



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

## **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas**

### **Odontológicas y de la Salud.**

Comparación de niveles séricos de citocinas en una cohorte de pacientes con infección por VIH y Sarcoma de Kaposi diseminado con y sin coinfecciones y su impacto posterior al tratamiento antirretroviral y de las coinfecciones.

## **T E S I S**

Que para optar por el grado de:

**Maestra en Ciencias Médicas**

**PRESENTA:**

**Beda Daniela Islas Muñoz**

### **COMITÉ TUTOR**

Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández - Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez- Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Leslie Chávez Galán- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Ciudad Universitaria, CDMX marzo 2021.**



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.

## ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO .....	7
A.	PANORAMA GENERAL SOBRE LA INFECCIÓN POR VIH .....	7
B.	SARCOMA DE KAPOSÍ .....	9
i.	i. EPIDEMIOLOGÍA.....	9
ii.	ii. ETIOLOGÍA .....	10
iii.	iii. FISIOPATOLOGÍA.....	13
iv.	iv. CUADRO CLÍNICO.....	19
v.	v. TRATAMIENTO.....	22
vi.	vi. PRONÓSTICO.....	23
vii.	vii. COINFECCIONES EN PACIENTES CON VIH Y SK.....	23
C.	RESPUESTA INFLAMATORIA Y CITOCINAS.....	24
i.	INTERLEUCINA 6.....	28
ii.	INTERLEUCINA 10.....	28
iii.	INTERFERÓN GAMMA.....	30
D.	CITOCINAS EN INFECCIÓN POR VIH.....	31
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	34
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	34
V.	HIPÓTESIS.....	34
VI.	OBJETIVOS.....	35
VII.	MÉTODOS.....	35
A.	TIPO DE ESTUDIO.....	35
B.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	35
C.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	36
D.	VARIABLES.....	36
E.	PROCEDIMIENTO GENERAL.....	37
F.	COINFECCIONES QUE SE INCLUYERON.....	38
G.	PROCESAMIENTO DE CITOCINAS.....	39

H.	PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO.....	41
I.	DEFINICIONES OPERACIONALES.....	42
J.	LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO, ACTIVIDADES A REALIZAR E INVESTIGADORES QUE PARTICIPARON.....	46
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	47
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	47
X.	RESULTADOS.....	48
XI.	DISCUSIÓN.....	66
XII.	CONCLUSIONES.....	75
XIII.	REFERENCIAS.....	76
XIV.	ANEXOS.....	93

## ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Sistema de clasificación de VIH de acuerdo a los centros de para el control y la prevención de enfermedades (CDC) 2008.....8
- **Tabla 2.** Condiciones clínicas definitorias de SIDA de acuerdo a la clasificación de CDC en 1993.....8
- **Tabla 3.** Etapificación del Sarcoma de Kaposi de acuerdo a la ACTG.....21
- **Tabla 4.** Clasificación de citocinas de acuerdo al tipo de inmunidad a la que pertenecen.....27
- **Tabla 5.** Clasificación de citocinas de acuerdo a su función.....27
- **Tabla 6.** Diluciones utilizadas para la preparación de reactivos.....40
- **Tabla 7.** Características generales y comorbilidades de la población.....49
- **Tabla 8.** Datos clínicos, cargas virales y conteo de linfocitos T basales...51
- **Tabla 9.** Principales resultados de estudios de laboratorio.....51
- **Tabla 10.** Distribución de coinfecciones.....53
- **Tabla 11.** Comparación de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  (pg/ml) en pacientes con y sin coinfecciones.....55
- **Tabla 12.** Comparación de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  (pg/ml) en pacientes con infecciones curables y no curables en menos de 6 meses.....57
- **Tabla 13.** Desenlaces clínicos.....59
- **Tabla 14.** Mediana de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  (pg/ml) comparando pacientes vivos vs muertos.....60
- **Tabla 15.** Comparación de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  (pg/ml) en pacientes con y sin presencia de SIRS grave.....61

## ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1.** Genes producidos por VHH-8 homólogos a los celulares que imitan la regulación celular e intervienen en la fisiopatología del Sarcoma de Kaposi.....16
- **Figura 2.** Diferentes formas clínicas de sarcoma de Kaposi.....20
- **Figura 3.** Funciones que realiza interleucina 6.....29
- **Figura 4.** Procedimiento general realizado durante el estudio.....38
- **Figura 5.** Flujograma de inclusión de pacientes en el estudio.....48
- **Figura 6.** Causas de exclusión y eliminación de los pacientes en escrutinio.....48
- **Figura 7.** Número total de coinfecciones de acuerdo al tipo de microorganismo documentado.....52
- **Figura 8.** Número de coinfecciones documentadas 54
- **Figura 9.** Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes con y sin coinfección.....56
- **Figura 10.** Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes con y sin coinfección.....56
- **Figura 11.** Análisis de medidas repetidas de IFN- $\gamma$  en pacientes con y sin coinfección.....56
- **Figura 12.** Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes con y sin infección curable en menos de 6 meses.....58
- **Figura 13.** Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes con y sin infección curable en menos de 6 meses.....58
- **Figura 14.** Análisis de medidas repetidas de IFN- $\gamma$  en pacientes con y sin infección curable en menos de 6 meses.....59
- **Figura 15.** Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes que vivieron y murieron.....61
- **Figura 16.** Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes que vivieron y murieron.....62

- **Figura 17.** Análisis de medidas repetidas de IFN- $\gamma$  en pacientes que vivieron y murieron.....62
- **Figura 18.** Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes con y sin SIRS grave.....64
- **Figura 19.** Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes con y sin SIRS grave.....64
- **Figura 20.** Análisis de medidas repetidas de IFN- $\gamma$  en pacientes con y sin SIRS grave.....65

## I. MARCO TEÓRICO

### A) PANORAMA GENERAL SOBRE LA INFECCIÓN POR VIH.

La epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue identificada por primera vez en 1981 y se estima que desde esa fecha se han infectado 74.9 millones de personas, y actualmente hay más de 37.9 millones de personas viviendo con VIH (**UNAIDS, 2018**). La incidencia global en personas que viven con VIH es de 481.54 por 100 mil personas/año, y en occidente predomina en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (**Liu, 2018**).

En México hasta finales del año 2019 se habían reportado 301,182 casos con una tasa de mortalidad de 4 por 100 mil habitantes. A pesar de las estrategias que dan acceso al diagnóstico y tratamiento oportunos, en nuestro país el 37% de los pacientes aún se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad (**CENSIDA, 2019**).

El VIH es un retrovirus que ingresa al cuerpo humano mediante linfocitos T y macrófagos a través de mucosas principalmente, se multiplica y disemina por vía linfática y hematógena a los tejidos linfoides secundarios en donde ataca células del sistema inmunológico, principalmente a los linfocitos T CD4+. De esta forma se altera la inmunidad adaptativa y el huésped queda susceptible de padecer diversos procesos infecciosos y/o neoplásicos (**de Goede, 2015**).

La infección por VIH se clasifica en etapas de acuerdo a la cuenta de linfocitos T CD4+ y a parámetros clínicos (**Tabla 1**), la categoría clínica C y/o la categoría inmunológica III es propiamente lo que se conoce como SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) (**Schneider, 2008**). En esta etapa existe un profundo

deterioro del sistema inmunológico, la cuenta total de linfocitos T CD4+ es menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> y el paciente puede presentar una o más entidades clínicas denominadas eventos definitorios de SIDA, el cual es un listado de infecciones y neoplasias oportunistas que amenazan la vida del individuo (**Tabla 2**), el sarcoma de Kaposi (SK) es uno de estos eventos definitorios de SIDA (**MMWR, 1992**).

<b>Tabla 1. Sistema de clasificación de VIH de acuerdo a los centros de para el control y la prevención de enfermedades (CDC) 2008.</b>			
	Categoría Clínica		
Categoría inmunológica	A	B	C*
I. CD4 ≥ 500 cél/mm <sup>3</sup> o ≥ 29%	A1	B1	C1
II. CD4 200-500 cél/mm <sup>3</sup> o 14-28%	A2	B2	C2
III. CD4 < 200 cél/mm <sup>3</sup> o < 14%*	A3	B3	C3

\* El área sombreada en rojo indica condición clínica y/o inmunológica definitoria de SIDA.

<b>Tabla 2. Condiciones clínicas definitorias de SIDA de acuerdo a la clasificación de CDC en 1993</b>	
Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar	Sarcoma de Kaposi
Candidiasis esofágica	Linfoma de Burkitt o equivalente
Cáncer cervicouterino	Linfoma inmunoblástico o equivalente
Cooccidiodomicosis diseminada	Linfoma cerebral primario
Criptococosis extrapulmonar	Infección diseminada por <i>M. avium intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> y otras micobacteriosis diseminadas

Criptosporidiosis con diarrea crónica	Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada
Infecciones diseminadas por citomegalovirus excepto en bazo, hígado y ganglios linfáticos	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Encefalopatía por VIH	Neumonía bacteriana recurrente
Infección por herpes simple que cause úlceras mucocutáneas de más de 1 mes de evolución, bronquitis, neumonitis o esofagitis	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Histoplasmosis diseminada	Sepsis recurrente por <i>Salmonella no typhi</i>
Isosporidiosis con diarrea crónica	Toxoplasmosis cerebral

## B) SARCOMA DE KAPOSI

### i. EPIDEMIOLOGÍA

El SK fue uno de los marcadores del inicio de la epidemia del VIH al inicio de los años ochenta cuando se describió en un grupo de HSH la aparición de lesiones cutáneas violáceas diseminadas con afección a tubo digestivo y pulmón. La incidencia alcanzó su máximo pico a mediados de los años ochenta, cerca del 30% de los pacientes con SIDA desarrollaban SK e incluso se consideró una segunda epidemia además de la infección por VIH. A partir de la década de los noventa cuando se tuvo acceso al tratamiento antirretroviral combinado (TARc) y con ello la posibilidad de restituir la inmunidad de los pacientes con SIDA, disminuyó su incidencia (**Hymes, 1981**).

En E.U.A. de 2000-2013 se reportaron 4,455 casos de SK. A pesar de que a nivel global se habla de una reducción en la incidencia de esta enfermedad, en ciertas áreas geográficas con recursos económicos limitados sigue siendo altamente prevalente. En África-Subsahariana es la neoplasia más común en hombres junto con cáncer de próstata (**Torre, 2015**), e incluso en algunas ciudades de E.U.A.

donde hay mayor cantidad de migrantes y personas de raza negra no se ha observado una reducción en el número de casos ni en las muertes relacionadas a SK en los últimos diez años **(Royse, 2017)**. El riesgo de padecer SK es aún 500 veces mayor en pacientes con VIH que en aquellos que no presentan esta infección **(Reid, 2019)**.

La incidencia de neoplasias en pacientes con VIH en México se desconoce, sin embargo en algunos artículos se han descrito ciertos grupos de pacientes diagnosticados con SK. En los años 1983-1992 se estudiaron 202 pacientes con VIH y cáncer en 5 centros de los cuales el 82% correspondían a SK **(Mohar; 1995; Cornejo-Juárez, 2009)**. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en un periodo de 6 años (2005-2011) se atendieron un total de 394 pacientes de los cuales el 41% tuvieron diagnóstico de SK **(Volkow, 2017)**. Recientemente se analizó la incidencia de neoplasias no definatorias de SIDA en pacientes atendidos en la clínica de cáncer y SIDA de este mismo instituto y se reportó una prevalencia del 11%; las dos neoplasias más comunes fueron linfoma de Hodgkin y cáncer anal y en mujeres cáncer de vulva y vagina asociado a virus del papiloma humano (VPH). Esto se ha considerado un problema de salud creciente en las personas que viven con VIH **(Cornejo-Juárez, 2018)**.

## ii. ETIOLOGÍA

El sarcoma de Kaposi es causado por el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8), el cual es un virus ADN que pertenece a la familia de los gamma herpes virus y al género *rhadinovirus* y al igual que el resto de los miembros de este grupo, produce infección permanente. Mide 120-150 nm y el hombre es el huésped exclusivo. Está compuesto por 4 proteínas estructurales, tres de las cuales son homólogas a la familia de los  $\alpha$  y  $\beta$  herpes virus, la cuarta proteína es codificada por ORF 65 (siglas en inglés open reading frame) y se denomina antígeno pequeño de la cápside. Otras proteínas de interés son codificadas por ORF 73 el cual da origen a la proteína LANA1 (antígeno nuclear de latencia) la cual desempeña un papel

importante en la fisiopatogenia de la enfermedad al permitir infección latente y con ello la permanencia del virus en el huésped. Se ha entendido esto como genes virales que mimetizan con oncogenes humanos (**Ortíz de Lejarazu 2004; Chang 1999**).

Se han identificado cuatro subtipos mayores de VHH-8 (A, B, C y D) distribuidos alrededor del mundo: en Europa y Estados Unidos predominan los subtipos A y C, mientras que el subtipo B predomina en África y el D está presente en las islas del Pacífico. Otros subtipos menos frecuentes han sido identificados: subtipo E, presente en poblaciones de indios americanos brasileños; Z, detectado en niños de Zambia y F, identificado en la tribu Bantú de Uganda (**Barba, 2012**).

El genoma de este virus es grande y complejo y contiene alrededor de una docena de fragmentos genéticos adquiridos del huésped mediante procesos de piratería molecular. Aunque la mayoría de estos genes son exclusivos del VHH-8 se ha descrito que actúan sobre los mismos circuitos celulares modulados por otros herpesvirus, principalmente Epstein-Barr; entre ellos están los reguladores del crecimiento celular, apoptosis y función inmune (**Ortíz de Lejarazu 2004**).

Durante la mayor parte de su ciclo de vida el VHH-8 está presente en su forma latente, en la cual el ADN es circular y sólo un número limitado de genes se expresan, el virus es capaz de aumentar el tiempo de vida de las células infectadas y activar vías de señalización de supervivencia, modular autofagia y senescencia inducida por oncogenes. Algunos factores como el estrés oxidativo, hipoxia, inmunosupresión, alteración en el balance de citocinas inflamatorias y otras coinfecciones virales como EBV estimulan la conversión a fase lítica en la cual el ADN es lineal y se produce una replicación acelerada del virus. Esta fase solo se presenta en 10-15% de las células infectadas. La señalización para la fase lítica es producida en su mayor parte por el RTA (siglas en inglés replicator transcription activator), que a su vez es estimulado por los factores previamente señalados (**Dittmer, 2013; Aneja 2017; Bigi 2018**).

Los gammaherpes virus se replican principalmente en células linfoblásticas y establecen latencia en tejidos linfoides. Persisten en el huésped mediante una combinación de replicación lítica limitada e infección latente de linfocitos B y monocitos circulantes que permite al virus replicarse periódicamente para asegurar la transmisión y mantenimiento de la infección **(Ortíz de Lejarazu 2004)**.

El VHH-8 fue identificado en 1994 como agente causal del SK **(Chang, 1994)**. Años más tarde se asoció también a la Enfermedad de Castleman y al linfoma de cavidades (PEL-por sus siglas en inglés “Primary Effusion Lymphoma”). Tanto el SK como la enfermedad de Castleman son entidades policlonales, lo cual los diferencia del resto de las neoplasias que son monoclonales **(Yarchoan, 2018)**.

El mecanismo de transmisión no ha sido completamente dilucidado pero la hipótesis más viable se orienta a la transmisión a través de saliva dado que en esta secreción es en la que se han medido títulos más altos de carga viral. Se ha demostrado también transmisión sexual en población de HSH pero aún no se han determinado cuáles son las prácticas que contribuyen a la transmisión ya que la carga viral en secreción seminal y prostática suele ser baja **(Ortíz de Lejarazu 2004)**.

La seroprevalencia en población general es muy variable de acuerdo a la región geográfica, siendo hasta del 50% en algunos países de África-Subsahariana y del 6% en E.U.A. Hay una mayor prevalencia en HSH y migrantes de países africanos. Los pacientes con VIH tienen una mayor predisposición a presentar coinfección con VHH-8, aunque el mecanismo fisiopatológico aún no está claro **(Rohner, 2014; Rohner 2016)**. Otros factores de riesgo asociados a la infección por VHH-8 son presencia de sífilis y uso de drogas inyectables **(Cannon, 2001)**.

Dado que el SK es una enfermedad predominante del sexo masculino se ha estudiado si la prevalencia de infección por VHH-8 es mayor en hombres que en

mujeres y esto solo se ha podido demostrar en hombres africanos, en otras regiones del mundo la prevalencia entre hombres y mujeres es similar. Se ha propuesto que el impacto de las hormonas masculinas en la tumorigénesis y en la susceptibilidad y control inmunológico de la infección podrían explicar este fenómeno **(Begré, 2016)**.

## **II. iii. FISIOPATOLOGÍA**

El SK es una enfermedad tumoral multicéntrica en la cual la presencia de VHH-8 es indispensable. El virus es capaz de modular vías angioproliferativas y al mismo tiempo inhibir vías de señalización pro-apoptóticas mediante diversas proteínas oncogénicas virales actuando de manera coordinada **(Dittmer, 2013)**.

