilo) o un grupo que puede ser oxidado a un grupo polar <sup>28, 62, 65</sup> .

Los retinoides se dividen en 3 grupos :

Primera generación : en éste se incluyen todos los metabolitos naturales de la vitamina A como tretinoína ( ácido *trans*-retinóico ) y los compuestos resultantes de la modificación química del grupo terminal polar y de la cadena polienica lateral como la isotretinoína ( ácido 13-*cis*-retinóico ) .

Segunda generación : los compuestos obtenidos por el reemplazo del grupo terminal polar de la vitamina A con varios grupos, siendo de mayor interés desde el punto de vista terapéutico los retinoides aromáticos, los cuales poseen un

anillo aromático con varios sustitutos en posiciones específicas en el anillo. El mayor representante de este grupo es el etretinato y su metabolito principal etretin (acitretin).

Tercera generación : está constituida por análogos cuyas modificaciones se concentran en la cadena polienica lateral. Por ésto son conocidos como retinoides poliaromáticos o arotenoides, de los cuales es representativo es el éster-arotenide .<sup>28, 62</sup>

La actividad de los retinoides es mediada de una forma semejante a las hormonas esteroideas. La molécula del retinoide se liga a una proteína receptora citosólica específica y este complejo es trasladado al interior del núcleo celular con la subsecuente modificación de la transcripción genética. De hecho , las proteínas ligadoras de retinoide , proteína citoplasmática ligadora de retinoide y de retinoide ácido ( CRBP y CRABP ó CRABP I y II ) se encuentran en tejidos normales del organismo y también en tejidos neoplásicos<sup>28, 62</sup>. Estas proteínas son las transportadoras del retinoide al núcleo y algunos investigadores piensan que sirven como un sistema "amortiguador" que regula las concentraciones intracelulares de los retinoides que están disponibles para unirse a los receptores nucleares, sin embargo CRABP no siempre se requiere para mediar la actividad de todos los ácidos *trans* retinóicos<sup>22, 28</sup>. Las proteínas CRABP's son inmunológicamente distintas y cada una exhibe una afinidad diferente por los retinoides, unen o ligan ya sea retinol o ácido *trans* retinóico ( *t*-RA )<sup>28, 65</sup>.

Una vez en el núcleo los retinoides "libres" se unen a sus receptores asociados al DNA , éste complejo se une a su vez a la región reguladora de un determinado gen , activando la transcripción para este gen<sup>22</sup>.

Existen 2 clases de receptores nucleares a través de los cuales son reguladas las acciones de los retinoides endógenos y sintéticos : los receptores para ácido retinóico ( RARs ) y los receptores retinóicos X ( RXRs ) los cuales se encuentran estrechamente relacionados <sup>22, 28</sup>. Una característica común de éstos receptores es que se unen a regiones reguladoras del DNA llamadas "secuencias blanco" o elementos de respuesta hormonal ( HREs ) y activan la transcripción genética de una forma ligando-dependiente. De ésta forma los receptores interactúan con el DNA a través de un dominio de unión conservado que contiene 2 motifs consistentes en varios residuos repetidos de cisteína coordinados por átomos de zinc <sup>22, 65</sup>.

De cada receptor existen 3 subtipos:  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$  los cuales tienen pesos moleculares semejantes y están estrechamente relacionados , además existe una intrínseca región de activación transcripcional para cada uno de los 3 subtipos . Los tipos  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en una gran cantidad de células mientras que el subtipo  $\gamma$  está presente casi exclusivamente en la piel <sup>28, 65</sup>.

En un inicio se creyó que los RXR podrían funcionar en la presencia de *t*-RA, sin embargo los RXRs no pueden ligar *t*-RA . Esto junto con la observación de que los dominios de unión de los RAR y RXR eran divergentes derivó en la hipótesis de que los RXR participaban en ésta serie de señalizaciones pero interactuando con un metabolito diferente al *t*-RA . Esto eventualmente llevó al descubrimiento del ácido 9-*cis*- retinóico (9-*c*-RA) <sup>22</sup>.

La resistencia a los retinoides se ha asociado con mutaciones en el gen de los RARs ,así los receptores mutantes exhiben una afinidad reducida al ácido retinóico <sup>22</sup>.

Las acciones de los retinoides son múltiples y muy variadas, entre ellas promueven la diferenciación de varias líneas celulares y afectan la proliferación celular por inhibición del crecimiento de las mismas. Controlan la transcripción que lleva a la producción de IFN , destruyen las membranas lisosomales con la subsecuente liberación de enzimas , tienen la facultad de inhibir la condrogénesis y causar la reabsorción del cartílago normal. Los retinoides activan las células asesinas (NK) , sugiriendo la modulación del sistema inmune . Además disminuye la expresión de oncogenes , regulan estructuras del citoesqueleto como microtúbulos y microfilamentos , aumentan la capacidad fagocítica de macrófagos, y la actividad tumoricida y producción superóxida de neutrófilos, regulación de la entrada de células a las fases del ciclo celular y producción de uniones que permiten las interacciones intercelulares. Se ha demostrado así mismo la inhibición de la actividad de la omitin-decarboxilasa ( inductor-promotor de tumores ) y la síntesis de DNA inducida por carcinógenos , inducción de la apoptosis e inhibición de la angiogénesis ; éstos efectos pueden ser aumentados cuando los retinoides se combinan con otros agentes diferenciadores <sup>24, 27, 28, 62, 63, 64, 65</sup> .

### 1.8 - RETINOIDES Y CANCER

Desde hace tiempo se cree que el cáncer es el resultado de un paro o detención de la diferenciación celular normal sin pérdida de la habilidad para proliferar. Por esto, el papel de los retinoides ha sido motivo de numerosas investigaciones sobre su habilidad para mantener la integridad de los tejidos epiteliales, explorando sus capacidades para modificar la carcinogenesis <sup>28</sup> .

Debido al efecto que tienen los retinoides sobre los epitelios y el hecho de que más del 90% de los cánceres humanos son de origen epitelial ha estimulado el interés en el uso de la vitamina A y sus derivados para el tratamiento de una variedad de cánceres en el humano <sup>65</sup> .

La relación entre la vitamina A y el cáncer atrajo el interés científico desde hace más de 50 años. Inicialmente se reportó la existencia de cambios metaplásicos e hiperqueratinización de ciertos epitelios en animales experimentales privados de vitamina A en la dieta ; cambios que eran conocidos como los primeros estadios en la transformación de tejidos sanos en neoplásicos ; sin embargo la toxicidad de la vitamina A llevó a la búsqueda de mayor respuesta terapéutica con menor toxicidad en sus derivados , así se demostró la capacidad de los retinoides para revertir la queratinización e hiperplasia de los tejidos de tráquea y próstata de animales experimentales con deficiencia de vitamina A <sup>28, 62, 65</sup>.

En modelos animales los retinoides han mostrado capacidad para prevenir tumores cutáneos, mamarios, pulmonares y vesicales . Estos resultados son menos claros en el humano . El uso de los retinoides para tratar dermatosis premalignas ( queratosis actínicas, nevo displásico, epidemodisplasia verruciforme, xeroderma pigmentoso ) y para prevenir la carcinogénesis ha sido documentado por varios años en modelos animales <sup>27, 65</sup>. Por lo anterior , se han realizado estudios sobre los efectos de los retinoides en varias líneas celulares tumorales ( cáncer de mama, lengua , vulva y otros) la mayoría de éstos con resultados promisorios y satisfactorios <sup>24, 28, 29</sup>. Estudios clínicos con ácido 13-*cis*-retinóico han mostrado remisión de lesiones preneoplásicas y la adquisición de quimioprevención secundaria para cánceres del tubo digestivo y vías aéreas, así también se ha demostrado una alta proporción de pacientes con leucemia aguda promielocítica que han adquirido una remisión completa con el tratamiento a base de tretinoína, además de otro tipo de cánceres hematológicos como leucemia mielogénica aguda y síndrome mielodisplásico , aunque en éstos 2 últimos los resultados han sido variables. <sup>23, 24, 28</sup>.

Los retinoides inhiben la síntesis de las proteínas de diferenciación escamosa en cultivos de células de carcinoma epidermoide y en estudios clínicos se ha observado la remisión de leucoplaquia oral en pacientes tratados con vitamina A <sup>28</sup>. Los carcinomas basocelulares, epidermoides de cabeza y cuello y la micosis fungoides son cánceres que responden a la terapia con retinoides <sup>28, 65</sup>.

La angiogénesis juega un papel importante para el mantenimiento y crecimiento de tumores sólidos. La tretinoína, la isotretinoína y el ácido 9-*cis*-retinóico tienen la capacidad de inhibir la angiogénesis tumoral <sup>24</sup>. El efecto entre estos isómeros varía solo ligeramente, y el mismo se puede potenciar al combinarlos con IFN  $\alpha$  <sup>24,25,26,29</sup>. Ejemplos del empleo exitoso de esta combinación es en el carcinoma epidermoide de piel en estadios avanzados y en cáncer de cuello uterino <sup>26</sup>.