El VHH-8 codifica un gran número de proteínas o genes homólogos a las células humanas **(Figura 1)**. En la fase latente se liberan diversas proteínas denominadas “latentes mayores” entre las que destacan: LANA1, ORF-50, 59 y 65, K2, 8.1 y 10, ciclina viral, enzima convertidora asociada al dominio de muerte FAS-IL-1B, proteína inhibidora, kaposina A/K-12, v-ciclina/ORF72, v-FLIP, micro-ARNs viral y factor regulador del interferón viral. También produce proteínas que regulan la transición de la fase de latencia al ciclo lítico (IL-6 viral y proteína G viral). Todas estas proteínas están involucradas en procesos inflamatorios, de proliferación vascular y tumorigénesis del SK. La IL-6 viral induce la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, siglas en inglés), contribuye a la permeabilidad vascular y a la formación de derrames pleurales **(Sakakibara, 2011)**. La proteína más estudiada es LANA-1 la cual es responsable de mantener el virus en fase latente conservando el genoma como un episoma circular **(Barba, 2012; Wei, 2018)**.

Durante la activación de la fase lítica se activan tres clases de genes denominados: inmediatos, tempranos y tardíos. Los genes tardíos codifican proteínas estructurales (proteína pequeña de la cápside y glicoproteínas de

membrana) involucradas en el proceso de ensamblaje y maduración de los viriones **(Wei, 2018)**.

El fenotipo clínico y molecular de esta enfermedad es diverso y depende tanto del microambiente celular (principalmente linfocitos B y células endoteliales), como de ciertas mutaciones que el paciente adquiere durante la evolución de la enfermedad. Es de gran importancia la presencia de la infección por VIH ya que crea el estado de inmunosupresión del huésped y por otra parte su proteína de transcripción llamada Tat induce la expresión de citocinas como IFN y VEGF, los cuales a su vez activan la fase lítica viral **(Fiorelli 1998; Dittmer, 2013)**.

El VHH-8 puede permanecer en fase latente a niveles indetectables en los linfocitos B y monocitos circulantes que sirven de reservorio para el virus. Los monocitos circulantes pueden llevar el virus a los tejidos y tras la exposición a ciertas citocinas proinflamatorias, sufrir un proceso de transformación lítica y transmitir el virus a otras líneas celulares **(Ortíz de Lejarazu, 2004)**. El virus ha desarrollado múltiples mecanismos moleculares para evadir tanto el sistema inmune innato como adaptativo, los cuales se mencionan a continuación **(Dittmer, 2013)**.

Existe evidencia de que el SK no se comporta como una verdadera neoplasia sino como un proceso hiperplásico reactivo inflamatorio. Esto se sustenta por la naturaleza policlonal de la enfermedad a diferencia del resto de las neoplasias que son de origen monoclonal, por la aparición simultánea de lesiones múltiples simétricas que se distribuyen por dermatomas en ausencia de metástasis y por la remisión espontánea de las lesiones al revertir el estado de inmunosupresión del paciente. Esta regresión de las lesiones no ocurre con otros virus como EBV o VPH los cuales producen inmortalización celular. En etapas avanzadas de la enfermedad la replicación se puede transformar a monoclonal y la expresión prolongada de algunos genes de latencia como oncogenes y genes supresores de

tumores (c-myc, BCL-2, p53) están involucrados en la progresión hacia un verdadero sarcoma **(Ensoli, 2001)**.

Se han descrito dos principales factores de riesgo para el desarrollo de SK, el primero es la activación del VHH-8 que da lugar a la producción de citocinas inflamatorias (CI) asociadas a linfocitos T cooperadores (Th) tipo 1 y el segundo es la alteración del sistema inmunológico caracterizado por la activación de linfocitos T CD8+ y una inadecuada respuesta inmune hacia el virus **(Ensoli, 2001)**.

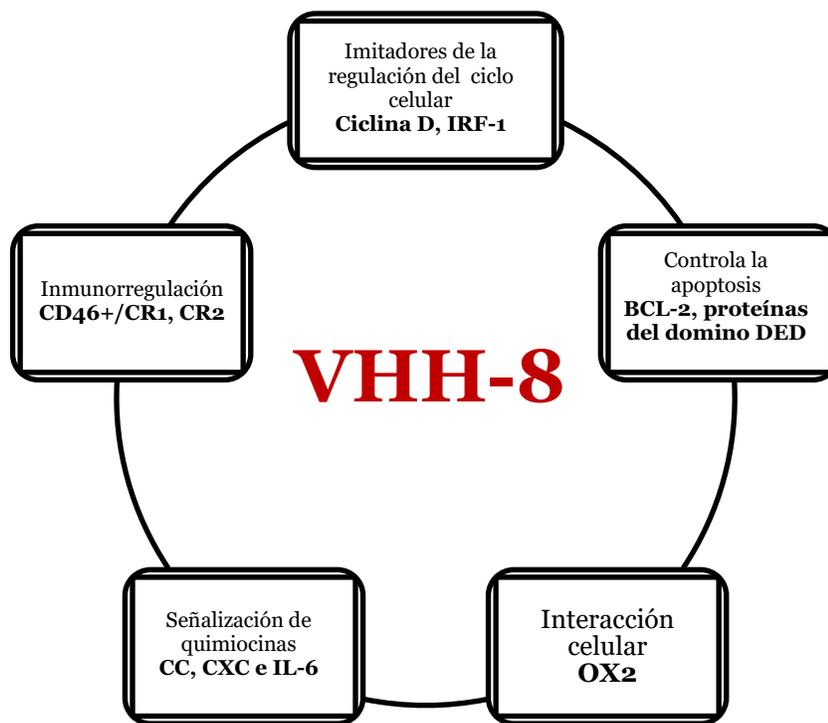
Las CI promueven eventos claves en el inicio de la enfermedad: activación del sistema vascular para producir factores angiogénicos como el VEGF y activación de la fase lítica del VHH-8. Por su parte la activación de células endoteliales da lugar a la producción de quimiocinas y factores angiogénicos los cuales median el reclutamiento de células circulantes hacia los tejidos y la angiogénesis respectivamente. Las CI son las responsables de inducir a las células endoteliales para adquirir las características de las células fusiformes del SK incluyendo la capacidad de responder a los estímulos mitogénicos y angiogénicos que produce la proteína Tat **(Ensoli, 2001)**.

Las CI juegan un papel fundamental en la enfermedad mediante diferentes mecanismos: 1) proveen un estímulo para la reactivación del VHH-8 en las células circulantes lo cual incrementa la carga y diseminación viral; 2) inducen la expresión por parte de las células endoteliales de moléculas de adhesión y quimiocinas para linfocitos y monocitos lo cual recluta células infectadas a los tejidos; 3) inducen la producción de factores angiogénicos y quimiocinas que median la proliferación de células fusiformes de SK, angiogénesis, edema y crecimiento de las lesiones.

### **Reconocimiento por receptores de membrana**

En el sistema inmune innato ciertos receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) como los receptores tipo Toll reconocen y fijan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) derivados de virus incluyendo DNA y RNA de una o doble cadena. Esta interacción permite el reclutamiento y activación de cinasas contrarreguladoras (IRAK 1, 2, 4 y TRAFs 3 y 6); la activación de cinasas libera factor NF- $\kappa$ B el cual se traslada al núcleo y resulta en una regulación a la alta de un gran número de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas, principalmente IFN tipo 1 (Dittmer, 2013; Wei, 2018).

TLR2 y TLR4 están involucrados en la detección de  $\gamma$ -herpes virus, la infección por VHH-8 inhibe la activación mediada por señalización de estos dos receptores mediante el RTA . Esta es la proteína responsable del inicio de la replicación lítica a partir del estado latente de la infección (Wei, 2018).



**Promueven la supervivencia celular e inhiben la**

**Figura 1. Genes producidos por VHH-8 homólogos a los celulares que imitan la regulación celular e intervienen en la fisiopatología del Sarcoma de Kaposi.**

En infección aguda TLR3 detecta ARN viral e induce IFN tipo 1 y otras citocinas (CCL2, CXCL10 e IRF1) mientras que en infección tardía este receptor se suprime. El VHH-8 también infecta células dendríticas de forma aguda y activa TLR9 el cual estimula la producción y secreción de IFN- $\alpha$ , en infección crónica se activa TLR7/8 lo cual induce una reactivación a partir del estado de latencia con replicación lítica y producción de nuevos viriones **(Wei, 2018)**.

### **Reconocimiento por receptores citoplasmáticos**

Los receptores parecidos a RIG-I (gen inducible por ácido retinoico) son la principal familia de sensores de ARN citosólico y son cruciales para el reconocimiento viral y la respuesta inmune innata. Estos receptores poseen dos dominios N-terminal de activación y reclutamiento de caspasas (CARDs) una región ARN helicasa y un extremo C-terminal. En condiciones estables los CARDs se mantienen unidos a la helicasa en un estado de inhibición pero al unirse a estructuras de ARN viral cambia la conformación del receptor RIG-1 y mediante las vías TRAF3/TBK1/IKK $\epsilon$  y TRAF6/IKK se desencadena la expresión de IFN y de citocinas pro-inflamatorias **(Wei, 2018)**.

Los receptores tipo NOD también intervienen al reclutar proteínas contrarreguladoras y formar complejos que activan caspasa-1 la cual estimula el procesamiento y maduración de IL-1 e IL-8 contribuyendo a la respuesta inflamatoria **(Wei, 2018)**.

La sintasa cíclica de GMP-AMP (cGAS) detecta y elimina ADN viral. Esta sintasa juega un papel crucial en la respuesta inmune innata hacia los herpes virus. Al unirse cGAS al DNA viral activa IRF3 y NF- $\kappa$ B los cuales se trasladan al núcleo e inician la respuesta antiviral. cGAS también se asocia a la proteína beclina-1 la

cual induce autofagia de las células infectadas con el fin de eliminar el virus **(Wei, 2018)**.

### **Reconocimiento por receptores nucleares**

Se ha demostrado la existencia de sensores nucleares que detectan el ADN viral y desencadenan una respuesta en el huésped, uno de estos es la proteína 16 inducible por IFN- $\gamma$  (IFI16) que al detectar ADN patogénico desencadena la producción de IFN tipo 1 y activación del inflamosoma **(Wei, 2018)**.

### **Moléculas que regulan a la baja los RRP**

La mayoría de los RRP activan IRF3 e IRF7 los cuales sirven como factores de transcripción y estimulan la producción de IFN tipo 1, sin embargo los virus han desarrollado diversas medidas de escape inmunológico para inhibir esta activación. El VHH-8 posee cuatro IRFs virales (vIRF1-4) similares a los del huésped y cada uno de estos mediante un mecanismo distinto revierte la respuesta mediada por IFN y de esta forma logra escapar a la respuesta del sistema inmune innato **(Wei, 2018)**.

Algunos estudios de secuenciación han demostrado que el ADN viral codifica una variedad de proteínas oncogénicas similares a las proteínas celulares clave en la regulación del ciclo celular, en la diferenciación y activación celular así como en la inhibición de la apoptosis. Al infectar a los linfocitos B el VHH-8 promueve la síntesis y liberación de IL-6, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y otros factores de crecimiento que presentan una reconocida actividad estimulante de proliferación celular. El VHH-8 favorece también la expresión celular de integrinas, receptores de membrana para factores de crecimiento (CD40) y otras proteínas de matriz extracelular (Bcl-2 y moléculas de la familia Bcl-X), que incrementan la supervivencia celular, regulan la apoptosis y favorecen la proliferación vascular **(Ortíz de Lejarazu, 2004)**.

Los avances en el conocimiento del SK han permitido definir a esta enfermedad como un proceso angioproliferativo mediado por citocinas, en el cual la presencia del virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8) es esencial así como su interacción con el VIH y la inmunosupresión **(Ensoli, 2000)**.

#### **iv. CUADRO CLÍNICO**

El SK tiene un curso clínico variable, puede comportarse como una enfermedad indolente o tener una evolución rápidamente progresiva con compromiso visceral, linfedema generalizado y en ocasiones con un desenlace fatal **(Dezube, 1996; Chang, 1999)**.

La enfermedad tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas las cuales pueden ir desde una enfermedad localizada e indolente hasta formas graves diseminadas que comprometen la vida del individuo. Las lesiones pueden ser maculares, papulares, nodulares, en placa y/o exofíticas, de coloración eritemato-violácea, pueden ser escasas o múltiples y estar presentes en piel **(Figura 2)**, mucosas, tubo digestivo, pulmón y ganglios linfáticos principalmente. Otros órganos que afecta con menor frecuencia son ojo, hígado y huesos **(Yarchoan, 2018)**.

La enfermedad ha sido clasificada en cuatro tipos de acuerdo a su epidemiología: 1) clásico, el cual afecta principalmente hombres caucásicos de la zona del Mediterráneo y tiene un curso indolente; 2) endémico de África Sub-Sahariana que afecta a hombres, mujeres y niños 3) iatrogénico: asociado a trasplantes y 4) epidémico que es la forma asociada al VIH **(Yarchoan, 2018)**.



**Figura 2. Diferentes formas clínicas de sarcoma de Kaposi.**

La etapificación se realiza de acuerdo a los criterios de la ACTG (Grupo de ensayos clínicos en SIDA) tomando en cuenta tres variables: T – extensión del tumor, I- estado inmunológico y S– síntomas sistémicos (Tabla 3). Se clasifica en bajo riesgo a los pacientes que presentan etapa T0 S0, T1 S0 o T0 S1 y alto riesgo si la etapa clínica es T1 S1 (**Krown, 1989**). Sin embargo esta escala se

realizó antes del inicio de TARc y actualmente es de muy poca utilidad para tomar decisiones terapéuticas y para el seguimiento de la enfermedad (**Requena, 2018**).

<b>Tabla 3. Etapificación del Sarcoma de Kaposi de acuerdo a la ACTG</b>		
<b>Criterio</b>	<b>Riesgo</b>	<b>Descripción</b>
<b>Tumor</b>		
<b>T0</b>	Bajo	Lesiones localizadas en piel y/o ganglios linfáticos y/o paladar con lesiones planas.
<b>T1</b>	Alto	Lesiones diseminadas con uno o más de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edema o ulceración secundaria a la enfermedad.</li> <li>- Lesiones en cavidad oral elevadas o nodulares.</li> <li>- Afección de otros órganos además de ganglios linfáticos.</li> </ul>
<b>Estado inmunológico</b>		
<b>I0</b>	Bajo	Cuenta de linfocitos T CD4+ >150 cel/mm <sup>3</sup>
<b>I1</b>	Alto	Cuenta de linfocitos T CD4+ <150 cel/mm <sup>3</sup>
<b>Enfermedad sistémica</b>		
<b>S0</b>	Bajo	Sin enfermedad sistémica, cumple los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin historia de infecciones oportunistas ni candidiasis oral.</li> <li>- Sin síntomas B (fiebre, diaforesis, pérdida de peso del 10%) en las últimas 2 semanas.</li> <li>- Escala de valoración funcional de Karnofsky ≥70.</li> </ul>
<b>S1</b>	Alto	Enfermedad sistémica presente, cumple uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia de infección oportunista o candidiasis oral.</li> <li>- Uno o más síntomas B</li> <li>- Escala de valoración funcional de Karnofsky &lt;70.</li> <li>- Presencia de otra condición relacionada al VIH.</li> </ul>

Las lesiones de SK se caracterizan por proliferación de células fusiformes de origen endotelial con formación de vasos aberrantes, infiltrado inflamatorio, extravasación de eritrocito y fibrosis. La neoangiogénesis estimulada por el VHH-8 es un componente clave de la patología de esta enfermedad. Estos hallazgos pueden variar dependiendo de la etapa clínica en la que se encuentre la lesión (incipiente, mácula, placa, nódulo o lesión residual) y puede haber variantes histopatológicas como la anaplásica, telangiectásica, glomeruloide y queuloide **(Di Mao 2014; Katano, 2018)**.

#### v. TRATAMIENTO

El tratamiento va dirigido a restaurar el sistema inmunológico con el inicio de TARc y administración de quimioterapia, idealmente con agentes que actúan sobre los microtúbulos del citoplasma y que no producen inmunosupresión. El esquema de TARc se elegirá de acuerdo a la recomendación de las guías locales y en cuanto a la quimioterapia los esquemas recomendados son: doxorubicina liposomal, paclitaxel, bleomicina y vincristina (BV) o etopósido oral. En guías clínicas la recomendación para elegir alguno de estos esquemas es débil y con baja calidad de evidencia por lo que la elección se basa en la disponibilidad, menor toxicidad y experiencia del centro **(Hoffman, 2017; WHO 2014; Reid 2019)**.

#### vi. PRONÓSTICO

La supervivencia en pacientes con SK asociado a VIH aumentó significativamente después de la era TARc, siendo del 12.1% en 1980 y se ha incrementado hasta 88% después de 1995 **(Armstrong, 2013)**. En África occidental la media de supervivencia es de 7.6 meses y la remisión completa solo se alcanza en 30% de los pacientes que reciben tratamiento adecuado con una tasa de respuesta general de 52.4% **(Bekolo, 2017)**. En África oriental la mortalidad reportada fue de

39% y la supervivencia a dos años fue de 57%. La etapa clínica S1 se asoció a muerte temprana durante los primeros 4 meses de la enfermedad y la etapa clínica T1 se asoció a muerte entre los 4 y 24 meses después del diagnóstico **(Okuku, 2017)**. En California la mortalidad a un año reportada en pacientes tratados entre 1998 y 2012 fue de 30% **(Mu, 2014)**. En una serie reportada en México que incluyó 89 pacientes con VIH y SK incluidos entre 2005-2011 la mortalidad reportada fue del 18% y ocurrió principalmente en las primeras 24 semanas a partir del inicio de TARc **(Volkow, 2017)**.

Algunos de los factores que se han reconocido como predictores de mal pronóstico son: enfermedad diseminada, involucro pulmonar, trombocitopenia y desarrollar síndrome de recuperación inmune (SIRI), el cual se caracteriza por un empeoramiento paradójico de las lesiones de SK al elevar la cuenta de linfocitos T CD4+ después del inicio de TARc **(Gantt, 2011; Volkow, 2017)**.

#### **vii. Coinfecciones en pacientes con VIH y SK.**

El SK diseminado (SKD) habitualmente se presenta en pacientes que tienen una cuenta baja de linfocitos T CD4+ (<200 cél/mm<sup>3</sup>) y es frecuente que cursen con coinfecciones como sífilis y/o tuberculosis. Si el grado de inmunosupresión es avanzado (linfocitos T CD4+ <100 cel/mm<sup>3</sup>), las coinfecciones además de tuberculosis puede ser por *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), citomegalovirus (CMV) entre otras. **(Cornejo, 2009)**.

A nivel global se estima que del total de pacientes que viven con VIH una tercera parte están coinfectados con tuberculosis y esta es la causa de muerte del 25% en esta población. En E.U.A. 25% de los pacientes con VIH tienen coinfección con virus de hepatitis C (VHC) y en África Sub-sahariana el 20% de las muertes son secundarias a criptococosis meníngea, la cual es una infección oportunista tratable **(LID, 2013)**.

Es importante destacar que desde las primeras publicaciones de casos de SK se reportaba que un alto porcentaje de los pacientes tenía alguna coinfección. En uno de los primeros reportes publicados de 8 hombres con SK el 100% presentaba alguna coinfección (sífilis, gonorrea, hepatitis viral, amibiasis y condilomas) **(Hymes, 1981)**. En otro reporte de 1981 describieron a 9 pacientes HSH de los cuales el 60% presentaba sífilis **(Gottlieb, 1981)**. En otro estudio 16 de 19 pacientes (84%) tenían alguna coinfección como sífilis, gonorrea, hepatitis B, herpes simple, amibiasis, giardiasis y linfogranuloma venéreo **(Friedman-Kien, 1982)**.

Recientemente se ha explorado el papel de las coinfecciones virales en la reactivación del VHH-8 y se ha observado que con determinados virus (VHS-1, VHS-2, CMV, VPH, VHH-6 y 7) se activa la fase lítica mediante la secreción de citocinas pro-inflamatorias y expresión de TLR 7/8, mientras que en presencia del virus del Epstein-Barr la replicación de VHH-8 se ve inhibida **(Aneja, 2017)**. Sin embargo no se ha explorado el papel de otras infecciones (bacterianas, fúngicas y parasitarias) en la activación del VHH-8 ni su impacto en el curso clínico de estos pacientes.

Un estudio realizado en Tanzania en el cual analizaron a 1504 pacientes con SK encontraron una relación entre la coexistencia de tuberculosis y la presencia de lesiones de SK generalizadas y con afección de cavidad oral **(Koski, 2015)**. En Malawi analizaron 559 pacientes con VIH y SK tratados durante 5 años y encontraron que la co-existencia de tuberculosis aumenta el riesgo de muerte en esta población **(Singogo, 2017)**.

### **C) RESPUESTA INFLAMATORIA Y CITOCINAS.**

La respuesta inflamatoria es un proceso dinámico, complejo, sistémico y multifactorial que se presenta como respuesta a estímulos endógenos o exógenos y en el cual interviene el sistema inmune innato (SII) y adaptativo (SIA) de forma

coordinada **(Vega, 2008)**. De acuerdo al tiempo de evolución puede ser aguda (minutos u horas posterior al estímulo) o crónica (días, semanas o meses) **(González-Costa, 2019)**. En la respuesta inflamatoria crónica aunque participa el SII quien mantiene el proceso inflamatorio a través del tiempo es el SIA.

Existen estímulos endógenos y exógenos de la respuesta inflamatoria, entre los endógenos se encuentran patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), células senescentes y elementos del sistema de coagulación; los estímulos exógenos son principalmente patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMPs). Las células que intervienen en la inflamación del SII son neutrófilos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas, mientras que los linfocitos T y B son los efectores del SIA **(González-Costa, 2019)**.

Las citocinas son glicoproteínas reguladoras de bajo peso molecular que estimulan la producción y liberación de otros mediadores inflamatorios. Son secretadas por el sistema inmune innato y adaptativo en respuesta a estímulos microbianos y otros antígenos y producen diversas respuestas celulares de la inmunidad y la inflamación. Además tienen la capacidad de estimular el desarrollo de células hematopoyéticas y funcionan como agentes inmunomoduladores con potencial oncogénico que inducen proliferación celular **(Abbas, 2007)**.

Son producidas durante la fase de activación y efectora de la respuesta inmune con el fin de mediar y regular la amplitud y duración de la respuesta inflamatoria. Una misma citocina puede ser producida por distintos tipos celulares y a su vez tener diferentes efectos sobre diferentes células. Tienen la capacidad de interactuar entre sí induciéndose unas a otras, modulando receptores y en conjunto pueden tener efectos sinérgicos, aditivos o antagónicos. Son capaces de ejercer su acción de forma autócrina (activando receptores de las mismas células que las producen), parácrina (estimulando receptores de células cercanas) o endócrina cuando los niveles circulantes son muy elevados **(Hernández-Urzúa, 2001)**.

Otras propiedades de las citocinas son que su secreción es breve y autolimitada, sus acciones pueden ser locales y sistémicas, algunas señales externas regulan la expresión de sus receptores, la respuesta celular induce un cambio de expresión en las células blanco lo cual genera expresión de nuevas funciones y proliferación celular y su producción es estrictamente regulada **(Abbas, 2007)**.

Las citocinas se clasifican en interleucinas, factores estimulantes de colonias, interferones y factores de necrosis tumoral. Otras clasificaciones son acuerdo al tipo de inmunidad al que pertenecen sea del SII o del SIA **(Tabla 4)** y de acuerdo a su función proinflamatoria y antiinflamatoria **(Tabla 5)**. Una alteración en el balance de las citocinas pro y antiinflamatorias altera la función adecuada del sistema inmune **(Weiss, 2004; Abbas, 2007; Hernández-Urzúa, 2001)**.

Las citocinas son de los principales mediadores del proceso inflamatorio y algunas son detectadas en las primeras 24 horas posteriores al estímulo. El IFN y la IL-1 estimulan la síntesis y liberación de óxido nítrico, inducen quimiotaxis y activan neutrófilos en órganos blanco **(González-Costa, 2019)**. A continuación se detallan las características de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  que se analizaron en esta investigación.

**Tabla 4. Clasificación de citocinas de acuerdo al tipo de inmunidad a la que pertenecen**

<b>Característica</b>	<b>Inmunidad innata</b>	<b>Inmunidad adaptativa</b>
<b>Citocinas</b>	TNF, IL-1, IL-12, IFN- $\gamma$	IL-2, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$
<b>Fuente de producción</b>	Macrófagos y NK	Linfocitos T
<b>Principal función</b>	Mediadores de inflamación	Regulación del crecimiento y diferenciación de linfocitos; activación de células efectoras
<b>Estímulo</b>	LPS, peptidoglicanos bacterianos, ARN viral, citocinas producidas por cél T (IFN- $\gamma$ )	Antígenos proteicos
<b>Cantidad producida</b>	Generalmente alta, detectada en suero	Generalmente baja, usualmente detectada en suero
<b>Efecto</b>	Local y sistémico	Usualmente local
<b>Papel en enfermedad</b>	Enfermedades sistémicas	Daño tisular local

**Tabla 5. Clasificación de citocinas de acuerdo a su función**

<b>Proinflamatorias</b>	<b>Antiinflamatorias</b>
TNF- $\alpha$	IL-1
IL-1 $\beta$	TGF- $\beta$
IL-6	IL- 4, 6, 10
IFN- $\gamma$	IL-11
IL-12	IL-13

## **i. INTERLEUCINA 6**

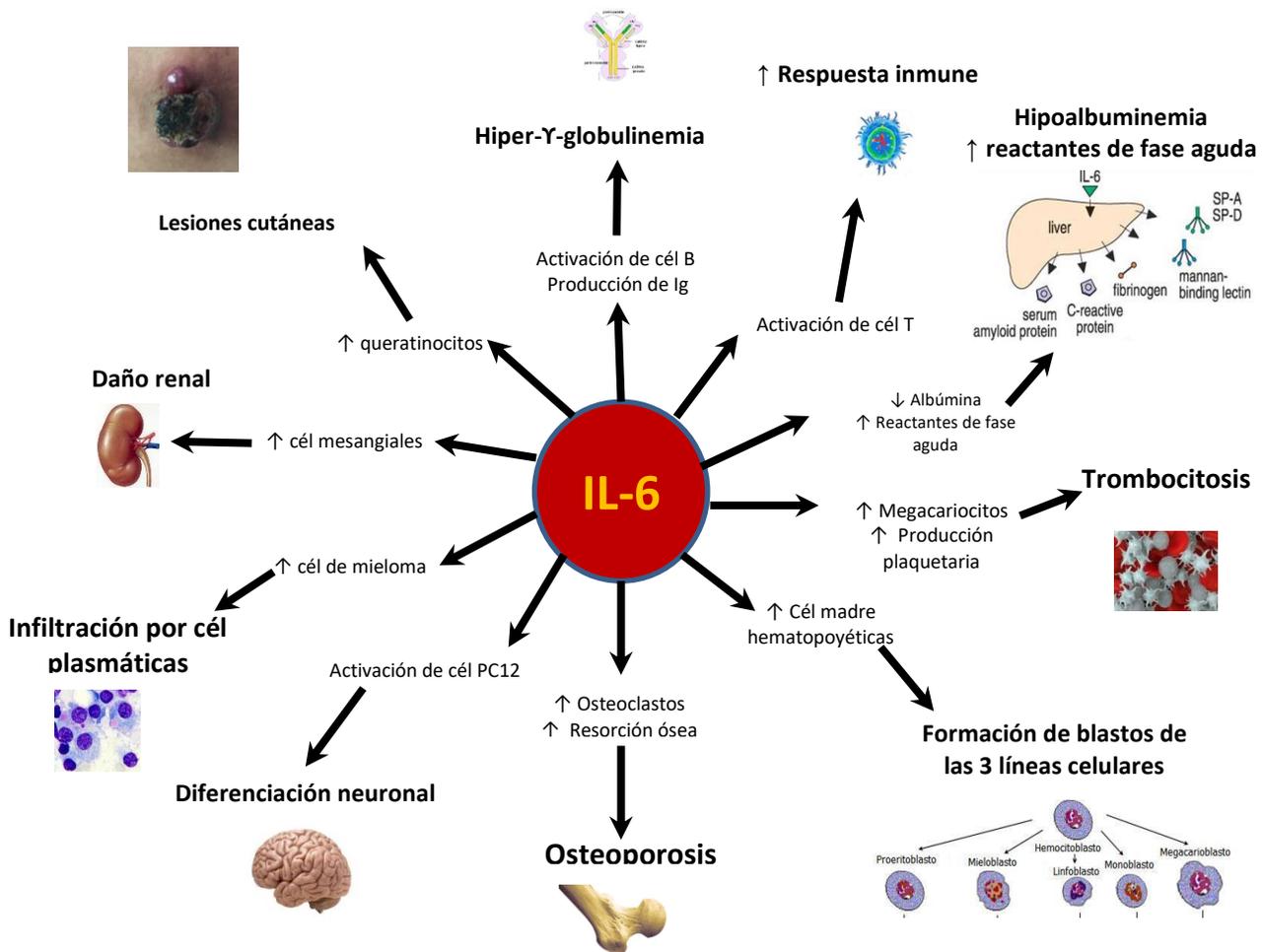
La IL-6 es una citocina multifactorial con actividad pro y antiinflamatoria bien definida, el gen que la codifica está localizado en el cromosoma 7. Tiene un peso molecular de 22 a 27 kDa y está compuesta por 212 residuos de aminoácidos. Es producida por diversas células incluyendo linfocitos T, B, macrófagos, células dendríticas, hematopoyéticas, endoteliales, epiteliales, sinoviales, fibroblastos y osteoblastos. Su producción es inducida mediante el sistema inmune innato y adaptativo y aumenta en respuesta a diversos estímulos antigénicos incluyendo bacterias, virus, citocinas y quimiocinas **(Wolf, 2014)**.

En condiciones normales está presente en muy bajas cantidades (1-5 pg/ml), pero su producción aumenta dramáticamente en procesos inflamatorios. El valor de referencia es considerado <3.4 pg/mL. Su liberación es inducida principalmente por IL-1 y aumenta en respuesta a TNF. Funciona como un pirógeno endógeno, estimula la producción de inmunoglobulinas, la diferenciación de linfocitos B, activa linfocitos T, células plasmáticas y modula la hematopoyesis. En ciertos tumores estimula la angiogénesis y la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular. Tiene múltiples funciones las cuales se resumen en la **figura 3 (Huang 2004; Wolf, 2014)**.

## **ii. INTERLEUCINA 10**

IL-10 es una citocina pleiotrópica con propiedades antiinflamatorias potentes, su gen está localizado en el cromosoma 1. Es producida principalmente por macrófagos pero también por linfocitos Th1 y Th2, células dendríticas, linfocitos B, monocitos y mastocitos. También es conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas ya que es capaz de inhibir la síntesis de citocinas de los linfocitos T y macrófagos. Está encargada de mantener un delicado equilibrio entre la inmunidad efectiva y la protección tisular, debido a esto tiene una expresión altamente dinámica y estrictamente regulada. La señalización de IL-10 utiliza la vía

JAK/STAT para manifestar sus efectos sobre las células. En condiciones normales sus niveles en plasma son menores a 9.1 pg/mL (Valle 2005; Trifunovic, 2015; Neumann, 2019).



**Figura 3. Funciones que realiza interleucina 6 (IL-6)**

Su actividad es mediada por el receptor de IL-10 el cual inhibe la capacidad de los monocitos y macrófagos de presentar antígenos a las células T mediante la

inhibición del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II) y de esta forma regula a la baja la expresión de IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF, también tiene la capacidad de evitar la apoptosis y estimular la proliferación celular **(Trifunovic, 2015)**.

IL-10 ejerce su efecto inhibitorio tanto en el sistema inmune innato como adaptativo y su función primaria es limitar la respuesta inflamatoria y mantener la homeostasis de la microbiota intestinal, así como ayudar en la fase de resolución en procesos infecciosos. Una pérdida de IL-10 ocasiona enfermedades inflamatorias, principalmente enfermedad inflamatoria intestinal, además de procesos inmunopatológicos durante los episodios de infección. Por otro lado, un exceso en la producción de IL-10 puede disminuir el aclaramiento de patógenos en y dar lugar a infecciones crónicas como es el caso de tuberculosis **(Neumann, 2019)**.

En años recientes se ha reconocido su participación en la oncología, ya que además de ser un potente antiinflamatorio también tiene un papel en la vigilancia inmunológica del cáncer y el rechazo a ciertos tumores mediante la activación de células T **(Dennis, 2013)**. Además se han identificado homólogos virales a IL-10 en el virus del Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), entre otros **(Moore, 2001)**.

### iii. INTERFERON $\gamma$

El IFN-  $\gamma$ , anteriormente llamado factor activador de macrófagos es producido por los linfocitos T CD4+ y células asesinas naturales (NK por sus siglas en inglés natural killers) principalmente. Pertenece a la clase de interferones tipo II, se diferencia de los interferones tipo I en que se une a un receptor distinto y es codificado por un locus cromosómico diferente. Su principal función es activar los macrófagos y aumentar su capacidad fagocítica. La estimulación de macrófagos induce mecanismos antimicrobianos y antitumorales, regula al alta la presentación

y el procesamiento de los antígenos, regula la función de algunas inmunoglobulinas y refuerza la actividad de las células NK **(Kak, 2018)**.

Su producción es controlada por citocinas producidas por las células presentadoras de antígeno, IL-12 e IL-18 estimulan su producción mientras que IL-4, IL-10, factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y los glucocorticoides la disminuyen. Se eleva de forma importante en procesos infecciosos virales y micobacterianos. En condiciones normales se encuentran en plasma niveles menores a 0.35 pg/mL **(Schroder, 2004)**.

#### **D) CITOCINAS EN INFECCIÓN POR VIH**

Los síntomas del síndrome retroviral agudo el cual se asocia a una producción masiva de citocinas. En la infección crónica ciertas interleucinas como IL-6, IFN- $\gamma$  y TNF se encuentran clásicamente elevadas y se ha demostrado su reducción al recibir TARc **(Boyman, 2007; Chakrabati, 2010)**.