Por medio de la acción de la ornitina-decarboxilasa (ODC) la ornitina es convertida en putrescina y otras poliaminas importantes para la regulación de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Los retinoides inhiben a la ODC, un efecto que es de crucial importancia para la regulación de la proliferación. En neoplasias inducidas experimentalmente se ha observado un aumento en la actividad de la ODC, la cual se ha visto inhibida por la administración de retinoides <sup>28, 62</sup>.

### 1.9 - RETINOIDES Y SARCOMA DE KAPOSÍ RELACIONADO A VIH

En lo que respecta al SK, se ha demostrado la presencia de grandes cantidades de RAR $\alpha$  en las células del SK relacionado al SIDA <sup>30</sup>. Los RARs como ya se mencionó, son activados por los *t*-RA y 9-*cis*-RA. El papel de los retinoides y su efecto en la regulación del crecimiento y diferenciación del tumor se encuentra en la modulación, depleción e inhibición de los factores de crecimiento, sus receptores, y ciertas citocinas también producidas por el tumor (IL-6, IL-1,

Oncostatin M, bFGF, TNF  $\alpha$  )<sup>30</sup>, los efectos antiproliferativos se atribuyen asimismo a la inducción de la apoptosis y a la inhibición de la angiogenesis<sup>24, 31</sup>. Se ha demostrado que las células de SK *in vitro* son altamente sensibles al tratarias con *t*-RA y 13-*cis*-RA obteniendo una disminución en su crecimiento y cambios morfológicos que indican alteraciones en su diferenciación<sup>30</sup>. Se han probado varios retinoides, entre ellos tretinoína, isotretinoína, acitretín , de los cuales se ha demostrado que tretinoína es la más efectiva para producir estos cambios<sup>31</sup>.

Recientemente se estudió los efectos de la tretinoína sobre la expresión de los factores de crecimiento del SK. En este estudio se demostró que el retinoide disminuye la proliferación de las células de SK por la inhibición del RNA mensajero y los niveles de IL-6. Los receptores retinoicos (RAR y RXR ) inhiben la acción promotora de la-IL-6 por medio del antagonismo de la acción potenciadora de la NF-IL-6 la cual es un factor de transcripción de leucina que pertenece a una familia de proteínas ligadoras y potenciadoras. Esta se une al sitio promotor de IL-6 y activa el gen, de tal forma que los retinoides inhiben la expresión de la IL-6 sin efecto en el receptor<sup>55, 70</sup>.

Se han llevado a cabo estudios clínicos con retinoides tópicos y sistémicos. Dentro de los primeros encontramos el de Bonhomme y cols. donde se administró de forma tópica tretinoína al 1% en gel en 8 pacientes hombres homosexuales, en varios estadios del tumor , con más de 2 lesiones y cuentas de CD4+ que varían entre < 100/mm<sup>3</sup> y 500/mm<sup>3</sup>, previamente tratados con IFN y azidotimidina sin respuesta satisfactoria, las lesiones variaron de 5 a 50mm y fueron tratadas con el gel de forma diaria por un período de 6 a 12 semanas, comparando con lesiones tratadas con placebo (vehículo) y con las lesiones sin tratar . La respuesta clínica

se evaluó en cuanto a cambio de coloración , tamaño e infiltración de las lesiones. Después de 3 meses , 5 pacientes presentaron 50% de reducción en lesiones tratadas y 1 presentó curación completa 2 semanas después. Todos los pacientes presentaron disminución en el color y disminución en la infiltración de las lesiones. Las biopsias de las lesiones tratadas mostraron rarefacción de las células tumorales , mejoría de la diferenciación vascular y esclerosis de la colágena. Los efectos colaterales fueron reacciones inflamatorias y eritema que desaparecieron posterior a la suspensión del tratamiento por algunos días <sup>33</sup>.

En otro estudio , Bonhomme y colaboradores estudiaron a 7 pacientes hombres VIH-seropositivos a quienes se les administró tretinoína 2mg/Kg oral en 3-4 dosis divididas con una duración del tratamiento de 2 a 6 meses (4 en promedio) , las evaluaciones clínicas, hematológicas y bioquímicas fueron realizadas antes del tratamiento y posteriormente cada mes. La cuenta promedio de CD4+ fue de 122/mm<sup>3</sup>. Las lesiones palatinas de 1 paciente mostraron mejoría en un 80%, 2 pacientes con lesiones cutáneas presentaron respuestas parciales (con disminución de la infiltración , color, aplanamiento y tamaño) en 3 pacientes las lesiones permanecieron estables, pero el edema concomitante disminuyó en 2 de éstos. Solo 1 paciente presentó una enfermedad progresiva. No se presentaron nuevas lesiones durante el tratamiento pero sí posterior al retiro del retinoide. Los efectos adversos reportados fueron xerosis, cefaleas y mialgias. 2 pacientes mostraron incremento en la cifra de CD4 . Solo en 3 pacientes se encontró un incremento menor de enzimas hepáticas y triglicéridos <sup>32</sup>.

En un estudio de Gil y colaboradores , 27 pacientes con lesiones mucocutáneas fueron tratados con t-RA a dosis de 45mg/m<sup>2</sup> con un aumento progresivo semanal hasta alcanzar una dosis de 150mg/m<sup>2</sup> (dosis diaria subdividida en 3). Ningún paciente tenía involucro visceral o había sido tratado con



quimioterapia previamente. 10 pacientes tenían  $CD4 > 200/mm^3$  y 17 menos de esa cantidad. Se observó respuesta parcial en 4 (17%) de los 24 pacientes evaluables, que se presentó a las 12, 20, 24 y 28 semanas de tratamiento, 3 de éstos tenían una basal de  $CD4 < 200/mm^3$ , otros 3 pacientes presentaron una reducción de  $> 25\%$  del tamaño de lesiones, 7 pacientes presentaron estabilización de la enfermedad durante 16 semanas o más. Los efectos adversos fueron cefalea mínima a moderada, xerosis, queilitis, náusea y vómito, hipertrigliceridemia, anemia y neutropenia<sup>6</sup>.

Bailey y cols realizaron otro estudio con 13 pacientes, también con SK-VIH, donde la mayoría tenía cifras de  $CD4$  mayores a  $100/mm^3$ . Los pacientes recibieron tretinoína oral a dosis de  $150mg/m^2/d$  de forma intermitente. Por efectos colaterales la dosis se tuvo que reducir a  $40mg/m^2/d$  dividida en 3 dosis con incrementos paulatinos a  $100mg/m^2/d$ . Después de 12 semanas se agregó IFN  $\alpha$ -2a. En este estudio aunque la terapia intermitente fue bien tolerada no se observó buena respuesta terapéutica y solo se observaron respuestas parciales o estabilización de la enfermedad en pocos pacientes<sup>71</sup>.

Otro estudio donde tampoco se observaron buenos resultados fue el realizado en 15 pacientes con SK-VIH con mal pronóstico donde se trataron los pacientes con isotretinoína. La cuenta promedio de  $CD4$  fue de  $95células/mm^3$  y la tasa de respuesta fue de  $7\%$ . Sin embargo los autores consideran el fracaso terapéutico al estadio del SK y consideran que el tratamiento podría utilizarse en pacientes con SK en estadios tempranos con mejor respuesta<sup>72</sup>.

Recientemente se ha probado el ácido 9-*cis*-retinóico en preparación tópica y oral. En un estudio multicéntrico de 82 pacientes tratados con ácido 9-*cis*-retinóico al  $0.1\%$  (*Panretin*) en gel Bodsworth y colaboradores mostraron que el

retinoide (36 pacientes) fue significativamente más activo que el placebo (46 pacientes) con respuestas parciales y completas en (41.7% comparado con 6.5% del placebo ,  $p = 0.00027$ ). La terapia duró 12 semanas o bien hasta que la lesión mejoraba. Solamente se observó irritación cutánea como efecto adverso <sup>73</sup> . En el estudio de Friedman- Kien y colaboradores con ácido 9-*cis*-retinóico oral se administraron cápsulas en dosis diarias de 60mg/m<sup>2</sup>/d con aumento a 100 mg/m<sup>2</sup>/d. La duración del tratamiento fue de 15 semanas , se obtuvo una respuesta parcial o completa en 21 de 37 pacientes (57%) aunque solo un paciente presentó remisión completa. Los efectos adversos fueron minimos a moderados incluyendo cefalea, xerosis , erupciones cutáneas, alopecia, dermatitis exfoliativa, hiperlipidemia y 2 pacientes desarrollaron pancreatitis <sup>74</sup> .