Las principales citocinas que se han estudiado en infección por VIH son IL-6, interleucina 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ], TNF, IFN- $\gamma$ , interleucina 2 (IL-2), interleucina 7 (IL-7), interleucina 15 (IL-15) e interleucina 21(IL-21) **(Freeman, 2016; Valdivia, 2017)**.

Se han publicado algunos estudios que analizan el comportamiento de citocinas en algunas infecciones oportunistas y el SIRS asociado a diferentes patógenos. En Brasil se analizó el comportamiento de TNF, IFN- $\gamma$  e IL-10 en pacientes con VIH y toxoplasmosis cerebral de reciente diagnóstico al momento del diagnóstico y a los 7 y 14 días de haber iniciado tratamiento, y se comparó con pacientes con VIH y toxoplasmosis cerebral un año después de tratamiento y pacientes con toxoplasmosis crónica sin VIH. Se observó que los niveles de TNF al momento del diagnóstico eran mayores y disminuían al día 7 y 15, los niveles de IL-10 eran similares en los dos primeros grupos, pero más bajos que en los pacientes con toxoplasmosis crónica. **(Meira, 2015)**.

También se ha estudiado en modelos murinos el comportamiento de IL-6 en presencia de SIRS por infección con *M. avium complex* y se ha observado que hay una elevación transitoria de IL-6 y esto se asocia a una reducción de niveles de proteína C reactiva (PCR) mejorando el síndrome de desgaste y extendiendo la supervivencia (**Barber, 2014**).

Sobre IL-10 se ha estudiado en pacientes con infección por VIH con y sin TARc y se han comparado con controles sanos, en este estudio realizado en China se observó que los pacientes con VIH presentan niveles mayores de IL-10 en comparación con los controles sanos y de esta manera inhiben la función de las células NK. (**Jiang, 2018**). Se ha demostrado producción aumentada de IL-6 e IL-10 por macrófagos en pacientes con infección por VHH-8 (**Qin, 2010**). Un estudio realizado en Brasil analizó los niveles de citocinas séricas (IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  y TNF) en pacientes con VIH y SK, SK clásico y VIH sin SK, los autores observaron que los niveles de IL-10 eran significativamente mayores en pacientes con VIH-SK ( $75.1 \pm 93.11$ ) y que correlacionaban con enfermedad diseminada y carga viral detectable de VHH-8 (**Machado, 2014**). Otro estudio demostró elevación de niveles de IL-6, IL-5 e IL-10 en pacientes con SK epidémico y endémico (**Lidengue, 2019**). Vale la pena mencionar que estos estudios fueron transversales y solo se realizó una medición de citocinas en un momento específico del tiempo.

Un estudio realizado en Philadelphia en 2014 comparó los niveles sistémicos de diferentes citocinas y quimiocinas en pacientes con infección por VIH con TARc, carga viral indetectable y CD4 >500 células con los de adultos sanos y se observó que los niveles de IL-10 ( $3.8 \pm 2.31$ ) e IFN- $\gamma$  ( $9.49 \pm 18.6$ ) eran significativamente menores en el grupo de pacientes con VIH y en IL-6 no había diferencias significativas (**Ramírez, 2014**). Sin embargo no hay estudios que reporten el comportamiento de las citocinas en SK diseminado con o sin infecciones

concomitantes y su comportamiento a través del tiempo después de recibir TARc y tratamiento específico para las infecciones concomitantes.

En el año 2010 Uldrick y cols. describieron un síndrome asociado a VHH-8 en 6 pacientes el cual se caracteriza por la presencia de datos clínicos y bioquímicos inflamatorios como son: fiebre, fatiga, edema, caquexia, desgaste, citopenias, hiponatremia, hipalbuminemia y PCR elevada con presencia de CV VHH-8 >100 copias/10<sup>6</sup> cél tras haber descartado la presencia de enfermedad de Castleman y lo denominaron síndrome de citocinas inflamatorias asociadas a sarcoma de Kaposi (KICS) Este fenómeno está asociado a una sobreproducción de interleucina 6 humana (IL-6) y viral (vIL-6) elevación de interleucina 10 (IL-10) y altas cargas virales de VHH-8 **(Uldrick, 2010)**. Otras interleucinas estudiadas en este síndrome son interleucina 17 (IL-17), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Los hallazgos descritos destacan la importancia que tienen las citocinas en la evolución de esta enfermedad **(Uldrik 2010; Polizzotto, 2016)**.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Se desconocen los niveles de citocinas plasmáticas en pacientes con VIH y Sarcoma de Kaposi diseminado en presencia de infecciones concomitantes y si estos niveles varían en respuesta al tratamiento.

## **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los niveles plasmáticos de citocinas varían en pacientes con VIH y sarcoma de Kaposi diseminado con y sin coinfecciones p al tratamiento?

## **IV. JUSTIFICACIÓN:**

La infección por VIH es altamente prevalente a nivel mundial, en México una gran cantidad de pacientes aún se diagnostican en etapa de SIDA. El SK es una enfermedad frecuente en las personas que viven con VIH. A pesar de que algunos presentan un curso clínico indolente hay otro grupo que presentan un curso fulminante. Actualmente se reconocen como factores de mal pronóstico la enfermedad diseminada, el involucro pulmonar y el desarrollo de SIRS. Al ser el SK una enfermedad mediada por citocinas es probable que la presencia de infecciones concomitantes juegue un papel importante en su fisiopatología y su tratamiento impacte en la evolución clínica y pronóstico de los pacientes.

## **V. HIPÓTESIS:**

Los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias en pacientes con VIH, SKD y coinfecciones son mayores que en pacientes sin coinfecciones y disminuyen en respuesta al tratamiento.

## VI. OBJETIVOS

**A) Objetivo general:** Comparar los niveles plasmáticos de citocinas en pacientes con infección por VIH y SKD con y sin coinfecciones y su variación en respuesta al tratamiento.

**B) Objetivos específicos:**

- Describir las características clínicas y demográficas de la población de estudio.
- Cuantificar los niveles plasmáticos de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  en pacientes con VIH y SKD con y sin coinfecciones antes del inicio de tratamiento y a la semana 4, 8 y 12 de haber iniciado tratamiento antirretroviral.
- Comparar los niveles plasmáticos de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  pacientes con VIH y SKD con y sin coinfecciones antes del inicio de tratamiento y a la semana 4, 8 y 12 de haber iniciado tratamiento antirretroviral.

## VII. MÉTODOS

**A) TIPO DE ESTUDIO:**

- Por su finalidad: Descriptivo.
- Por su secuencia temporal: Longitudinal.
- Por su control de asignación: Observacional.
- Por su inicio en relación a la cronología: Prospectivo.
- Estudio de cohorte con comparación de dos grupos.

**B) POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

- Hombres mayores a 18 años con infección por VIH y SK diseminado.
- Sin tratamiento para estas enfermedades.
- Valorados en el servicio de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología.
- Periodo: 01 de agosto de 2015 al 30 de agosto de 2018.

## **C) CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Con diagnóstico de infección por VIH y SKD
- Sin uso previo de antirretrovirales.
- Que acepten participar y firmen consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión:**

- Presencia de neoplasias concomitante.
- Infección replicativa por virus de hepatitis B o C.
- Uso de esteroides en los 3 meses previos.
- Uso de drogas en los 3 meses previos.
- Infección de órgano blanco por Citomegalovirus (retinitis, colitis y/o neumonitis).
- Puntaje en la escala de APACHE II mayor a 15 puntos.
- Que no cumplan con las consultas de escrutinio.

### **Criterios de eliminación:**

- No cumplieron con las visitas de seguimiento.
- Abandono de tratamiento.
- Decidieron abandonar el estudio.

## **D. VARIABLES:**

- Dependiente: Niveles plasmáticos de citocinas (IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ ).
- Independiente: Presencia de infecciones concomitantes.

#### **D. Procedimiento general:**

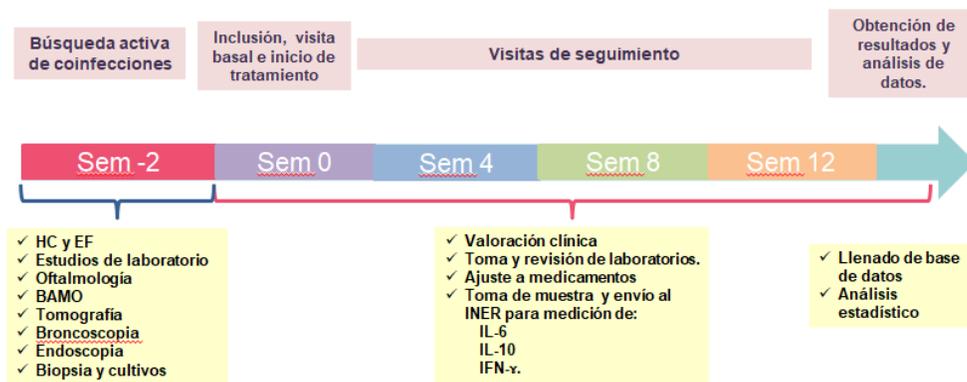
En la valoración inicial y visitas de escrutinio se realizaron los siguientes procedimientos con intención de diagnosticar activamente presencia de coinfecciones en un periodo de dos semanas:

- Historia clínica y exploración física completa.
- Estudios de laboratorio (Biometría hemática, química sanguínea de 4 elementos, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, perfil de lípidos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, dímero D, VDRL sérico, perfil de hepatitis para virus B y C, linfocitos T CD4+ y CD8+, carga viral de VIH y examen general de orina).
- Valoración por Oftalmología.
- Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso para mielocultivo y análisis histopatológico.
- Tomografía toracoabdominal contrastada.
- Broncoscopia para envío a cultivos si se reportaban infiltrados pulmonares en la tomografía de tórax.
- Panendoscopia a todos los pacientes y colonoscopia si había diarrea crónica, sangrado de tubo digestivo bajo y/o úlceras perianales.
- Toma de biopsia y cultivos de tejidos (ganglio, pulmón, piel, hígado) si lo ameritaba de acuerdo a la valoración clínica.

Se tomaron muestras de sangre por un flebotomista calificado para medición de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, citocinas plasmáticas (IL-6, IL-10, e IFN- $\gamma$ ), marcadores de inflamación (dímero D, proteína C reactiva) y linfocitos T CD4+ y CD8+ en la visita basal, semana 4, 8 y 12 a partir del inicio de TARc.

En la visita basal se revisaron criterios de inclusión y exclusión, firma de consentimiento informado, valoración clínica y asignación de tratamiento. En cada

visita subsecuente se realizó valoración clínica, revisión de estudios de laboratorio y ajustes de tratamiento a todos los pacientes de acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio. La **figura 4** resume el procedimiento general realizado.



**Figura 4.** Procedimiento general realizado durante el estudio.

#### E. COINFECCIONES QUE SE INCLUYERON:

- Histoplasmosis pulmonar o diseminada.
- Tuberculosis pulmonar o diseminada.
- Neumonía bacteriana.
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- *Mycobacterium avium complex* pulmonar o diseminada.
- Sífilis primaria.
- Sífilis latente.
- Neurosífilis.
- Parasitosis intestinal (*Giardia*, *Entamoeba histolytica*, isospora, *criptosporidium*).
- Infección por *H. pylori*.
- Candidiasis oral y/o esofágica.
- Gastroenteritis aguda.
- Infección dental.

- Infección de piel y tejidos blandos.
- Herpes simple recurrente.
- Herpes zoster.

## **F. PROCESAMIENTO DE CITOCINAS.**

Las citocinas se procesaron en el Laboratorio de Inmunología Integrativa del INER utilizando la metodología Luminex (Bio-Rad). La concentración de IFN- $\gamma$ , IL-6 e IL-10 (BioLegend, San Diego, CA) fue evaluada mediante ensayos de ELISA tipo sandwich siguiendo las indicaciones de los fabricantes. Los plasmas se incubaron con esferas recubiertas con anticuerpos monoclonales dirigidos contra cada analito y un fluorocromo específico. La cuantificación se realizó por triplicado con base en una curva estándar. La densidad óptica se midió en un espectrofotómetro para microplaca (microplate reader spectrophotometer Imark, Bio-Rad). Se obtuvieron lecturas absolutas en pg/ml para cada analito. **(Dong, 2017).**

### **Materiales utilizados:**

1. Anticuerpo de captura para IL-10, IL-6 e IFN- $\gamma$  (200X).
2. Anticuerpo de detección para IL-10, IL-6 e IFN- $\gamma$  (200X).
3. IL-10, IL-6 e IFN- $\gamma$  estándar.
4. Conjugado de avidina-HRP (1000X).
5. Sustrato A.
6. Sustrato B.
7. Amortiguador de cobertura A (5X).
8. Diluyente A (5X).
9. Placa de micropocillos.
10. Solución de lavado: PBS (salina isotónica amortiguadora de fosfatos) + 0.05% Tween-20.
11. Solución de parada.
12. Tapas para placas.

13. Agua desionizada.
14. Lector de microplaca.
15. Pipetas.
16. Agua.
17. Tubos para prepararlas diluciones.
18. Cronómetro.

**Recolección y manejo de muestras:** Las muestras se recolectaron en tubos que contenían EDTA y se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 minutos. La muestra se transportó en red fría a 4°C al laboratorio de Inmunología Integrativa del INER en donde se almacenó a -70°C hasta su procesamiento.

**Preparación del reactivo y la muestra:**

Para la preparación de los reactivos se realizaron las siguientes diluciones:

<b>Tabla 6. Diluciones utilizadas para la preparación de reactivos</b>	
<b>Material</b>	<b>Dilución con</b>
2.4 mL de amortiguador de cobertura A	9.6 mL de agua desionizada
60 µL de anticuerpo de captura	12 mL amortiguador de cobertura A
12 mL de diluyente A	48 mL de PBS
60 µL de anticuerpo de detección.	12 mL de diluyente A
12 µL de conjugado de avidina-HRP	12 mL de diluyente A

Se reconstituyó el liofilizado de IL-10 e IL- estándar con 0,2 ml de diluyente A cada uno y se prepararon las siguientes diluciones:

- **IL-10:** A partir de una concentración de 250 pg/mL se realizaron 6 diluciones seriadas a 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/mL, 15.6 pg/mL, 7.8 pg/mL y 3.9 pg/mL respectivamente. El diluyente A sirvió como el estándar (0 pg/mL).

- **IL-6 e IFN- $\gamma$** : A partir de una concentración de 500 pg/mL se realizaron 6 diluciones seriadas a 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/mL, 15.6 pg/ mL y 7.8 pg/mL respectivamente. El diluyente A sirvió como el estándar (0 pg/mL).

## **G. PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO**

1. Un día antes de realizar el ensayo se diluyó el anticuerpo de captura en el amortiguador de cobertura A. Se agregaron 100  $\mu$ L de esta solución a todos los pocillos de la placa, se selló e incubó durante 18 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C.
2. Todos los reactivos se expusieron a temperatura ambiente antes de utilizarlos. Todas las muestras se corrieron por duplicado y se realizó una curva estándar para cada ensayo.
3. Se lavó la placa 4 veces con 300  $\mu$ L de solución de lavado por pocillo y se secó el tapón residual golpeando firmemente la placa boca abajo sobre papel absorbente.
4. Para bloquear la unión inespecífica se agregaron 200  $\mu$ L de diluyente A por pocillo.
5. Se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente por 1 hora mientras se agitaba la placa en un agitador a 500 rpm.
6. Se lavó la placa 4 veces con solución de lavado.
7. Se agregaron 100  $\mu$ L por pocillo de solución estándar o muestra al pocillo indicado.
8. Se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente por 2 horas mientras se agitaba.
9. Se lavó la placa 4 veces con solución de lavado.
10. Se agregaron 100  $\mu$ L de solución de anticuerpo de detección a cada pocillo, se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente en un agitador por 1 hora.
11. Se lavó la placa 4 veces con solución de lavado

12. Se agregaron 100  $\mu$ L de solución de conjugado de avidina-HRP a cada pocillo, se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente en un agitador durante 30 minutos.
13. Se lavó la placa 5 veces con solución de lavado, para este lavado final se sumergieron los pocillos en la solución por 1 minuto para cada lavado para minimizar el sedimento.
14. Se agregaron 100  $\mu$ L de solución de sustrato y se incubó por 30 minutos cubierto de la luz. Los pocillos positivos cambiaron el color del reactivo a azul.
15. Se agregaron 100  $\mu$ L de solución de parada en cada pocillo para detener la reacción. Los pocillos positivos cambiaron de color azul a amarillo después de este paso.
16. Finalmente se leyó la absorbancia a 450 nm por 15 minutos.

**Cálculo de resultados:** Los datos se calcularon con un software de ajuste de curvas que utiliza un ajuste de 4 o 5 parámetros. Si el valor de absorbancia de una muestra de prueba caía fuera del estándar de los rangos de la curva, esa muestra se volvía a analizar a una mayor o menor dilución según correspondiera.

**Rendimiento de la prueba:**

- Sensibilidad: La concentración mínima detectable para IL-10 es de 2 pg/mL, para IL-6 e IFN- $\gamma$  es de 4 pg/mL,
- Especificidad: No se ha observado reactividad cruzada al utilizar este kit para analizar múltiples proteínas recombinantes.