En base a estos resultados los autores proponen a los retinoides como una opción viable para el tratamiento de primera línea del SK-VIH, o de segunda elección cuando el primer tratamiento ha fallado. Al parecer la terapia oral presenta mayores efectos adversos comparados con la terapia tópica .

## *CAPÍTULO 2*

### **DESARROLLO DE LA INVESTIGACION**

#### **2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Tretinoína tópica al 0.1% es útil en el tratamiento del sarcoma de Kaposi cutáneo relacionado al VIH?

#### **2.2 HIPOTESIS**

Si los retinoides tienen actividad antiproliferativa y de diferenciación en las células del sarcoma de Kaposi, entonces se obtendrá una mejoría clínica e histológica de las lesiones del sarcoma de Kaposi relacionado al VIH.

#### **2.3 OBJETIVOS**

##### **2.3.1 General**

Conocer la eficacia de tretinoína tópica al 0.1% en el sarcoma de Kaposi cutáneo en pacientes con VIH.

##### **2.3.2 Específicos**

2.3.2.1 Evaluar la respuesta clínica e histológica

2.3.2.2 Evaluar el tiempo de respuesta terapéutica

2.3.2.3 Evaluar los efectos adversos del medicamento

## **2.4 MATERIAL Y METODO**

### **2.4.1 Diseño el estudio**

Es un estudio prospectivo, longitudinal , experimental , ciego simple.

### **2.4.2 Universo de trabajo**

Se estudiaron 14 pacientes portadores de VIH los cuales presentaban sarcoma de Kaposi con afección exclusivamente cutánea con menos de 10 lesiones , provenientes de la consulta externa de los servicios de Dermatología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN S XXI IMSS.

### **2.4.3 Descripción de variables**

2.4.3.1 Variable independiente : tretinoína tópica 0.1% en crema

2.4.3.2 Variable dependiente : respuesta clínica del sarcoma de Kaposi

2.4.3.3 Variables de confusión : tratamiento antiretroviral que recibe cada

paciente ( inhibidores de la transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas) .

### **2.4.4 Descripción operativa**

- a) El sarcoma de Kaposi es una neoplasia de la cual se evaluó la respuesta terapéutica por clínica (en base a cambios en tamaño, color e infiltración) y se corroboró por medio de estudio histopatológico.
- b) Se consideraron como criterios de respuesta completa la desaparición del tumor tanto clínica como histológica ; respuesta parcial a la disminución de por lo menos 50% del tamaño original de la lesión, color e infiltración, con mejoría

en la diferenciación y disminución en la proliferación vascular en el estudio histopatológico ; pobre respuesta a la disminución menor del 50% en los parámetros anteriores a las 40 semanas de tratamiento.

- c) Tretinoína tópica al 0.1% es un ácido *trans* - retinóico con vehículo en crema que actúa por medio de receptores celulares modificando el crecimiento neoplásico al inhibir sus factores de crecimiento , angiogénesis e inducción de la apoptosis en las células tumorales.

#### **2.4.5 Criterios de selección**

##### **2.4.5.1 Criterios de inclusión :**

Pacientes adultos de ambos sexos seropositivos para VIH , portadores de sarcoma de Kaposi cutáneo con menos de 10 lesiones de cualquier morfología.

##### **2.4.5.2 Criterios de no inclusión :**

Pacientes con SK visceral y/o mucosas y pacientes que se encuentren bajo tratamiento con quimioterapia por cualquier causa.

##### **2.4.5.3 Criterios de exclusión**

Falta de adherencia terapéutica, diseminación extracutánea del tumor , quimioterapia por causa relacionada o no con el sarcoma de Kaposi y efectos adversos severos del medicamento (intolerancia al medicamento).

#### **2.4.6 Procedimiento**

A todos los pacientes VIH positivos portadores de sarcoma de Kaposi cutáneo que presentaban menos de 10 lesiones se les invitó a participar en el estudio de forma voluntaria.

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento previo a la realización de los procedimientos durante el estudio.

La información clínica se recabó en una hoja de registro que contenía la información sobre antecedentes, inicio y evolución de la infección por VIH y del sarcoma de Kaposi.

A cada paciente se le tomó biopsia de las lesiones y se le realizaron tinciones de H-E y Perls para corroborar el diagnóstico .

Se tomaron registros iconográficos de cada lesión a tratar.

Se realizó una evaluación basal de cada lesión que incluía los siguientes parámetros: número de lesiones, morfología, tamaño en centímetros, color e induración en cruces ; siendo el grado máximo cuatro cruces , el grado mínimo una cruz y cero cruces en la ausencia de los parámetros. (ver anexo 1)

A cada paciente se le proporcionó un tubo en blanco que contenía tretinoína en crema al 0.1% y se indicó que debía aplicarla 2 veces al día (mañana y noche) en capa delgada en cada lesión .

Los pacientes fueron evaluados por el mismo investigador cada 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento, utilizando una hoja de registro que contenía los parámetros ya mencionados en la evaluación basal. (ver anexo 2)

Aquéllos pacientes que presentaron efectos adversos al medicamento se les indicó que lo suspendieran de forma temporal por 1 a 3 días , que aplicaran un lubricante y hasta que los efectos desaparecían se reanudaba la terapia.

Cuando la lesión había desaparecido clínicamente se tomaba biopsia de control de la lesión tratada a la cual se realizaron tinciones con H-E y Perls. Si no había evidencia del tumor en la imagen histológica se daba por terminado el tratamiento.

Una vez concluido el tratamiento los pacientes continuaron en vigilancia cada mes, evaluando clínicamente la presencia o no de reactivación del tumor.

## 2.4.7 Análisis estadístico

El análisis de los resultados de respuesta terapéutica se llevó a cabo mediante la prueba estadística de Wilcoxon.

## 2.5 RESULTADOS

Se estudiaron 14 pacientes, de los cuales se excluyeron 3 por las siguientes causas : dos pacientes por falta de apego al tratamiento y uno por infiltración del tumor a ganglios linfáticos. Solo 11 pacientes se incluyeron en el análisis estadístico .

### 2.5.1 Distribución por edad y sexo

EDAD : Promedio  $38 \pm 6$  años

SEXO : 11 hombres

0 mujeres

### 2.5.2 Modo de transmisión del VIH

En todos los pacientes el modo de transmisión fue a través de vía sexual , los cuales tuvieron la siguiente distribución:

Homosexuales :	8 pacientes	72.7 %
Heterosexuales :	2 pacientes	18.2 %
Bisexuales :	1 paciente	9.1 %

### **2.5.3 Estadío clínico del SIDA y cifras de CD4**

Todos los pacientes se encontraban en una etapa C3 de acuerdo a la CDC.

El promedio de las cifras de CD4 fue de  $123 \text{ c/mm}^3 \pm 113.495$  (con un rango de 7 a  $342 \text{ c/mm}^3$ ). (ver tabla 1)

### **2.5.4 Tiempo de evolución del sarcoma de Kaposi**

Todos los pacientes presentaban un tiempo de evolución del SK menor a 3 años antes del inicio del tratamiento (rango de 1 a 36 meses). (ver tabla 2)

### **2.5.5 Topografía , morfología y número de lesiones**

La topografía más frecuente fue en tronco y extremidades superiores en 4 de los pacientes (36%) , seguido de extremidades inferiores en 2 pacientes (18.2%).

La forma clínica que predominó fue la pápula en 4 pacientes (36 %) , seguida de los nódulos en 3 pacientes (27%), placas y manchas en 2 pacientes cada una.

El número total de lesiones tratadas fue de 35 con un promedio de 3 lesiones en cada paciente. (ver tabla 3)

### **2.5.6 Tratamientos previos**

#### **2.5.6.1 Sarcoma de Kaposi**

Solamente un paciente había tenido tratamiento del SK con crioterapia que en menos de un año se había reactivado.

#### **2.5.6.2 Infección por VIH**

Los 11 pacientes se encontraban bajo tratamiento antiretroviral. Dos pacientes eran tratados con inhibidores de la transcriptasa reversa , nueve recibían tratamiento combinado con inhibidores de transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas. (ver tabla 4)



### **2.5.7 Respuesta terapéutica**

De los 11 pacientes incluidos en el análisis estadístico 7 (63%) presentaron mejoría clínica completa corroborada por el estudio histopatológico con la desaparición del tumor y tinción de Perts negativa .

Dos pacientes (18.2 %) presentaron mejoría clínica parcial mayor del 50% y en otros 2 la mejoría parcial fue menor al 50%.