**H. Definiciones operacionales:**

1. **Sarcoma de Kaposi diseminado:** Enfermedad extensa en piel caracterizada por más de 30 lesiones y/o involucro de tubo digestivo, ganglionar o pulmonar (**Friedman, 1982**).
2. **Tratamiento antirretroviral combinado:** Tratamiento que incluya tres fármacos activos contra VIH de acuerdo a las recomendaciones nacionales

de la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH y que permite lograr la supresión de VIH en sangre por debajo de valores detectables, usualmente menos de 40 o 20 copias/mL según el ensayo utilizado. **(CENSIDA, 2014).**

3. **Síndrome de reconstitución inmune:** Respuesta inflamatoria caracterizada por un empeoramiento paradójico de condiciones preexistentes después de haber iniciado tratamiento antirretroviral. Puede involucrar un amplio grupo de infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes. En estas condiciones se denomina paradójico y en caso de la aparición de síntomas de un proceso no diagnosticado previamente se le denomina desenmascarante **(French, 2004).**
4. **Síndrome de reconstitución inmune por sarcoma de Kaposi:** Empeoramiento paradójico de las lesiones de SK posterior al inicio de TARc, caracterizado por: empeoramiento abrupto de las lesiones preexistentes y/o aparición de nuevas lesiones después de haber iniciado TARc, asociado a disminución de la carga viral de VIH en al menos 1 log<sub>10</sub> y/o incremento de los linfocitos T CD4+ dos veces con respecto a su valor basal **(French, 2004).**
5. **Histoplasmosis pulmonar o diseminada:** Afección pulmonar, ganglionar, intestinal, hepática y/o en médula ósea por el microorganismo *Histoplasma capsulatum*, identificado mediante al menos uno de los siguientes métodos: tinción de Grocott positiva con identificación de levaduras intracelulares en tejido de biopsia, cultivo de tejido con aislamiento del microorganismo, serología positiva (anticuerpos IgG e IgM) y antígeno urinario positivo *para H. capsulatum* **(Wheat, 2016).**
6. **Tuberculosis pulmonar o diseminada:** Afección pulmonar o involucro de más de dos órganos (ganglionar, intestinal, hepática y/o diseminada por el microorganismo *M. tuberculosis* identificado mediante al menos uno de los siguientes métodos: Tinción de Ziehl-Neelsen positiva con presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en tejido de biopsia, cultivo de tejido con aislamiento de *M. tuberculosis*, amplificación molecular de ácidos nucleicos

con reacción en cadena polimerasa (PCR) positiva para este microorganismo (Davies, 2008).

7. **Neumonía bacteriana:** Fiebre y tos con o sin expectoración asociado cambios radiológicos en imagen de tórax (radiografía o tomografía) compatibles con neumonía y cultivo de expectoración o lavado bronquioalveolar con aislamiento de algún patógeno bacteriano (Coote, 2000).
8. **Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* (PCJ):** Fiebre y/o tos asociada a cambios radiológicos en tomografía de tórax compatibles con PCJ (infiltrados intersticiales difusos bilaterales en vidrio despulido) en pacientes con infección por VIH y linfocitos T CD4+ menores a 200 cél/mm<sup>3</sup>. Tinción positiva con presencia de levaduras en lavado bronquioalveolar (LBA= o biopsia pulmonar o respuesta clínica al tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoxazol en caso de no contar con LBA o biopsia pulmonar (Lewis, 2017).
9. ***Mycobacterium avium complex* pulmonar o diseminada:** Afección pulmonar, ganglionar, intestinal, hepática y/o diseminada por el microorganismo *Mycobacterium avium complex* (MAC) identificado mediante al menos uno de los siguientes métodos: Tinción de Ziehl-Neelsen positiva con presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en tejido de biopsia, cultivo de tejido con aislamiento de MAC o en médula ósea (Daley, 2017).
10. **Sífilis primaria:** Úlcera genital, anal u oral no dolorosa con antecedente de contacto sexual reciente y prueba no treponémica (VDRL) sérica positiva, con previa en el último año negativa. En el caso de prueba negativa y presencia de úlcera el diagnóstico se establece al observar espiroquetas en campo oscuro de una muestra tomada directamente de la lesión (Fuertes, 2003).
11. **Sífilis latente:** Presencia de VDRL sérico positivo sin prueba previa en el último año en un paciente con o sin datos clínicos de sífilis (úlceras orales o genitales, lesiones en palmas y plantas, condilomas húmedos o alguna otra

manifestación cutánea de sífilis). Hiperproteinorraquia sin otra causa que la explique en pacientes con VDRL sérico positivo **(Fuertes, 2003)**.

12. **Neurosífilis:** VDRL en líquido cefalorraquídeo con resultado positivo y/o datos clínicos de sífilis ocular reportados en la valoración de Oftalmología en un paciente con o sin síntomas neurológicos **(Fuertes, 2003)**.
13. **Parasitosis intestinal:** Presencia de diarrea aguda o crónica y resultado de coproparasitoscópico seriado (3 muestras) positivo con visualización de parásitos protozoarios o helmintos **(Kessel, 1960)**.
14. **Infección por *H. pylori*:** Biopsia gástrica con reporte histopatológico de gastritis asociada a la presencia de *H. pylori* o prueba de aliento positiva para este microorganismo con o sin la presencia de síntomas gastrointestinales **(Mentis, 2015)**.
15. **Candidiasis oral y/o esofágica:** Presencia de placas blanquecinas que se desprenden al tacto a la exploración física de cavidad oral, faringe y/o esófago al realizar panendoscopia con presencia de levaduras o pseudohifas en un fresco realizado de la lesión **(Walsh, 1988)**.
16. **Infección de vías urinarias:** Presencia de síntomas irritativos urinarios, dolor abdominal y/o fiebre con examen general de orina patológico (presencia de nitritos y/o esterasa leucocitaria) y/o urocultivo positivo **(Grabe, 2015)**.
17. **Infección periodontal:** Fiebre y/o dolor en cavidad oral con hallazgos clínicos de infección a este nivel (eritema, secreción y/o abscesos en formación) **(Phelan, 1997)**.
18. **Gastroenteritis aguda:** Diarrea aguda (menor a 15 días de haber iniciado) y dolor abdominal con o sin presencia de fiebre **(Murphy, 1998)**.
19. **Infección de piel y tejidos blandos:** Edema, eritema, calor local y dolor localizado en cualquier sitio de la piel con o sin presencia de fiebre **(Stevens, 2014)**.
20. **Escala de APACHE II:** Sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 12 variables fisiológicas que expresan la intensidad

de la enfermedad. Un puntaje de 15 predice una mortalidad de 25%.  
**(Larvin, 1989).**

21. **Viremia detectable del virus Epstein Barr (EBV):** Conteo igual o mayor de 250 copias/mL en sangre.
22. **Viremia detectable de Citomegalovirus (CMV):** Conteo igual o mayor de 250 copias/mL en sangre.
23. **Viremia detectable de VHH-8:** Conteo igual o mayor de 250 copias/mL en sangre.
24. **Herpes simple recurrente:** Aparición de vesículas cutáneas dolorosas en al menos 3 ocasiones durante un lapso de 6 meses **(Whitley, 2001).**
25. **Herpes zoster:** Aparición de lesiones confluentes en diferentes etapas clínicas (mácula, pápula, vesícula, pústula y costra) que abarcan uno o más dermatomas, acompañado de dolor neuropático y con afección unilateral (Schmader, 2016).
26. **Infecciones no curables en 6 meses:** Infecciones diseminadas para las cuales se requiere un tratamiento mínimo de 9 meses para obtener remisión de la enfermedad, incluye: MAC diseminado, tuberculosis pulmonar o diseminada e histoplasmosis diseminada.

## **J) LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO, ACTIVIDADES REALIZADAS E INVESTIGADORES QUE PARTICIPARON:**

- **Instituto Nacional de Cancerología.**  
**Actividad:** Reclutamiento de pacientes, realización de historia clínica, inicio de tratamiento y seguimiento. Toma de muestras y procesamiento de marcadores inflamatorios y linfocitos T CD4+ y CD8+.  
**Investigadores:** Dra. Patricia Volkow, Dra. Patricia Cornejo, Dra. Beda Islas. Apoya Enf. Lucero González para toma de muestras y signos vitales.
- **Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, laboratorio de Inmunología Integrativa**
- **Actividad:** Procesamiento de citocinas plasmáticas.

**Investigadores:** Dra. Leslie Chávez, Dra. Lucero Ramón, Dr. Ranferi Ocaña.

## **VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

Este proyecto formó parte de un ensayo clínico aleatorizado desarrollado en el Instituto Nacional de Cancerología en el Departamento de Infectología el cual lleva por título “Supresión de la carga viral del VHH-8 antes del inicio del *Tratamiento antirretroviral combinado (TARc)* en pacientes con Sarcoma de Kaposi pulmonar y/o cutáneo diseminado grave y su impacto en el desarrollo de *Síndrome de recuperación inmune (SIRI)* y en la mortalidad atribuible. Inicio de ganciclovir 900 mg cada 12 horas un mes antes del inicio de tratamiento antirretroviral. Comparación *con la terapia estándar (TARc) de inicio inmediato.*”

El estudio fue aprobado por el comité de ética del INCan con el número (015/031/INI) (CEI/950/15) y se registró en NIH Clinical trials con ID NCT03296553.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

- Los datos obtenidos de los pacientes en este estudio fueron analizados de acuerdo al tipo de variable. Los datos reportados se expresaron en proporciones, media aritmética, desviación estándar, mediana y rango intercuartilar.
- Las variaciones de las citocinas a través del tiempo se analizaron mediante un modelo lineal general de medidas repetidas de un factor. Para la comparación por pares se realizaron comparaciones múltiples y para controlar la tasa de error (tipo 1) y los niveles críticos (significancia) se realizó la corrección de Bonferroni.
- Se consideró criterio de significancia estadística  $p < 0.05$ .
- La muestra se calculó a partir del ensayo clínico del cual es derivado este estudio, para un poder del 80% y un alfa de 0.05. Tasa de eventos en el grupo

control 40%, y en el grupo tratado de 5%. El número de pacientes en cada grupo se calculó de 19 para una muestra total de 38.

- Se realizó el análisis utilizando el programa SPSS v. 25.

## X. RESULTADOS

Se realizó escrutinio a 91 pacientes y se incluyeron 38 en el estudio, la figura 5 muestra el flujograma de inclusión y la figura 6 las causas de exclusión y eliminación de pacientes.

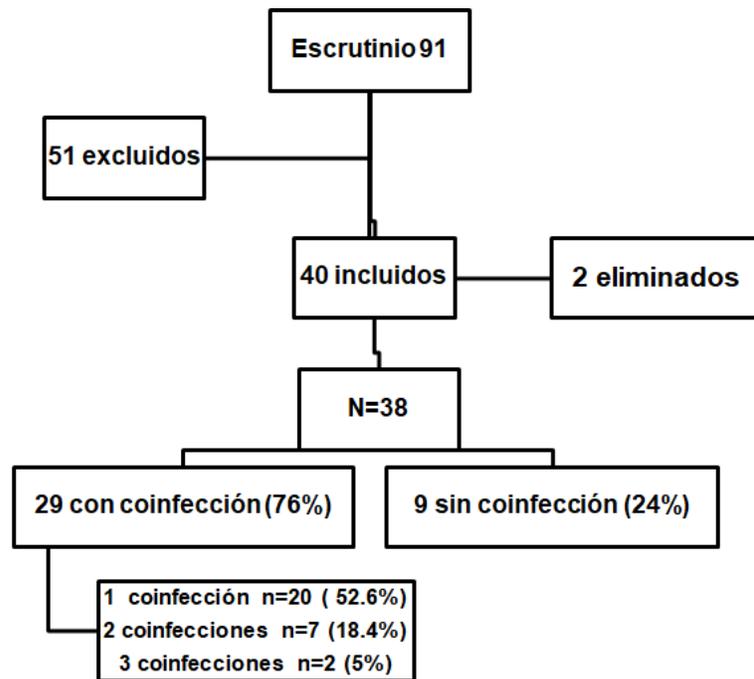


Figura 5. Flujograma de inclusión de pacientes en el estudio.

### CAUSAS DE EXCLUSIÓN

- Apache >15 (3)
- CMV en colon (4)
- CMV ocular (7)
- Castleman (4)
- Inicio de TARV (14)
- SK no diseminado (6)
- LNH (3)
- Hepatitis C replicativa (2)
- Hepatitis B replicativa (1)
- Uso de drogas (3)
- Corticoesteroides (4)
- Linfoma en SNC (1)
- Rechazó participar (3)
- No cumplió con consultas de escrutinio (1)
- SIN SK (3) herpes zoster, sífilis y púrpura

### CAUSAS DE ELIMINACIÓN

- Abandono de tratamiento (1)
- Abandono de protocolo (1)

**Figura 6. Causas de exclusión y eliminación de los pacientes en escrutinio.** (#) Número de casos; CMV: citomegalovirus; TARc: tratamiento antirretroviral combinado; SK: sarcoma de Kaposi; LNH: linfoma no Hodgkin; SNC: sistema nervioso central.

La mediana de la edad fue de 31 años (RIQ 20-54), el 89.5% (n=34) de la población tenía estudios de educación media o superior, 7.9% (n=3) secundaria completa y 2.6% (n=1) primaria completa. El 84.2% (n=32) tenía empleo, el 92.1% (n=35) tenían estado civil soltero. El 84.2% (n=32) eran HSH y 15.8% bisexuales (6). La mediana de NPS fue de 15 (RIQ 1-500). La tabla 7 muestra las características generales de la población comparando los pacientes con y sin coinfecciones, no se observan diferencias significativas.

Tabla 7. Características generales y comorbilidades de la población.			
Variable	Con coinfecciones n=29 Mediana (RIQ) / n(%)	Sin coinfecciones n=9 Mediana (RIQ) / n(%)	Valor de p
Edad	31(10)	31(15.5)	0.37
Edo civil soltero	27 (93%)	8(88.8%)	0.68
Labora	24 (82.7%)	8(88.8%)	0.66
Educación media o superior	25(86.5%)	9 (100%)	0.23
Preferencia HSH	24 (82.7%)	8(88.8%)	0.66
NPS	15 (41.5)	8 (52)	0.82

<b>Tabaquismo</b>	14 (48.2%)	4 (44.4%)	0.84
<b>Alcoholismo</b>	22 (75.8%)	7 (77.7%)	0.90
<b>Uso de drogas</b>	0	6 (15.7%)	0.13
<b>Comorbilidades</b>			
<b>DM2</b>	1 (3.5%)	0	0.57
<b>Dislipidemia</b>	0	1 (11.1%)	0.06
<b>Patología psiquiátrica</b>	2 (6.9%)	2 (22.2%)	0.35
<b>Otra*</b>	2 (6.9%)	1 (11.1%)	0.83

En cuanto a los datos clínicos 28.9% (n=11) presentaron fiebre, 63.2% (n=24) pérdida de peso mayor o igual al 10% del peso corporal total, 21.1% (n=8) diarrea y 21.1% (n=8) síntomas respiratorios. El 60.5% (n=23) se realizaron la prueba de VIH por presentar lesiones de SK, 18.4% (n=7) por síndrome de desgaste y 21.1% (n=8) como escrutinio por factores de riesgo para VIH sin presentar síntomas. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de VIH y el ingreso al estudio fue de 3 meses (1-156). Treinta y dos pacientes (84%) tuvieron CV de VHH-8 detectable. La mediana de CV de VHH-8 basal fue de 1846 copias/mL (250-1,915,613), la mediana de CV de VIH basal fue de 492,612 copias/mL (106 – 5,450,749). La mediana de linfocitos T CD4+ fue 71 cél/mm<sup>3</sup> (1-371) y de linfocitos T CD8+ fue de 126 cél/mm<sup>3</sup> (5-512). HSH: hombre que tiene sexo con hombre; NPS: número de parejas sexuales; DM2: diabetes mellitus tipo 2; \*Otra: Anemia, hiperplasia prostática, rinitis alérgica, hiperuricemia, nefropatía.

La tabla 8 muestra estos datos comparando pacientes con y sin coinfecciones. Aunque la mediana de cargas virales basales de VIH y VHH-8 fueron mayores en el grupo con coinfecciones esta diferencia no fue estadísticamente significativa. También la cuenta de linfocitos T CD4+ y CD8+ fue mayor en el grupo con coinfecciones sin ser significativo.

La tabla 9 muestra los principales resultados en los estudios de laboratorio. En el grupo de coinfecciones la mediana de neutrófilos fue significativamente menor que en el grupo sin coinfecciones. En el resto de las líneas celulares no se observaron

diferencias. La proteína C reactiva fue ligeramente mayor en los pacientes con coinfecciones pero sin ser significativa.

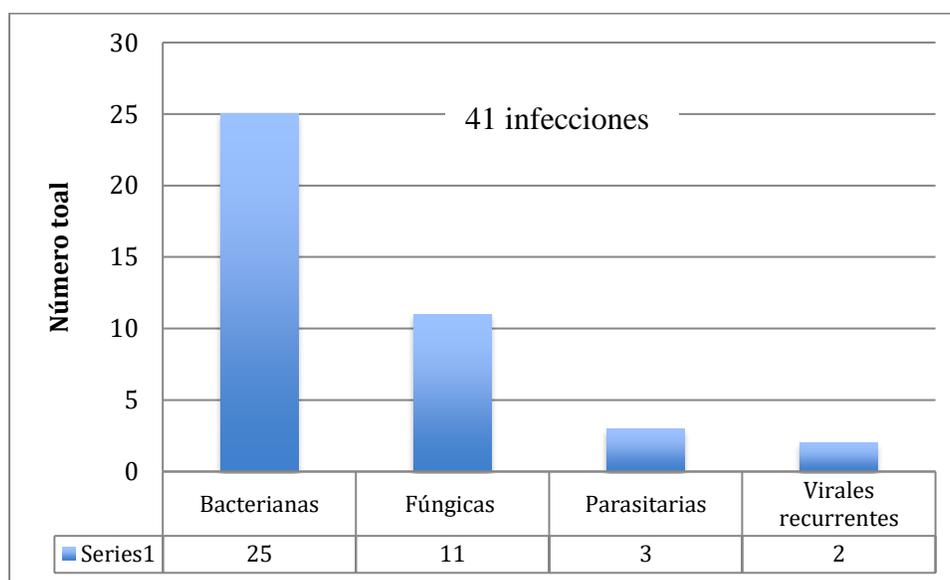
La figura 7 muestra la distribución del número total de coinfecciones (41) de acuerdo al tipo de microorganismo identificado. El 62.5% fueron bacterianas, el 27.5% fúngicas, el 7.5% parasitarias y el 5% viral recurrente (un paciente con herpes simple perianal y otro con herpes zoster).

Tabla 8. Datos clínicos, cargas virales y conteo de linfocitos T basales.			
Variable	Con coinfecciones n=29 Mediana (RIQ) / n(%)	Sin coinfecciones n=9 Mediana (RIQ) / n(%)	Valor de p
Fiebre	8(27.5%)	3(33.3%)	0.74
Pérdida de peso	19 (65.5%)	5 (55.5%)	0.58
Diarrea	6(20.7%)	2(22.2%)	0.92
Síntomas respiratorios	6(20.7%)	2(22.2%)	0.92
Cargas virales y cuentas de linfocitos T			
CV VIH (copias/ml)	220,995 (144-5,450,749)	55,142 (106-1,248,283)	0.14
CV VHH-8 (copias/ml)	2861 (250-798,966)	1289 (250-1,915,613)	0.66
T CD4+ (cél/mm3)	74 (1-325)	50 (11-371)	0.27
T CD8+ (cél/mm3)	748 (205-2967)	464 (168-1557)	0.32

CV: carga viral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHH-8: virus del herpes humano tipo 8.

Tabla 9. Principales resultados de estudios de laboratorio.			
Variable	Con coinfecciones n=29 Mediana (RIQ)/ Media ±DE	Sin coinfecciones N=9 Mediana (RIQ)/ Media ±DE	Valor de p
Leucocitos (cel/mm3)	3.88 ±1.49	4.93 ±1.92	0.10

<b>Neutrófilos (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	2.14 ±0.94	3.15 ±1.3	0.01*
<b>Hemoglobina (gr/dL)</b>	11.5 ±2.1	12.8 ±2.1	0.16
<b>Plaquetas (cel/mm<sup>3</sup>)</b>	178,000 (71,000-443,000)	192,000 (119,000-514,000)	0.52
<b>Albúmina (gr/dL)</b>	4 (2-4)	4 (2-4)	-
<b>Proteína C reactiva (mg/L)</b>	1.8 (0.1-16)	1.1 (0.2-10.1)	0.26
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	1260 (20-13,350)	2500 (318-6110)	0.44
<b>Sodio mEq/L</b>	136 ±4.16	138 ±3.53	0.26



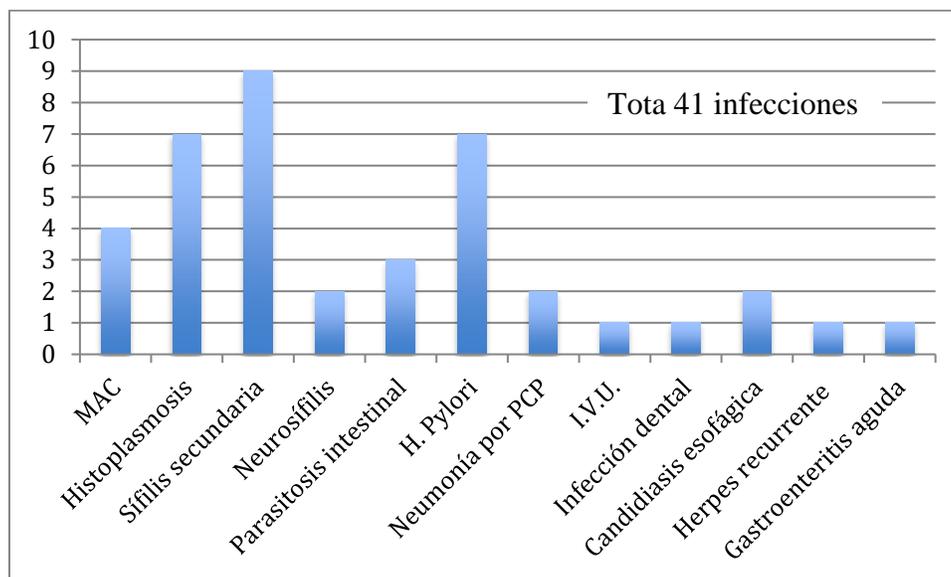
**Figura 7** Número total de coinfecciones de acuerdo al tipo de microorganismo documentado.

La distribución de las coinfecciones se muestra en la tabla 10 y figuras 7 y 8, la más frecuente fue sífilis latente en 22.5% seguida de histoplasmosis y *H. pylori* en 17.5% y en tercer lugar MAC diseminado en 10%. En cuanto al número de coinfecciones presentes por paciente 20 pacientes tuvieron una sola coinfección, 7 tuvieron 2 coinfecciones y 2 pacientes tuvieron 3 coinfecciones. Debido a que la duración del tratamiento es diferente para cada coinfección y el tiempo para definir cura clínica también lo es, se dividieron las coinfecciones de acuerdo a aquellas

que son curables en menos de 6 meses y las que no lo son teniendo una distribución de 72.5% y 27.5% respectivamente.

<b>Tabla 10. Distribución de coinfecciones.</b>	
<b>Coinfección</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Total de coinfecciones 41</b>	
MAC diseminado	4 (10)
Histoplasmosis	7 (17.5)
Sífilis latente	9 (22.5)
Neurosífilis	2 (5)
Parasitosis intestinal	3 (7.5)
H. pylori	7 (17.5)
Neumonía por PCJ	2 (5)
I.V.U.	1 (2.5)
Infección dental	1 (2.5)
Candidiasis esofágica	2 (5)
Herpes recurrente	2 (5)
Gastroenteritis aguda	1 (2.5)
<b>Número de coinfecciones presentes por paciente (n=38)</b>	
Ninguna	9 (23.7%)
Una	20 (52.6)
Dos	7 (18.4)
Tres	2 (5.3)
<b>Coinfecciones curables en menos de 6 meses</b>	
Si	29 (72.5)
No	11 (27.5)

MAC: *Mycobacterium avium complex*; PCJ: *Pneumocystis jirovecci*; I.V.U: infección de vías urinarias. Coinfecciones curables en menos de 6 meses: Sífilis, parasitosis, *H. pylori*, neumonía por *Pneumocystis jirovecci*, infección de vías urinarias, infección dental, candidiasis, herpes recurrente y gastroenteritis aguda. Coinfecciones no curables en menos de 6 meses: *Mycobacterium avium complex*, histoplasmosis



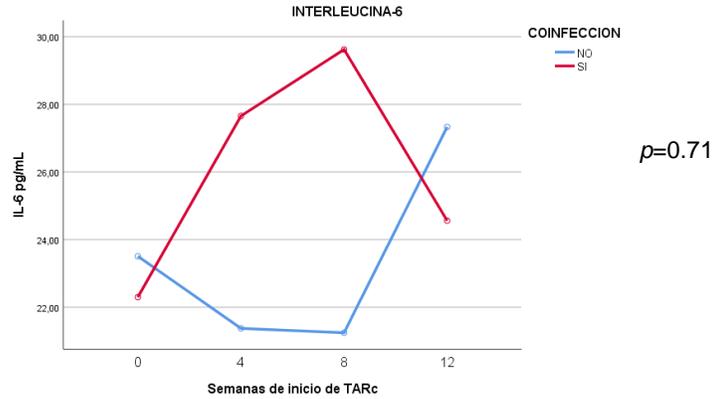
**Figura 8.** Número de coinfecciones documentadas. MAC: *Mycobacterium avium complex*; PCP: *Pneumocystis jirovecii*; I.V.U: infección de vías urinarias.

Al analizar las cargas virales de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) y VHH-8 al ingreso se observó que el 57.9% (n=22) tuvo viremia detectable de EBV, el 44.7% (n=17) de CMV y el 86.8% (n=33) de VHH-8. El 23.6% (n=9) tuvieron viremia detectable de los 3 virus (EBV, CMV y VHH-8) de forma concomitante y solo dos pacientes no tuvieron carga detectable de ninguno de los tres virus.

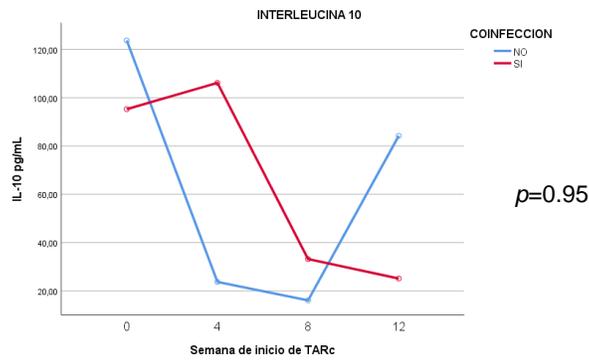
En cuanto a las citocinas, la mediana de IL-6 basal fue de 19.5 pg/mL (4.3-69.1), de IL-10 20.8 pg/mL (4.6-1679.3) y de IFN- $\gamma$  10.4 pg/mL (5.6-386.4). La tabla 11 muestra la comparación de estas citocinas en los pacientes con y sin coinfecciones en la semana basal, 4, 8 y 12 de TARc. Los valores de IL-6 no mostraron diferencias significativas. La mediana de IL-10 basal en el grupo con coinfección es más del doble que en el grupo sin coinfecciones y este valor disminuye en las semanas subsecuentes, sin embargo la diferencia no fue significativa. En cuanto al IFN- $\gamma$  en la semana 8 se observa un valor significativamente mayor en el grupo con coinfecciones.

<b>Tabla 11. Comparación de IL-6, IL-10 e IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml) en pacientes con y sin coinfecciones.</b>			
<b>Semana de inicio TARc</b>	<b>Con coinfecciones n=29 Mediana (RIQ)</b>	<b>Sin coinfecciones n=29 Mediana (RIQ)</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
<b>INTERLEUCINA-6</b>			
<b>Basal</b>	17.5 (4.3-51.3)	20.2 (6.9-69.1)	0.71
<b>Semana 4</b>	22.2 (5.3-87.9)	13.2(4.6-77.2)	0.23
<b>Semana 8</b>	16.4 (4.2-160.9)	18.3(4-64.6)	0.84
<b>Semana 12</b>	15 (4-123.1)	21.2 (4.4-103.6)	0.68
<b>INTERLEUCINA-10</b>			
<b>Basal</b>	21.3 (6.3-1679)	9.4 (4.6-59)	0.10
<b>Semana 4</b>	17.7 (5.8-958.8)	18.5(4.4-53.9)	0.78
<b>Semana 8</b>	9.5 (2-218)	13.8 (2-37.6)	0.52
<b>Semana 12</b>	7.7 (2-298.2)	9.9 (2-28.9)	0.87
<b>INTERFERÓN-<math>\gamma</math></b>			
<b>Basal</b>	10.1 (5.6-386.4)	9.2(5.6-58.2)	0.91
<b>Semana 4</b>	13.1 (5.6-318.1)	7 (5.6-51.5)	0.10
<b>Semana 8</b>	9.1 (5.6-336.1)	5.6 (5.6-32.1)	0.026*
<b>Semana 12</b>	5.6 (5.6-206.7)	5.6 (5.6-23.6)	0.71

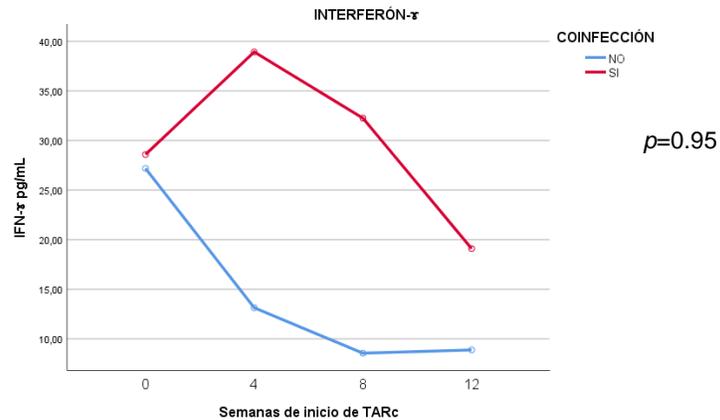
Las figuras 9 a 11 muestran el análisis de medidas repetidas de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  en pacientes con y sin coinfecciones durante las 12 semanas de TARc. Ninguna de las citocinas demostró una diferencia estadísticamente significativa.



**Figura 9. Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes con y sin coinfección. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**



**Figura 10. Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes con y sin coinfección. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**



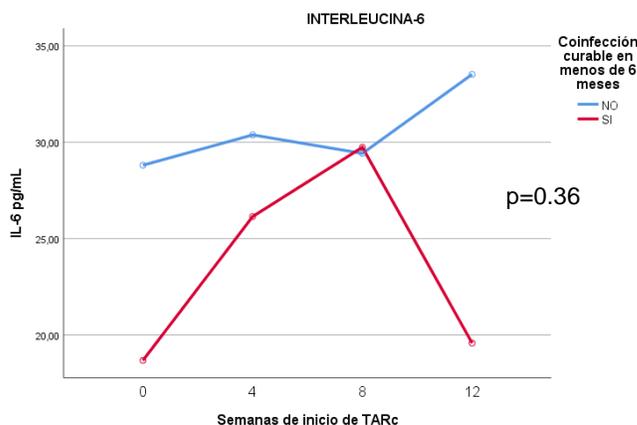
**Figura 11. Análisis de medidas repetidas de IFN-γ en pacientes con y sin coinfección. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**

La tabla 12 muestra la comparación en los niveles de citocinas (IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$ ) entre los pacientes con infecciones curables y no curables en menos de 6 meses. La IL-6 basal fue dos veces mayor en el grupo de pacientes con infecciones no curables en < 6 meses con diferencia estadísticamente significativa. La IL-10 no mostró diferencias significativas, sin embargo fue mayor en todas las semanas en el grupo de pacientes con infecciones no curables en < 6 meses. En cuanto al IFN- $\gamma$  fue significativamente mayor en el grupo de infecciones no curables en < 6 meses en la semana 4 y 8.