El valor obtenido mediante la prueba estadística fue de  $T = 3.01$   $p = 0.003$ . (ver tabla 5)

De las 35 lesiones tratadas 22 curaron , 13 con mejoría parcial y de éstas ; 7 presentaron mejoría mayor al 50% y 6 menor al 50%. (ver tabla 6 )

La duración en promedio del tratamiento fue de 21 semanas ( con un intervalo de 9 a 42 semanas ) . (ver tabla 7)

### **2.5.8 Seguimiento**

De los 7 pacientes que presentaron remisión completa 6 continúan en seguimiento, 2 de ellos hasta de 8 meses y ninguno ha presentado recidiva hasta el momento. Un paciente falleció al mes de haber terminado el tratamiento por causas no relacionadas con el SK o al tratamiento (choque séptico).

De los 4 pacientes que presentaron mejoría parcial 2 se encuentran recibiendo tratamiento adicional con crioterapia y otro con interferón  $\alpha$ . Los 2 pacientes restantes continúan en tratamiento con tretinoína ya que se encuentran en la semana 30 y 6 de tratamiento respectivamente y han respondido más del 50% por lo que esperamos que en el transcurso de algunas semanas curen completamente.

### **2.5.9 Efectos adversos**

La terapia fue bien tolerada, observándose efectos adversos en 7 pacientes (63%) manifestados por eritema y descamación perilesional que no requirieron de la suspensión definitiva del tratamiento.

## CAPÍTULO 3

### DISCUSION Y CONCLUSIONES

#### 3.1 Discusión

De los resultados obtenidos la variable sexo fue semejante a lo publicado ya que el 100% de nuestra población fueron hombres y el promedio de edad se encuentra también entre el rango reportado en la literatura mundial.

La vía de transmisión del VIH fue semejante a lo publicado en la literatura con predominio de la transmisión por vía sexual y de ésta la homosexual.

En cuanto a la topografía, se reporta que una localización fuera de extremidades inferiores es de pronóstico adverso. Nosotros no encontramos dicha asociación , aunque esto se puede explicar mejor por el tamaño y la evolución del SK que por la topografía.

En algunos estudios de ciertos tratamientos locales como el láser de anilinas y la bleomicina intralesional reportan mejor efecto terapéutico en las lesiones maculares. Nosotros encontramos mejor efecto en la morfología de pápulas, que además fue la predominante en nuestra serie.

La respuesta terapéutica en la mayoría de nuestros pacientes fue completa tanto clínica como histológicamente, observando que la mejoría fue mayor en pacientes que presentaban menor número de lesiones y cuyo SK tenía una evolución promedio menor de 1 año.

El tiempo de respuesta fue variable y aunque se presentó en un caso mejoría completa a las 9 semanas , el promedio del tiempo (de 5 meses) es más bien prolongado. A pesar de esto la remisión es larga y no se observa progresión de las lesiones durante el tratamiento.

Los efectos adversos del medicamento son mínimos y se observan en la piel circundante a la lesión cuando se aplica tretinoína en mayor cantidad y rebasa los límites de la neoplasia , de otra forma no se observan estos cambios.

Dentro de lo publicado también se reporta una asociación del pronóstico con las cifras de CD4 , nosotros no la encontramos ya que , a pesar de que las cifras fueron variables , todas se encontraban por debajo de  $400 \text{ c/mm}^3$  y aún cuando el promedio se encuentra por debajo de los  $200 \text{ c/mm}^3$  todos los pacientes tuvieron respuesta al tratamiento siendo que en la mayor parte de ellos fue completa.

Con respecto al tratamiento antiretroviral de base , tampoco encontramos una relación entre éste y la evolución del SK ya que a pesar de que todos los pacientes tenían tratamiento, la mayoría combinado, las lesiones de SK que no fueron tratadas con tretinoína permanecieron sin cambio. Uno de los pacientes que presentó remisión completa del tumor se encontraba solamente con 2 medicamentos inhibidores de la transcriptasa reversa. De los pacientes excluidos del protocolo todos tenían tratamiento con 3 ó más medicamentos y el paciente que presentó infiltración a ganglios linfáticos tenía por lo menos un inhibidor de proteasas .

### **3.2 Conclusiones**

Este es un estudio preliminar donde la tretinoína tópica en crema al 0.1% fue útil en el tratamiento del sarcoma de Kaposi cutáneo relacionado al VIH en éste grupo de pacientes, observando una mejor respuesta en quienes presentaron escasas lesiones y cuya forma clínica era de pápula.

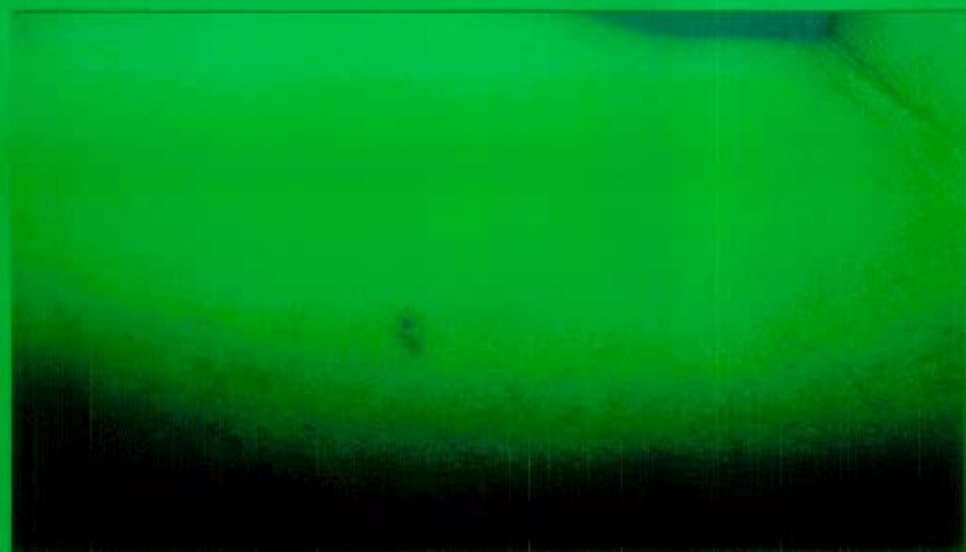
El tiempo de respuesta terapéutica fue variable con un promedio de 21 semanas y la remisión es prolongada.

Los efectos adversos se presentan en la mayoría de los pacientes pero no requieren la suspensión del medicamento .

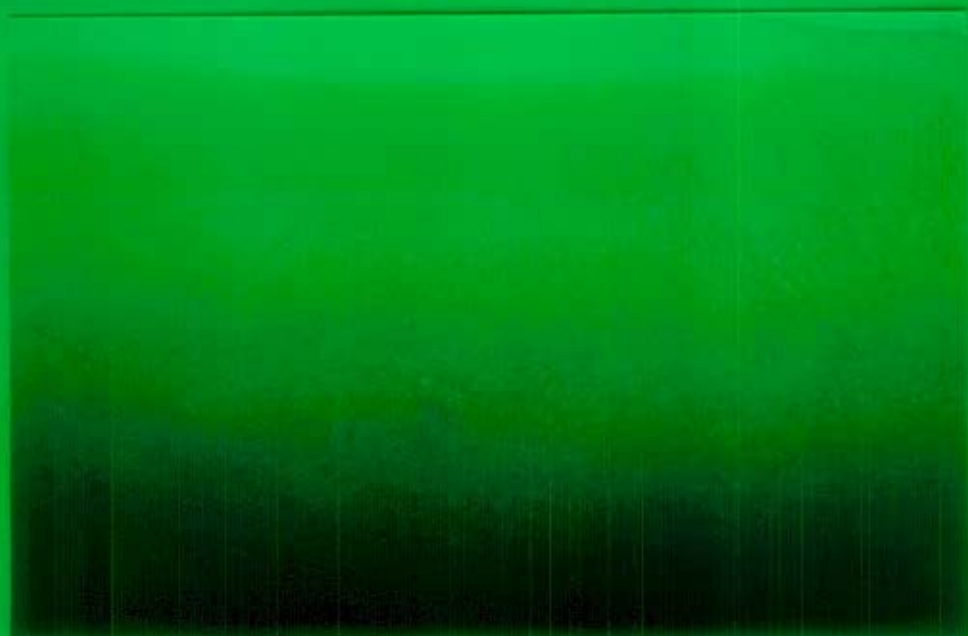
No encontramos relación de la respuesta terapéutica con las cifras de CD4 o el tratamiento antiretroviral de base.