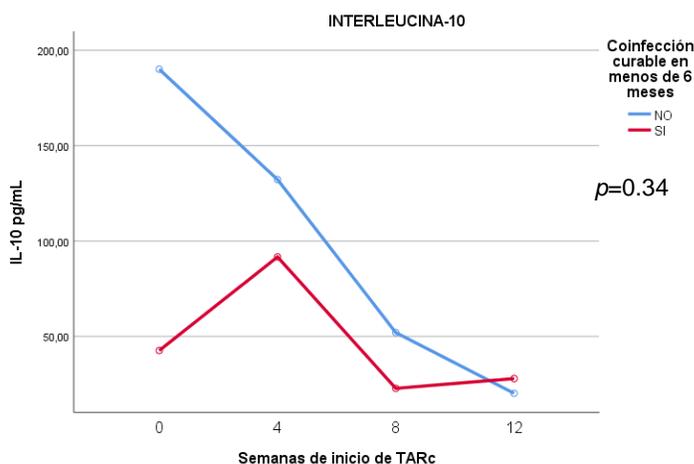
<b>Tabla 12. Comparación de IL-6, IL-10 e IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml) en pacientes con infecciones curables y no curables en menos de 6 meses.</b>			
<b>Semana</b>	<b>Con coinfecciones curable<sup>†</sup> &lt;6 meses n=18 Mediana (RIQ)</b>	<b>Con coinfecciones NO curable<sup>‡</sup> &lt;6 meses n=11 Mediana (RIQ)</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
<b>INTERLEUCINA-6</b>			
<b>Basal</b>	14.6 (4.3-51.2)	28.4 (9-49.9)	0.03*
<b>Semana 4</b>	22.2 (5.3-87.9)	22.9 (6.3-60.2)	0.61
<b>Semana 8</b>	17.6 (7.5-160.9)	16.3 (4.2-154.2)	0.49
<b>Semana 12</b>	15 (4-94.1)	19.3 (4-123.1)	0.40
<b>INTERLEUCINA-10</b>			
<b>Basal</b>	19.8 (6.4-319.2)	21.7(10.4-1679.3)	0.34
<b>Semana 4</b>	14.4 (5.9-552.1)	24.6 (5.8-958.5)	0.17
<b>Semana 8</b>	8.7 (2-160.8)	29.6 (3.6-218)	0.10
<b>Semana 12</b>	7.5 (2.6-298.2)	19.8 (2-52.1)	0.33
<b>INTERFERÓN-<math>\gamma</math></b>			
<b>Basal</b>	8.9 (5.6-50.4)	11.8 (5.6-386.4)	0.15
<b>Semana 4</b>	11 (5.6-51.7)	50.2 (5.6-318.1)	0.005*
<b>Semana 8</b>	6.3 (5.6-68)	32.4 (5.6-336.1)	0.008*
<b>Semana 12</b>	5.6 (5.6-27.5)	11.7 (5.6-206.7)	0.17

<sup>†</sup>Coinfecciones curables en menos de 6 meses: sífilis, H. pylori, parasitosis intestinal, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infección dental, infección de vías urinarias, candidiasis esofágica, salmonelosis. <sup>‡</sup>Coinfecciones no curables en menos de 6 meses: histoplasmosis y M. avium complex diseminado

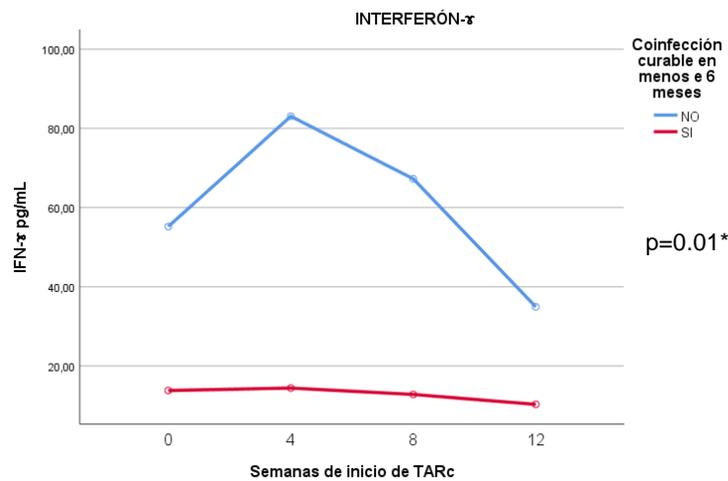
Las figuras 12-14 muestran el análisis de medidas repetidas de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  de los grupos con infecciones curables y no curables en <6 meses. Aunque IL-6 e IL-10 muestran niveles más elevados en los pacientes con coinfecciones no curables que en aquellos con infecciones curables en <6 meses la diferencia no es significativa. Los niveles de IFN- $\gamma$  sí mostraron diferencia estadísticamente significativa siendo más elevados en los pacientes con infecciones no curables en <6 meses a través del tiempo.



**Figura 12. Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes con y sin infección curable en menos de 6 meses. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**



**Figura 13. Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes con y sin infección curable en menos de 6 meses. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**



**Figura 14. Análisis de medidas repetidas de IFN- $\gamma$  en pacientes con y sin infección curable en menos de 6 meses. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**

En cuanto a los desenlaces clínicos murieron 5 pacientes (13.1%) y de estos 3 (7.8%) fallecieron por SK. Veinticuatro pacientes (63.1%) requirieron quimioterapia con una media de dos ciclos. Veinte pacientes (52.6%) presentaron SIRI-SK y de estos 8 (21%) tuvieron SIRI-SK grave. Trece pacientes (34%) requirieron hospitalización y 3 (7.8%) tuvieron estancia en UCI. La tabla 13 muestra los desenlaces clínicos comparando los pacientes con y sin coinfecciones, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 13. Desenlaces clínicos			
Desenlace	Con coinfecciones n=29 Media $\pm$ DE/ n(%)	Sin coinfecciones n=9 Media $\pm$ DE/ n(%)	Valor de p
Requerimiento de QT	19 (65.5%)	5 (55.5%)	0.58
Número de ciclos de QT	2 $\pm$ 1.5	2 $\pm$ 0.6	-
Presencia de SIRI SK	16 (55%)	4(44.4%)	0.98
Presencia de SIRI-SK grave	7 (24.1%)	1 (11.1%)	0.40

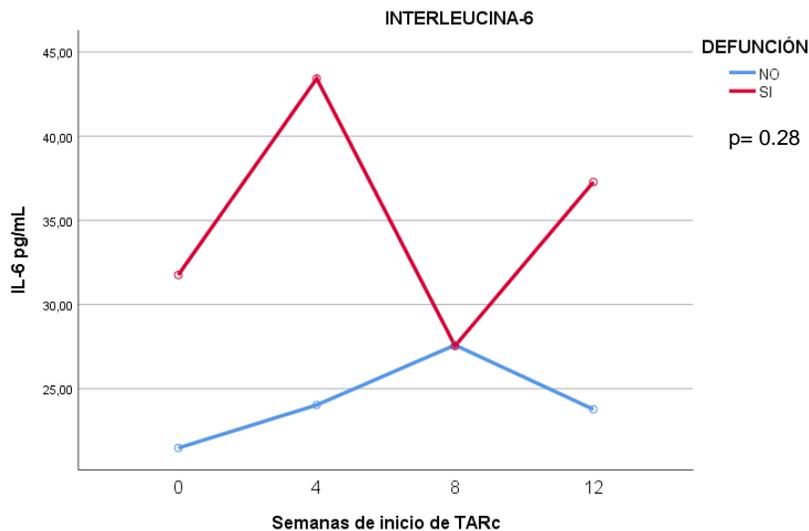
<b>Hospitalización</b>	10 (34.5%)	3 (33.3%)	0.94
<b>Estancia en UCI</b>	2 (6.9%)	1 (11.1%)	0.68
<b>Días de EIH</b>	21 (29)	45	0.97
<b>Defunción por cualquier causa</b>	3 (10.3%)	2 (22.2%)	0.35
<b>Defunción por SK</b>	2 (6.9%)	1 (11.1%)	0.68

La tabla 14 muestra la comparación de citocinas entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron en las diferentes semanas de TARc. La IL-6 basal fue significativamente mayor en los pacientes que murieron. La IL-10 basal fue 24 veces mayor en los pacientes que murieron sin alcanzar diferencia significativa. En la semana 4 la IL-10 fue 16 veces mayor en los pacientes fallecidos con diferencia estadísticamente significativa. Los niveles de IFN- $\gamma$  fueron mayores en los pacientes que murieron durante todas las semanas de TARc sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.

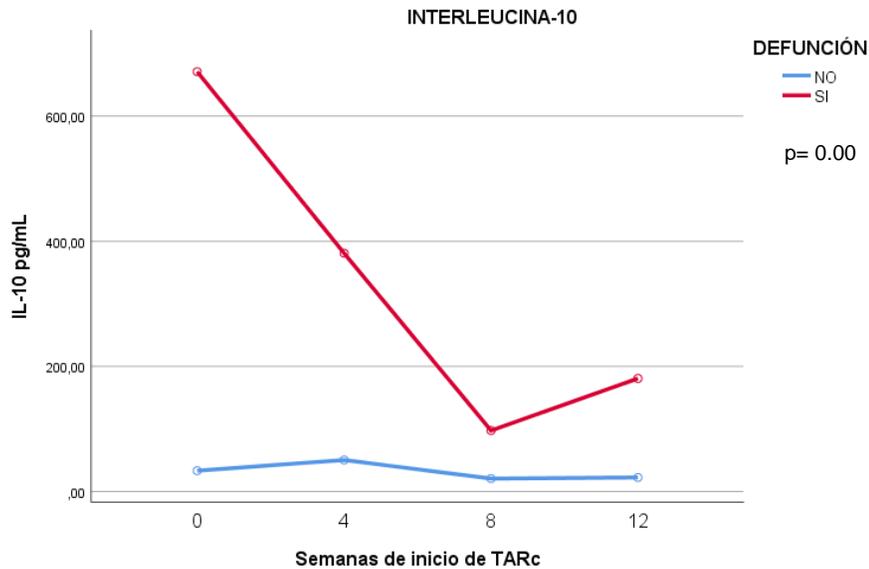
<b>Tabla 14. Mediana de IL-6, IL-10 e IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml) comparando pacientes vivos vs muertos.</b>			
<b>Semana</b>	<b>Vivos n=34 Mediana (RIQ)</b>	<b>Muertos n=4 Mediana (RIQ)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>INTERLEUCINA-6</b>			
<b>Basal</b>	16.2 (4.3-69.1)	30.4 (16.2-49.9)	0.04*
<b>Semana 4</b>	15.1 (4.6-77.2)	36.3 (13-87.9)	0.14
<b>Semana 8</b>	16.1(4-160.9)	24.2 (17-44.7)	0.20
<b>Semana 12</b>	15.5 (4-123.1)	17.9 (9.7-103.6)	0.65
<b>INTERLEUCINA-10</b>			
<b>Basal</b>	20.6 (4.6-319.2)	496.5 (11.3-1679.3)	0.11
<b>Semana 4</b>	17.7 (4.4-552.1)	278.6 (7.2-958.5)	0.04*

<b>Semana 8</b>	11.1 (2-102.4)	83.7 (4.2-218)	0.21
<b>Semana 12</b>	7.7 (2-298.2)	24.5 (6.3-667.4)	0.15
<b>INTERFERÓN-<math>\gamma</math></b>			
<b>Basal</b>	9.4 (5.6-386.43)	15.9 (6.9-82.5)	0.33
<b>Semana 4</b>	10.8 (5.6-318.1)	17.4 (8.5-51.7)	0.33
<b>Semana 8</b>	5.6 (5.6-336.1)	12.9 (5.6-20.9)	1.00
<b>Semana 12</b>	5.6 (5.6-206.7)	8.9 (5.6-9.3)	0.79

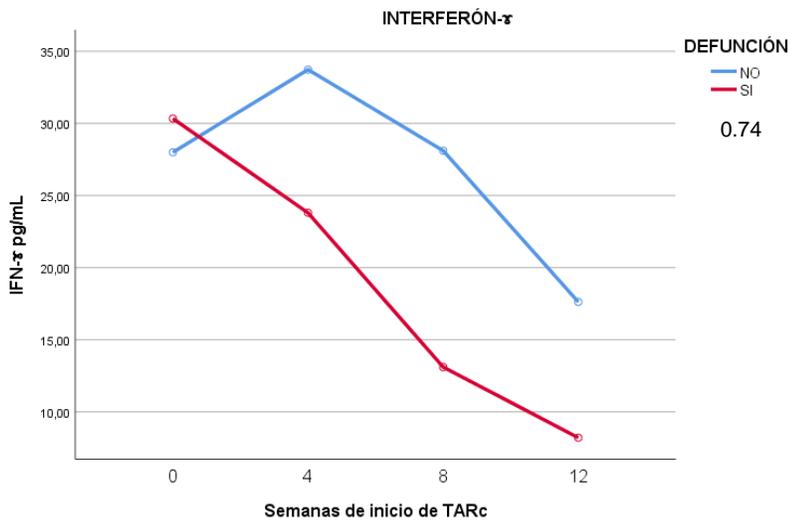
Las figuras 15-17 muestran el análisis de medidas repetidas de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  comparando los pacientes que vivieron y murieron. Únicamente IL-10 fue significativamente mayor durante el tiempo en el grupo que murió.



**Figura 15. Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes que vivieron y murieron. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**



**Figura 16. Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes que vivieron y murieron. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**



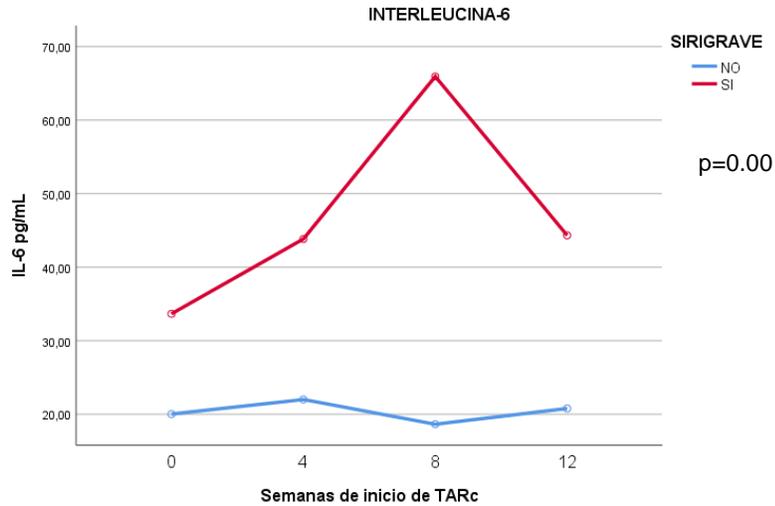
**Figura 17. Análisis de medidas repetidas de IFN-γ en pacientes que vivieron y murieron. TARc: tratamiento antirretroviral combinado.**

La tabla 15 muestra la comparación de IL-6, IL-10 e IFN- entre los pacientes que presentaron y los que no presentaron SIRI-SK grave. Los niveles de IL-6 basales,

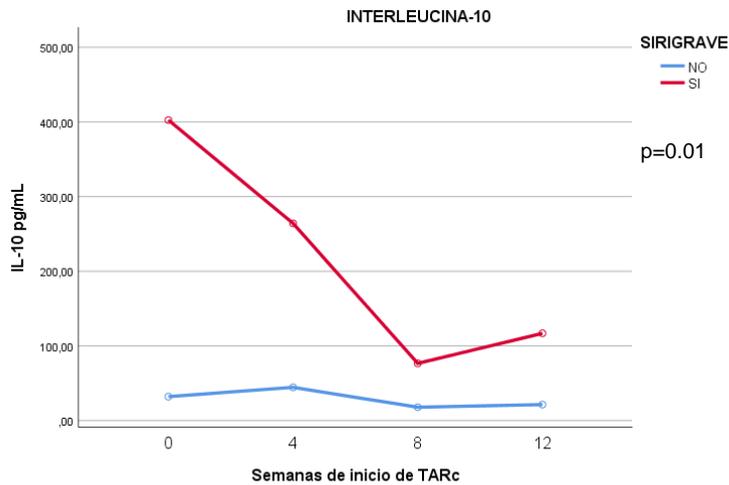
en la semana 4 y 8 e IL-10 basal y en la semana 8 fueron mayores en los pacientes con SIRI-SK grave con diferencia estadísticamente significativa.

<b>Tabla 15. Comparación de IL-6, IL-10 e IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml) en pacientes con y sin presencia de SIRI-SK grave.</b>			
<b>Semana</b>	<b>Sin SIRI grave Mediana (RIQ)</b>	<b>Con SIRI grave Mediana (RIQ)</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
<b>INTERLEUCINA-6</b>			
<b>Basal</b>	15.5 (4.3-69.1)	36.1 (14.4-51.2)	0.006*
<b>Semana 4</b>	14 (4.6-77.2)	37.7 (22.4-87.9)	0.005*
<b>Semana 8</b>	15.9 (4-67.3)	30.1 (17-160.9)	0.002*
<b>Semana 12</b>	14.4 (4-94.1)	17.4 (9.7-123.1)	0.17
<b>INTERLEUCINA-10</b>			
<b>Basal</b>	15.1 (4.7-319.2)	26.9 (11.3-1679.4)	0.013*
<b>Semana 4</b>	17.4 (4.4-552.1)	38.4(6.8-958.5)	0.059
<b>Semana 8</b>	9.2 (2-102.45)	34.3 (6.3-218.03)	0.011*
<b>Semana 12</b>	7.7 (2-298.2)	24.5 (3.1-667.4)	0.09
<b>INTERFERÓN-<math>\gamma</math></b>			
<b>Basal</b>	9.3 (5.6-386.4)	15.9 (6.9-82.5)	0.06
<b>Semana 4</b>	11.1 (5.6-318.1)	13.3 (5.8-97.2)	0.29
<b>Semana 8</b>	5.6 (5.6-336.1)	20.3 (5.6-68)	0.14
<b>Semana 12</b>	6.5 (5.6-34.6)	5.6 (5.6-206.7)	0.80

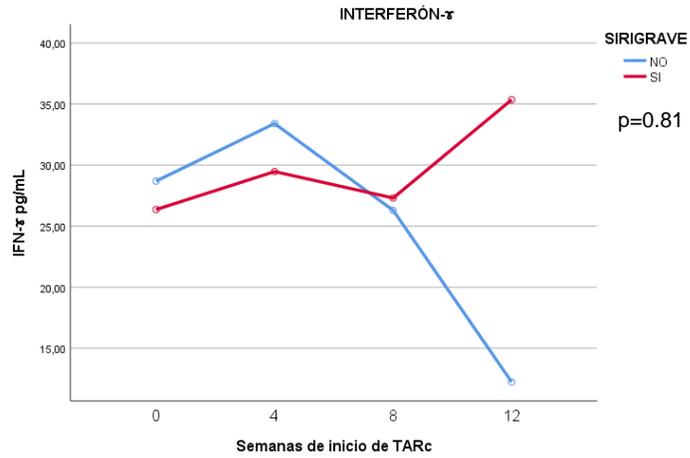
Las figuras 18-20 muestran el análisis de medidas repetidas de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  en los pacientes con y sin SIRI-SK grave. Los niveles de IL-6 e IL-10 durante el tiempo fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron SIRI-SK grave que en aquellos que no lo presentaron. Los niveles de IFN- $\gamma$  no mostraron diferencias significativas.