**En su calidad de estudio preliminar es necesario ampliar el tamaño de la muestra para obtener mayor consistencia en los resultados . Este reporte puede ser la base para la realización de un estudio comparativo entre diversas concentraciones de tretinoína con o sin diferentes vehículos para determinar la concentración más efectiva o también para comparar la utilidad de tretinoína con otros retinoides tópicos. Además quedaría también por investigar si un vehículo diferente a la crema , que proporcione mayor absorción percutánea , produciría un efecto terapéutico superior o reduciría los efectos adversos del medicamento.**

**Tomando en cuenta lo anterior , consideramos que este tratamiento puede representar una buena alternativa terapéutica en el tratamiento local del sarcoma de Kaposi asociado a VIH.**



Fotografía clínica de paciente con lesión en forma de pápula única en antebrazo (pre-tratamiento) I

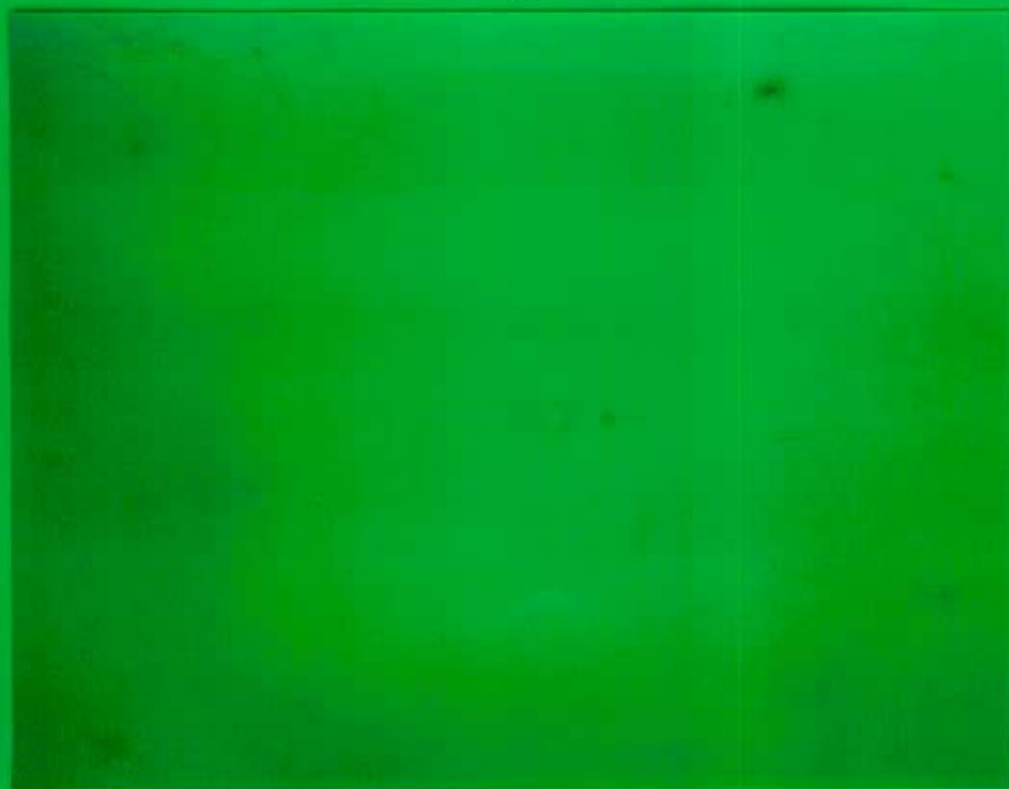


Fotografía de la misma lesión al término del tratamiento (12 semanas). Solo se aprecia cicatriz residual



Fotografía clínica de paciente con lesión nodular en tronco (pre-tratamiento)

II



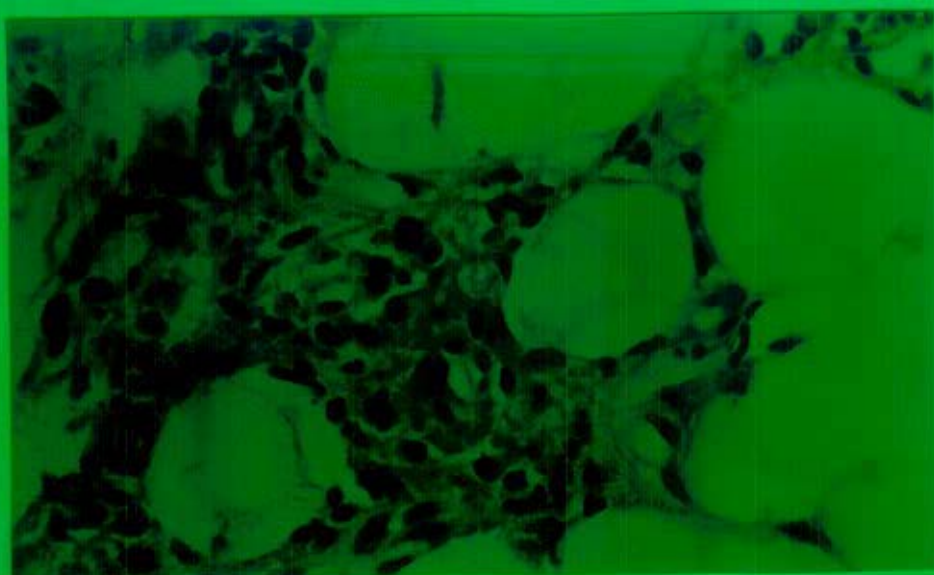
Fotografía clínica del mismo paciente al término del tratamiento (32 semanas). Solo se aprecia cicatriz residual.



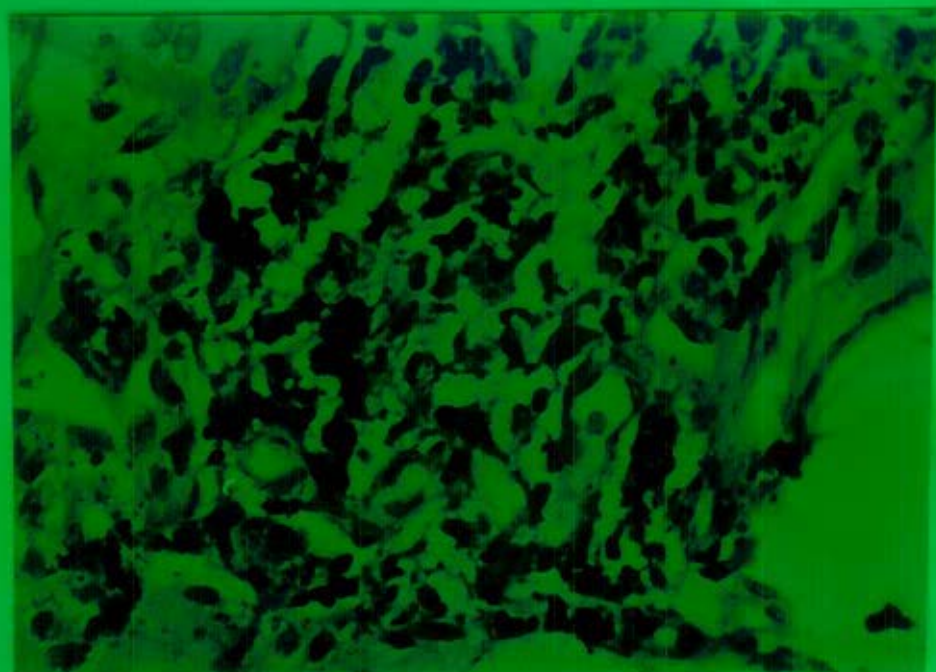
El mismo paciente anterior con otra lesión en forma de placa en brazo izquierdo (pre-tratamiento) III



Fotografía de la lesión a las 32 semanas (post-tratamiento) donde solo se observa una mancha hiperpigmentada residual y cicatrices de las biopsias

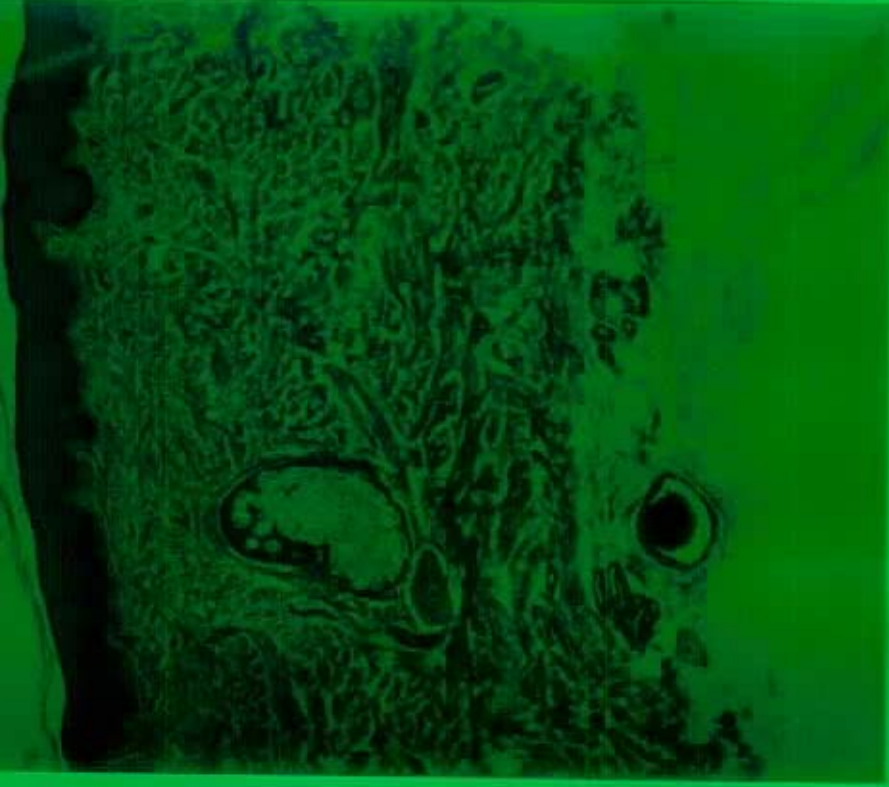


Microfotografía de biopsia pre-tratamiento de lesión de SK donde se muestran las hendiduras vasculares , vasos mal formados, células fusiformes , y abundante hemosiderina. Tinción H-E.



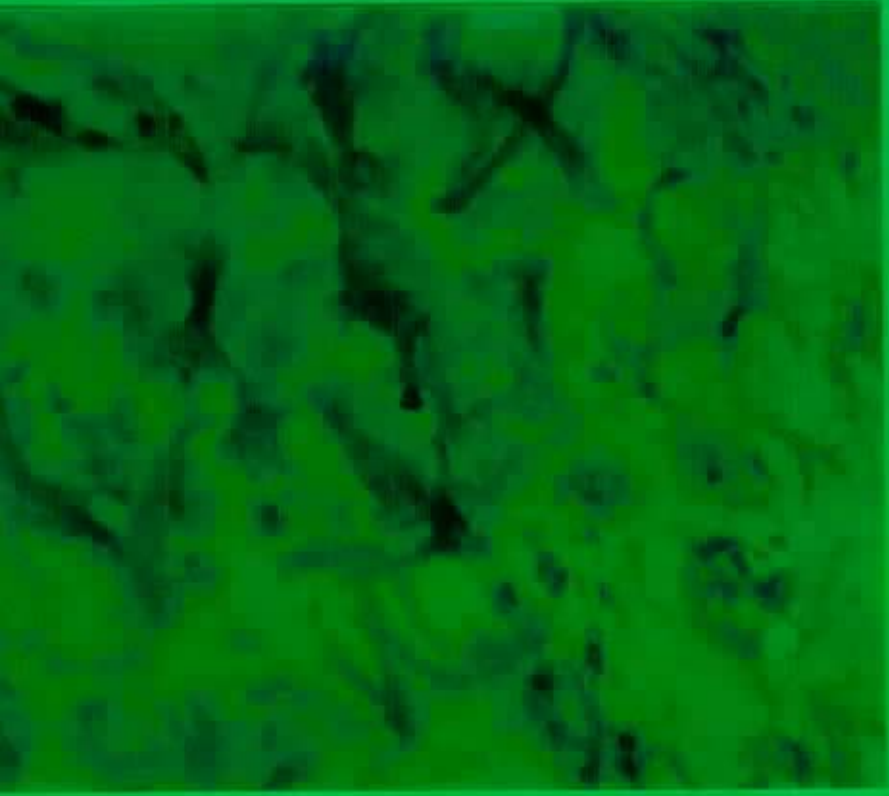
Microfotografía de la biopsia anterior con tinción de Perl's intensamente positiva, demostrando claramente los depósitos de hemosiderina.





Microfotografía de biopsia post-tratamiento oncofarmaco

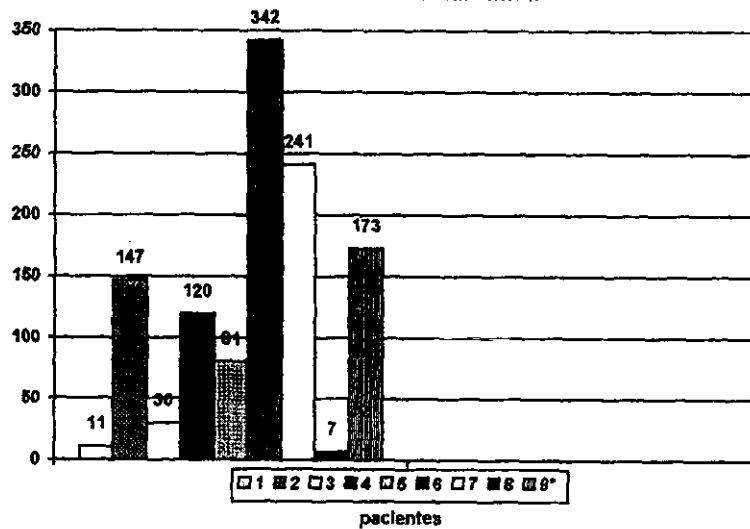
la ausencia completa del lamóprópi por líi posiofarmaco Trichórn H-E.



Microfotografía de biopsia post-tratamiento

con ausencia de periónegativo

**Tabla 1**  
**Cifras de CD4+ células/mm<sup>3</sup>**



\* Nota : 2 pacientes no se incluyen ya que no poseían recuentos recientes de cifras de CD4

**Tabla 3**  
**número de lesiones**

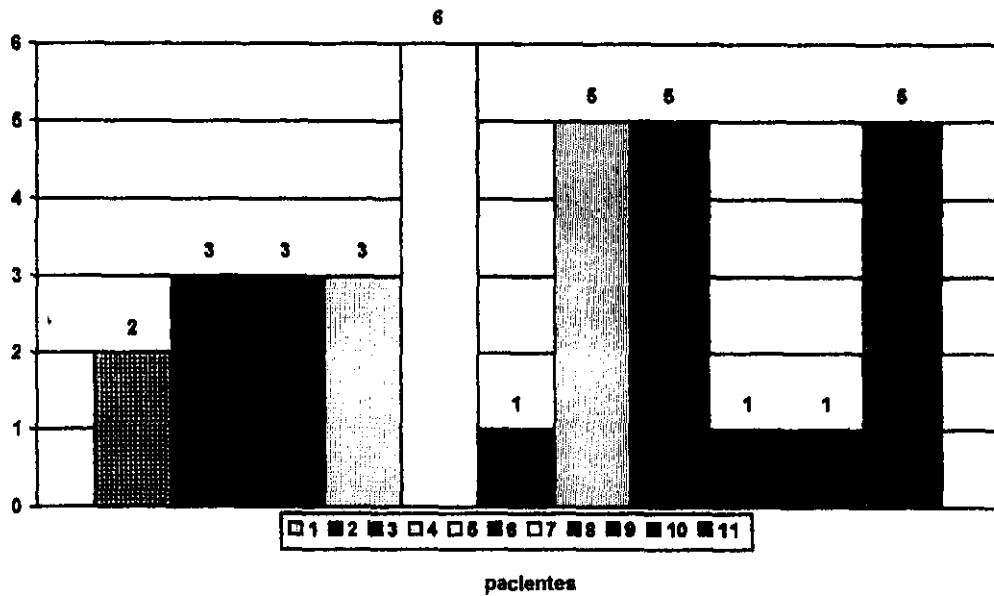
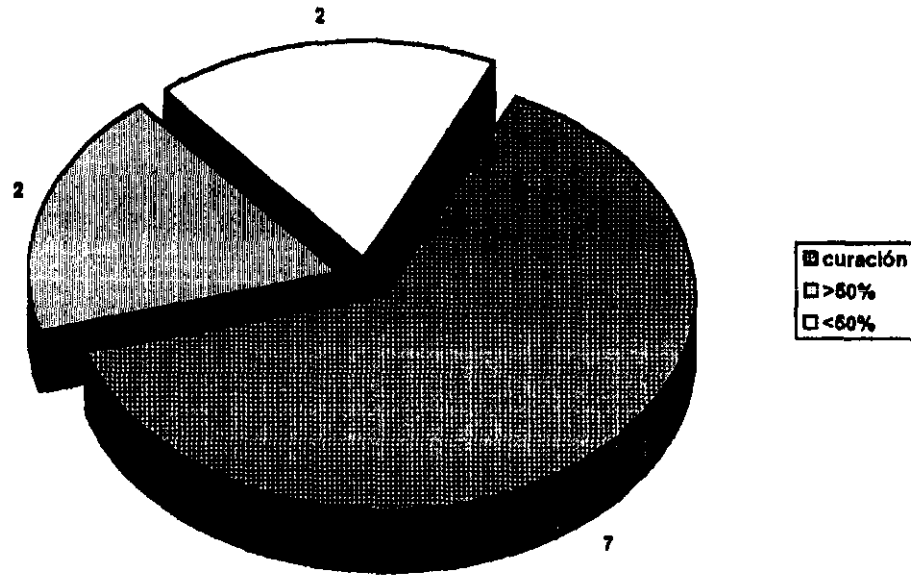


Tabla 4 tratamiento antiretroviral

	AZT	DDI	3TC	ABT 530	IND	SOV
	X		X		X	
	X					
	X		X		X	
	X	X				
	X		X			
	X		X			
	X		X		X	
	X		X			
	X		X		X	
	X		X			
	X	X			X	

**Tabla 5**  
**pacientes**



**Tabla 6**  
**lesiones**

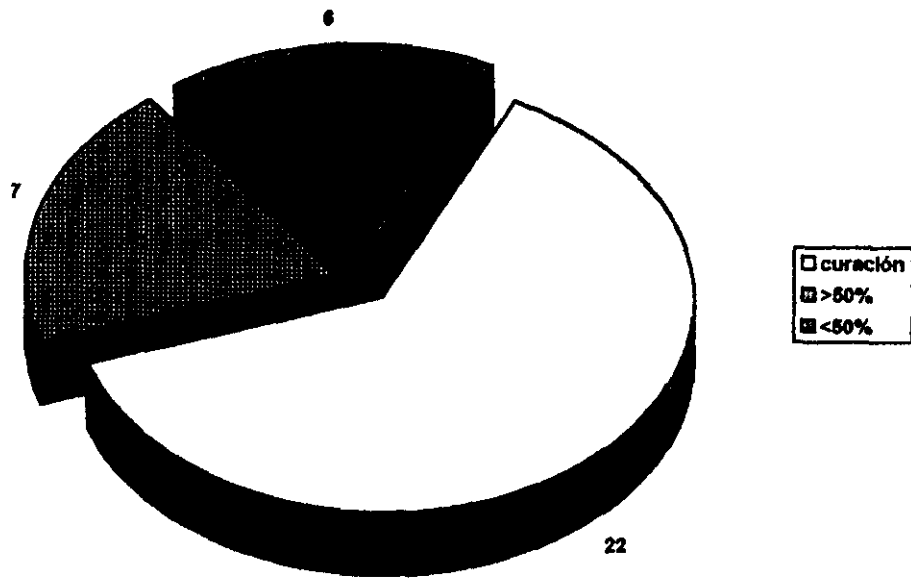
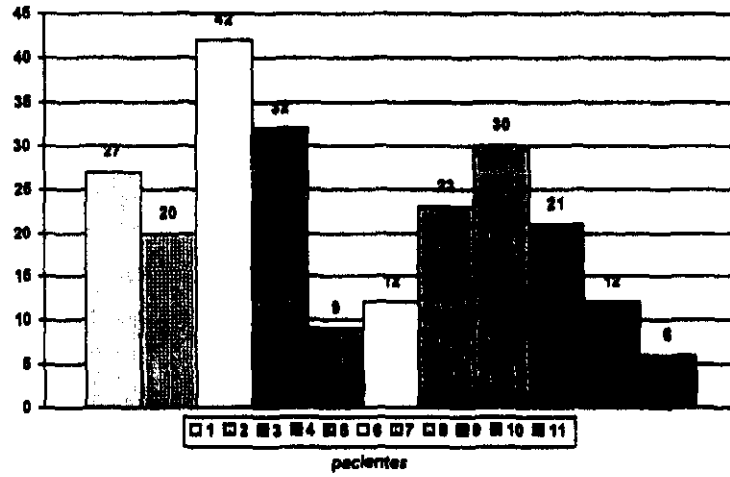


Tabla 7  
semanas de tratamiento



ESTA TESIS NO DEBE  
CALIR DE LA BIBLIOTECA

Anexo 1  
HOJA DE REGISTRO

I. Ficha de identificación

Nombre  
Afilación  
Edad  
Sexo

II. Infección por VIH/SIDA

Fecha de Dx:  
Etapa clínica:  
Cuenta de CD4:

III. Sarcoma de Kaposi

Fecha de inicio:  
Biopsia:

Topografía : Piel ( ) Mucosas ( )

Nº de lesiones : única ( ) <5 ( ) >5 ( )

Patrón clínico :

Tx previo : fecha resultados  
complicaciones

Quimioterapia  
Inmunoterapia  
Tx local

IV. Evaluación

A. Basal Fecha:

Topografía	Nº lesiones	Morfología	Coloración	Diámetros	Infiltración
Tronco					
Cabeza					
Ext. Sup					
Ext. Inf					

Fotografía si ( ) no ( )



Anexo 2  
HOJA DE SEGUIMIENTO

B. Seguimiento

Semanas	Topografía	Diámetro	Coloración	Infiltración	Complicaciones
Tercera					
Sexta					
Novena					
Doceava					
Quinzava					
Decimioctava					
Vigesimoprimer a					
Vigesimoter- cera					
Vigesimo- quinta					

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fitzpatrick "Dermatology in General Practice" 4ª ed. 1994 pp 1244 - 1256 y 2643 - 2650.
2. Moschella and Hurley . "Dermatology" 2ª ed. 1985 pp 1610 - 1615.
3. Spittle MF. AIDS-related malignancies . J R Soc Med 1996 ; 89 : 35P-36P.
4. Finesmith T, Shrum JP.Kaposi's Sarcoma .Int J Dermatol 1994 ; 33 (11): 755-760.
5. Callen "Cutaneous signs of Internal Diseases" 2ª ed 1995 pp 160-161, 283-284
6. Gill P, Espina B , Moudgil T , et al . All-Trans Retinoic Acid for the treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma : Results of a Pilot Phase II Study . *Leukemia* 1994 ; 8 (suppl. 3) : S26-32.
7. Lever W. "Histopathology of Skin", 7ª ed, 1991 pp 658-662.
8. Warren DR, Sepkowitz K , Ng CW. Epidemic Kaposi's Sarcoma in women. *The AIDS Reader* 1996 ; 6 (6) : 204-208.
9. Rook "Textbook of Dermatology " 5ªed . 1992 .pp 2088 - 2090
- 10.Cu-Uvin S , Flanigan T.P. , Rich J. D. Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome among North American Women . *Am J Med* 1996 ; 101: 316 - 322.
- 11.Dobkin JF. Kaposi's Puzzle Yields . *Infect Med* 1995 ;12(2):68.
- 12.Chang Y, Cesarman E, Pessin M , et al .Identification of new human herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-1869.

13. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *New Engl J Med* 1995 ; 332 (18) : 1181- 1185
14. Lebbe C, Rybojad M, Morel P, et al. Human herpesvirus 8 and Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 sequences in Kaposi's Sarcoma. *Arch Dermatol* 1997;133 :25-30.
15. Huang Y, Li J , Kaplan M, et al . Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995 ; 345 : 759-62.
16. Corbeil J, Evans L, Vasak E, et al. Culture and properties of cells derived from Kaposi's sarcoma. *J Immunol* 1991; 146 (9):2972-2976.
17. Ensoli B, Nakamura S, Salahuddin Z, et al. AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells express cytokines with autocrine and paracrine growth effects. *Science* 1989; 243 (13):223-226.
18. Stürzl M , Kurt W, Hermann N, et al. Expression of platelet-derived growth factor and its receptor in AIDS-related Kaposi's sarcoma in vivo suggests paracrine and autocrine mechanisms of tumor maintenance. *Proc Natl Acad Sci* 1992 ; 89 : 7046-7050.
19. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin Z , et al. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 345 (3):84-86.
20. Friedman R. "Cancer of the Skin" 1<sup>st</sup>ed . 1991 pp 300 - 316
21. Tur E, Brenner S . Treatment of Kaposi's Sarcoma. *Arch Dermatol* 1996 ; 132: 327-331.
22. Pemrick S, Lucas D, Grippo J .The retinoid Receptors . *Leukemia* 1994 ; 8 (3) : S1-10

23. Muindi J, Young Ch, Warrell R. Clinical Pharmacology of All-trans retinoic acid. *Leukemia* 1994 ; 8 (3) : S16-21.
24. Bollag W, Majewski S, Jablonska S. Cancer Combination Chemotherapy with Retinoids: Experimental Rationale. *Leukemia* 1994 ; 8 (3) : S 11- 15.
25. Gill P, Parkinson D. *Solid Tumor Workshop Summary*. *Leukemia* 1994 ; 8 (3) : S83-84
26. Eisenhauer E, Lippman S, Kavanagh J, et al. Combination 13-cis-retinoic acid and interferon a-2a in the therapy of solid tumors. *Leukemia* 1994 ; 8 (3) : S 38-41.
27. McKerrow K, Mackie R, LeskoM, et al. The effect of oral retinoid therapy on the normal human immune system. *Br J Dermatol* 1988 ; 119 : 313-20.
28. Tallman M, Wiernik P. Retinoids in Cancer Treatment. *J Clin Pharmacol* 1992 ; 32: 868-888.
29. Majewski S, Szmurlo A, Marczak M, et al. Synergistic effect of retinoids and interferon a on tumor-induced angiogenesis : antiangiogenic effect on HPV-harboring tumor-cell lines . *Int J Cancer* 1994 ; 57 : 81-85.
30. Guo XW, Gill P, Antakly T. Inhibition of AIDS-Kaposi's sarcoma cell proliferation following retinoic acid receptor activation. *Cancer Res* 1995 ; 55: 823-29.
31. Corbeil J, Rapaport E, Richman D, et al. Antiproliferative effect of retinoic compounds on Kaposi's sarcoma cells. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1981-6.
32. Bonhomme L, Fredj G, Ecstein E, et al. Treatment of AIDS-associated Kaposi's sarcoma with oral tretinoin. *Am J Hosp Pharm* 1994 ; 51 (19) : 2417-9.
33. Bonhomme L, Fredj G, Averous S, et al. Topical treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with all-trans-retinoic acid . *Ann Oncol* 1991 ; 2 (3): 234-5.

34. Halpern S.M, Parslew R., Cerio R., Kirby J.T., Sharpe G.R. Kaposi's sarcoma associated with immunosuppression for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 140 - 143.
35. Aebischer M.C., Zala L.B, Braathen L.R. Kaposi's sarcoma as manifestation of immunosuppression in organ trasplant recipients. *Dermatology* 1997; 195:91-92.
36. Mohar A., Volkow P., Sánchez G., Sada E. SIDA y neoplasias en México. *Salud Pública de México* 1995, Nov-Dic ; 37 (6) : 533-538.
37. Valdespino J.L., García L.,Del Rio A.,Loo E. Epidemiología del SIDA en México 1995 ; Nov-Dic. 37 (6) pp: 556-571.
38. Hoover D.R., Black C., Jacobson L.P., Martínez Maza O. et al. Epidemiological analysis of Kaposi's sarcoma an early and later AIDS outcome in homosexual men. *Am J Epidemiol* 1993; 138 :266-278.
39. Orfanos C.E., Husak R., Wolfer U. Garbe C. Kaposi's sarcoma : a reevaluation . *Rescent Results Cancer Res* 1995; 139: 275-296.
40. Mehregan A. "Pinkus Guide to Dermatohistopathology" . 6ª ed. 1995 pp 713 - 718.
41. McKee P. "Pathology of the Skin" 1ªed 1989 pp 16.62-16.64
42. Franceschi S.,Dal Maso L., Lo Re A.,Serraino D.,La Vecchia C. Trends of Kaposi's sarcoma at AIDS diagnosis in Europe and the United States, 1987-94. *Br J Cancer* 1997 ; 76 (1) : 114-17
43. Hessol N.A., The Changing Epidemiology of HIV-Related Cancers. *The AIDS Reader* 1998 ; 8 (2) : 45-49-68.
44. Kemény L., Gyulai R., Kiss M., Nagy F., et al. Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus / human herpesvirus-8 : A new virus in human pathology . *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37:107-13.

45. Gillison M., Ambinder R. Human herpesvirus-8. *Curr Opin Oncol* 1997 ; 9: 440-49 .
46. Beral V., Peterman TA., Berkelman RL., Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS : a sexually transmitted infection ? . *Lancet* 1990; 335(8682) : 123-28.
47. Grulich AE., Kaldor JM., Hendry O., Luo K., et al . Risk of Kaposi's sarcoma and oroanal sexual contact . *Am J Epidemiol* 1997; 145(8):673-79
48. Goldman E. HHV-8 May Not Be Only Trigger of Kapos's Sarcoma . *Skin & Allergy News* 1998; 29(9):22.
49. Nagy K., Horváth A., Medveczky M., Szabó Z. et al. Human Herpesvirus-8 DNA in visceral Kaposi's Sarcoma of AIDS and Other Immunocompromised Patients in Hungary . *Can Control: JMCC* 1997; 4(1):60-64.
50. Cesarman E., Chang Y., Moore P., Said J., et al . Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-like DNA Sequences in AIDS-Related Body-Cavity-Based-Lymphomas . *N Engl J Med* 1995; 332:1186-91.
51. Arbister J. Angiogenesis and the Skin : A Primer . *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:486-97.
52. Norris D. Differential Control of Cell Death in the Skin. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 945-48.
53. Cottoni F., Montesu M., Kaposi's Sarcoma Classification : A Problem Not Yet Defined. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 (7) : 480-83.
54. Karasek M., Mechanisms of Angiogenesis in Normal and Diseased Skin. *Int J Dermatol* 1991; 30 (12) : 831-36.
55. Jie C., Tupule A., Zheng T., Masood R. et al . Treatment of epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 1997 ; 9 (5) :433-39.

56. Cai J., Zheng T., Lotz M., Zhang Y. et al. Glucocorticoids enhance AIDS-related Kaposi's sarcoma growth through inhibition of TGF- $\beta$ . *Blood* 1997; 89: 1491-1500.
57. Lin J Ch. Kaposi's sarcoma and HHV-8 : Implications for Therapy . *Infect Med* 1998 ; 15 (5): 337-43.
58. Sidky A., Borden EC., Inhibition of Angiogenesis by Interferons : Effects on Tumor and Lymphocyte-induced Vascular Responses. *Can Res* 1987 ; 47 : 5155-61.
59. Valenti B. Topical or Systemic Retinoids for AIDS-Related Kaposi's Sarcoma when HAART Alone is Not Enough . Online coverage from the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference June 29 - July 2, 1998. From : URL : <http://www.medscape.com/Medscape/CNO/1998/AIDS/07.02/b46/aids.b46.html>.
60. Morfeldt L., Torssander J. Long term remission of Kaposi's sarcoma following foscarnet treatment in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis* 1994 ; 26 (6): 749-52.
61. Humphrey R., O'Brien T., Newcomb F., et al . Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DNA sequences in peripheral blood mononuclear cells : Association with KS and persistence in patients receiving anti-herpesvirus drugs. *Blood* 1996 ; 88: 297-301.
62. Fernández J. Galiana J., Casas V. "Retinoids". Roche Scientific Service. 1<sup>a</sup> ed 1989 pp 11-26.
63. Wieder J., Lowe N. Retinoides sistémicos para la psoriasis. *Clínicas Dermatológicas* 1995 ; 13 (4) : 977-82.
64. Smack D., Korge B., James W. Keratin and keratinization . *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30: 85-102.

65. Goldsmith L. "Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin. Oxford University Press .2ª ed ,1991 pp.385-409 , 864.
66. Lane HC. Interferons in HIV and related diseases. AIDS 1994 ; 8(suppl 3): S19-23.
67. Vella S. Update on a proteinase inhibitor. AIDS 1994 ; 8 (suppl 3): S25-29.
68. Lowitt M., Lowitt Ryan N. Avances Recientes en Dermatología. BMJ edición latinoamericana 1996; 4 (6) :271-73.
69. Costa da Cunha C., Lebbe C., Rybojad M. Long -term Follow-up of Non-HIV Kaposi's sarcoma Treated With Low-Dose Recombinant Interferon Alfa-2b. Arch Dermatol 1996 ; 132 : 285-90.
70. Nagpal S., Cai J., Zheng T. et al . Retinoid antagonism of NF-IL-6: insight into the mechanism of antiproliferative effects of retinoids in Kaposi's sarcoma. Mol Cell Biol 1997 ; 17 (7) : 4159-68.
71. Bailey J., Pluda JM., Foli A. Phase I/II study of intermittent all-trans-retinoic acid, alone and in combination with interferon alfa-2 a, in patients with epidemic Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1995 ; 13 (8) : 1966-74.
72. Bower M., Fife K., Landau D., et al Phase II trial of 13-cis-retinoic acid for poor risk HIV-associated Kaposi's sarcoma. In J STD AIDS 1997 ; 8 (8): 518-21.
73. Bodsworth N. et al . Topical 9-cis-retinoic acid (Panretin [TM]) gel as Treatment of cutaneous AIDS-Related Kaposi's Sarcoma : Interim Results of an International, Placebo-Controlled Trial . Online coverage from the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference June 29 - July 2, 1998. From : URL : <http://www.medscape.com/Medscape/CNO/1998/AIDS/07.02/b46/aids.b46.html>.



74. Friedman-Kien A. et al. Phase 2 Study of Panretin [TM] capsules for AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. Online coverage from the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference June 29 - July 2, 1998. From : URL : <http://www.Medscape.com/Medscape/CNO/1998/AIDS/07.02/b46/aids.b46.html>.
75. Sara Dr. Effect of HAART in patients with AIDS- associated Kaposi's Sarcoma. Online coverage from the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference June 29 - July 2 , 1998 . From : URL : <http://www.medscape.com/Medscape/CNO/1998/AIDS/07.02/b46/aids.b46.html>.
76. Kischer J. Rutschmann O., Hirschel B., et al . Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors : A prospective pilot study. *J Am acad dermatol* 1998 ; 38 : 594-8.