**Figura 17. Análisis de medidas repetidas de IL-6 en pacientes con y sin SIRI-SK grave.** TARc: tratamiento antirretroviral combinado; SIRI-SK: síndrome de reconstitución inmune por sarcoma de Kaposi.



**Figura 18. Análisis de medidas repetidas de IL-10 en pacientes con y sin SIRI-SK grave.** TARc: tratamiento antirretroviral combinado; SIRI-SK: síndrome de reconstitución inmune por sarcoma de Kaposi.



**Figura 19. Análisis de medidas repetidas de IFN- $\gamma$  en pacientes con y sin SIRI-SK grave.** TARc: tratamiento antirretroviral combinado; SIRI-SK: síndrome de reconstitución inmune por sarcoma de Kaposi.

## XI. DISCUSIÓN

En este estudio fue posible analizar el comportamiento de las citocinas IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  en una población muy compleja como son los pacientes con infección por VIH y sarcoma de Kaposi diseminado. Por ser individuos con un estado de inmunosupresión avanzado suelen tener una o más infecciones concomitantes lo cual convierte en un reto su manejo ya que requieren además de tratamiento antirretroviral, quimioterapia y manejo antimicrobiano específico para las infecciones concomitantes (polifarmacia). Al ser tanto el VIH, el SK y las infecciones concomitantes enfermedades que conllevan una respuesta inflamatoria con la consiguiente alteración de citocinas es probable que estas se encuentren alteradas y que esto impacte en la evolución clínica de este grupo de pacientes.

Por la predilección que tiene el SK por el sexo masculino en este estudio el 100% de la población fueron hombres. Sin embargo en la población mexicana aún se observa una epidemia concentrada, con un predominio de hombres (82.2%). En cuanto a la mediana de la edad en la población del estudio fue similar a la distribución de los grupos etarios en nuestro país en el cual el 53.2% de los pacientes se encuentran entre los 25 y 39 años de edad (**CENSIDA 2019**). Más del 80% de los pacientes incluidos en el estudio eran HSH, lo cual corresponde al principal grupo poblacional en el cual se encuentra concentrada la epidemia de VIH/SIDA en México. Cabe mencionar que la seroprevalencia de VIH en HSH es de 10-15% en comparación con la población general que es de 0.2 – 0.3%. La mediana del NPS reportadas en este estudio fue de 15, mayor a los registros nacionales en los cuales el promedio en HSH es 8.6 parejas y 1.8 en población general (**Gutiérrez, 2012**).

En cuanto a los datos clínicos al momento del diagnóstico de VIH el 78% de los pacientes tuvieron lesiones de SK o síndrome de desgaste, es decir, condiciones definitorias de SIDA. Esto refleja el grave problema de salud pública al que se

enfrenta nuestro país con una gran proporción de pacientes que reciben diagnóstico tardío debido a oportunidades perdidas y tamizaje inadecuado, en otros estudios se ha reportado una prevalencia de 49 y hasta 61% de pacientes diagnosticados en etapas tardías **(Martin- Onraët, 2017; Crabtree 2012)**.

La mediana de CV de VHH-8 en nuestra población fue más del doble en aquellos pacientes con coinfecciones en comparación con aquellos que no las presentaron aunque sin alcanzar significancia estadística y el 86.8% de la población tuvo viremia basal detectable. A pesar de que hasta ahora no hay evidencia de que la CV de VHH-8 pueda ser utilizada como marcador tumoral o pronóstico **(Haq, 2016)** algunos estudios han asociado la presencia del virus en plasma con enfermedad activa, etapas avanzadas y progresión del SK **(Campbell, 2003; Laney 2007; Broccolo, 2016)**; otros autores han relacionado cargas virales con mayor tasa de aparición de lesiones de SK por año **(Nsubuga, 2008)** y también se ha observado que cargas virales basales menores se asocian a mayor supervivencia y respuesta clínica **(Borok, 2010)**.

Tedeschi *et al* analizaron 54 muestras consecutivas de plasma de 14 pacientes con VIH y SKD en Italia y reportaron una mediana de 8,998 copias/mL en pacientes que no habían iniciado TARc y una elevación subsecuente a 12,270 copias/mL después de haberlo iniciado, y sugieren que este podría ser un marcador de actividad del virus en su fase lítica **(Tedeschi, 2001)**. En pacientes con SK y KICS se ha reportado una mediana de VHH-8 de 1,569 copias/mL, similar a la reportada en nuestro estudio **(Polizzotto, 2016)**.

Se ha sugerido que pudiera haber una relación entre niveles elevados de VIH y carga viral de VHH-8 dado que el VIH podría inducir reactivación de VHH-8 ya sea por el estado de inmunosupresión que causa o por activación directa del virus mediante la proteína Tat. Por otro lado se ha planteado que el VHH-8 podría estimular la replicación de VIH al igual que otros herpes virus lo pueden hacer como EBV y CMV **(Scala 1993; Pleskoff, 1997; Bigi 2018)**.

La mediana de linfocitos T CD4+ en nuestra población fue de 71 cél/mm<sup>3</sup>, más bajo que lo reportado en otros estudios de pacientes africanos con VIH y SK (124 cél/mm<sup>3</sup>) **(Borok, 2010)**, similar a población brasileña con SK visceral (69 células/mm<sup>3</sup>) **(Rocha-Lopes, 2020)**; y menor que en pacientes con SK y KICS cuya mediana es de 88 cél/mm<sup>3</sup> **(Polizzotto, 2016)**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros entre los pacientes con y sin coinfecciones.

En cuanto a las coinfecciones, en nuestro estudio las más frecuentes fueron sífilis, histoplasmosis, H. pylori y MAC diseminado. El 22.5% tuvo diagnóstico de sífilis, esta prevalencia es mucho más alta que la reportada en población general mexicana que se calcula en 1.1% y en poblaciones de riesgo como trabajadoras sexuales de 7.8% **(Gayet, 2015)**, pero es similar a la prevalencia en población mexicana que vive con VIH que se ha reportado en 25% **(Mata-Marín, 2015)**. En comparación a otros países nuestra prevalencia de sífilis fue mayor que en Marruecos (16%), China (18.9%) y Brasil (18.9%) **(Yang 2018; Bourouache, 2019; Mesquita 2014)**.

La histoplasmosis en pacientes con VIH es una enfermedad infradiagnosticada y frecuentemente confundida con tuberculosis, esto debido a la dificultad para realizar un adecuado diagnóstico y en muchas ocasiones porque no se cuenta con los recursos diagnósticos. En nuestro estudio la prevalencia de histoplasmosis fue de 17.5%, esto fue debido a que a todos los pacientes se les realizó mielocultivo independientemente de que tuvieran o no alteraciones en las líneas celulares y biopsias ganglionares en caso de linfadenopatía. En un modelo para analizar la carga de histoplasmosis en América Latina se estimó en un año una incidencia de 1.48 casos por cada 100 personas con VIH. Algunos estudios retrospectivos han reportado la frecuencia de histoplasmosis en personas que viven con VIH siendo de 7.6% en Panamá, 21.5% en Guatemala, 43% en Brasil y 42% en la Guyana Francesa en pacientes con menos de 200 CD4 y hasta de 85% en pacientes con menos de 50 CD4. En México se analizaron retrospectivamente 55 casos de

pacientes con VIH e infecciones fúngicas invasivas en un año en un hospital de tercer nivel en Oaxaca encontrando una frecuencia de 36% de histoplasmosis diseminada **(Adenis 2018; Nacher 2016; Vantilckle 2014; Aranda-Audelo 2018)**.

El 10% de los pacientes de esta cohorte tuvieron MAC diseminado, esto es similar a lo reportado en una revisión sistemática que incluyó 23 artículos y 18,463 pacientes con VIH con una frecuencia de 10.6% **(Heidary, 2018)**. Un estudio realizado en África analizó la seroprevalencia de VHH-8 en pacientes con diagnóstico de VIH y tuberculosis y se observó que el 30% eran seropositivos y 5.8% tenían CV detectable. La presencia de viremia detectable aumentó 6.5 veces la mortalidad en pacientes con tuberculosis u otras coinfecciones documentadas **(Blumenthal, 2019)**. La elevación de IL-6 se ha asociado a mayor riesgo de muerte en pacientes con VIH y tuberculosis en conjunto con un perfil de citocinas conformado por mediadores del SII **(Manabe, 2019; Schutz, 2019)**. En nuestro estudio no hubo ningún paciente con diagnóstico de tuberculosis a pesar de la alta prevalencia que hay de esta infección en México. Dado que la mayor parte de nuestros pacientes tenían viremia detectable (84%) no se analizó si esto aumentó el riesgo de muerte en pacientes con coinfecciones.

En cuanto a las coinfecciones virales recurrentes, solo tuvimos un dos casos, uno de herpes perianal y uno de herpes zoster, sin embargo no se realizó serología para herpes simple por lo cual no fue posible analizar la seroprevalencia de herpes 1 y 2, la cual se estima en 18-30% en México **(Gayet, 2015)**.

Un estudio realizado en población pediátrica en Malawi durante un periodo de 2 años midió de forma basal CV de VHH-8, IL-6 e IL-10 en 25 niños con VIH y SK. Se encontró viremia detectable en 67% y esto se asoció a SK linfadenopático, mientras que la CV indetectable se asoció a enfermedad cutánea. La mediana de IL-6 fue 8.5 pg/mL (4.31-28.33) y de IL-10 19.5 pg/mL (6.91-419.6) **(El-Mallawany, 2019)**. Los niveles de IL-10 fueron similares a los reportados en nuestro estudio, pero los niveles de IL-6 fueron mayores en nuestra cohorte.

En pacientes con SK y KICS la mediana de IL-6 se ha reportado en 14.6 pg/mL la cual es ligeramente menor a lo encontrado en nuestro estudio (19.5 pg/mL RIQ 4.3-69.1) y de IL-10 en 36.5 pg/mL la cual fue mayor que en nuestra población (20.8 RIQ 4.6-1679.3) pg/mL **(Polizzotto, 2016)**. Un estudio que analizó el perfil de citocinas en un paciente con KICS y lo comparó con pacientes con SK y sin SK reportó elevación significativa de IL-10 mientras que IL-6 no se encontró elevada, sin embargo no se midieron niveles de IL-6 viral **(Caro-Vegas, 2019)**.

En Brasil Rocha-Lopes y cols. analizaron un grupo de pacientes con VIH y SK y reportaron medianas de IL-6 e IL-10 en 5.5 y 4.0 pg/mL respectivamente. Estos niveles eran significativamente mayores que en pacientes sin SK. Sin embargo estos valores son mucho menores que en lo reportado en nuestro estudio **(Rocha-Lopes 2020)**.

En enfermedad de Castleman se han asociado niveles elevados de PCR, VHH-8, IL-6 e IL-10 con exacerbación de la enfermedad y se ha encontrado una correlación positiva entre niveles plasmáticos de IL-6 e IL-10 y CV de VHH-8 lo cual sugiere que ambas citocinas se encuentran involucradas en la patogénesis de este trastorno linfoproliferativo asociado a VHH-8 **(Oksenhendler, 2000)**.

En la cohorte de pacientes en la que se describió KICS se analizó el perfil de IL-6 humana y viral, IL-10 y CV de VHH-8 y se comparó con pacientes que presentaban enfermedad de Castleman y sarcoma de Kaposi y se observó elevación de todos estos marcadores en el grupo con enfermedad de Castleman y KICS en comparación con los pacientes que presentaban SK. Estos hallazgos se asociaron a activación de la fase lítica del VHH-8, sin embargo en este estudio no se menciona si los pacientes presentaban otras infecciones concomitantes **(Uldrick, 2010)**.

Los datos clínicos presentados en KICS son muy similares a los que presentan los pacientes con SIRI-SK grave después del inicio de TARc, sin embargo los autores

mencionan que este síndrome aún no se ha explorado formalmente en presencia de SIRI-SK grave y se manejan como entidades distintas. También destaca el hecho que de los 6 pacientes con KICS 4 presentaban infecciones bacterianas y esto pudo haber contribuido a la presentación clínica **(Polizzotto, 2012)**. En nuestro estudio al comparar a los pacientes que presentaron SIRI-SK grave en el análisis de medidas repetidas se observó que tanto la IL-6 como IL-10 fueron significativamente mayores en aquellos pacientes que presentaron SIRI-SK grave, lo cual sugiere que la elevación de estas dos citocinas son predictores de SIRI grave en SKD y probablemente tiene un papel en la patogénesis del evento, como sucede con las otras dos patologías.

En 2016 los mismos autores realizaron una caracterización prospectiva de 10 pacientes con KICS y los compararon con pacientes con VIH controlado y no controlado con y sin presencia de VHH-8 detectable. Encontraron que todos los pacientes con KICS tenían síntomas más graves, niveles más bajos de hemoglobina y albumina, niveles más elevados de PCR, CV de VHH-8, IL-6 e IL-10 y un mayor riesgo de muerte. La mortalidad en los pacientes con estas características fue de 60% con una mediana de supervivencia de 13.6 meses **(Polizzotto, 2016)**.

Al comparar el grupo de pacientes con y sin infecciones concomitantes, el primer grupo tenía IL-10 basal más del doble que los pacientes sin coinfecciones. Sin embargo es complicado generalizar las coinfecciones ya que al ser de diferentes tipos y grados de severidad la respuesta inflamatoria puede ser muy distinta y es probable que esto explique que no haya diferencias significativas al hacer la comparación. También hay pacientes que durante su evolución ya con TARc tuvieron episodios infecciosos, como infección de vías urinarias, celulitis y diarrea que no están consideradas en la visita basal ya que ocurrieron posteriormente. En cuanto al IFN- $\gamma$  se observó elevación significativa en la semana 8 en pacientes con coinfecciones sin embargo este es un hallazgo aislado, ya que en el análisis

de medidas repetidas ninguna de las citocinas mostró diferencia significativa al comparar a los pacientes con y sin infecciones concomitantes.

De acuerdo al tipo de coinfección hay algunas cuyo tratamiento es breve y son curables en un periodo corto de tiempo, pero hay otras de curso insidioso y que requieren tratamientos prolongados al menos por 12 meses y su fisiopatología en cuanto a respuesta inflamatoria es muy distinta. Por este motivo clasificamos las coinfecciones en curables y no curables en menos de 6 meses (MAC diseminado e histoplasmosis). Al realizar esta separación observamos que la IL-6 basal fue significativamente mayor en el grupo de coinfecciones no curables en menos de 6 meses, IL-10 fue mayor en todas las semanas y el IFN- $\gamma$  fue significativamente mayor en la semana 4 y 8 en ese mismo grupo. Sin embargo en el análisis de medidas repetidas la única que fue significativamente mayor fue IFN- $\gamma$ , esto probablemente sea porque IFN- $\gamma$  activa macrófagos y es una de los principales sistemas de defensa en infecciones por micobacterias.

Es importante destacar que a pesar de ser pacientes con SKD no todos requirieron quimioterapia y en general tuvieron una evolución favorable, excepto por tres pacientes que murieron por SIRS-KS grave y uno que falleció por sobredosis de opiáceos durante su hospitalización. Aunque las guías clínicas indican que todos los pacientes con enfermedad diseminada deben recibir quimioterapia sistémica en la práctica clínica esto no siempre es necesario pues hay pacientes que a pesar de tener enfermedad extensa tienen un curso clínico favorable y alcanzan remisión de la enfermedad con dar adecuado tratamiento antirretroviral y de las infecciones concomitantes; hay otro grupo de pacientes que reciben quimioterapia con un número de ciclos muy limitado, en el caso de esta cohorte la mediana de ciclos de quimioterapia administrados fue de 2. Esta observación clínica nos sugiere que al ser el SK una enfermedad mediada por citocinas el control de la respuesta inflamatoria causada por infecciones concomitantes contribuye a estabilizar la enfermedad por SK.

Debido a que son pacientes muy diversos, con coinfecciones distintas y niveles de CD4 variables es indispensable individualizar el manejo, vigilar estrechamente el comportamiento clínico, tolerancia e interacciones de los fármacos administrados, detectar y tratar oportunamente episodios de SIRS-SK y siempre buscar infecciones concomitantes.

La mortalidad en pacientes con VIH y SK fue reportada en una corte de 90 pacientes en 16% a las 96 semanas y el 78.5% fue por complicaciones infecciosas y el resto por progresión del SK **(Borok, 2010)**. En nuestros pacientes la mortalidad reportada fue de 13.1% a las 48 semanas de seguimiento, lo cual es menor a lo informado en otros estudios donde se ha registrado una mortalidad de 20-25% y similar a un estudio previo realizado en el INCan con mortalidad de 15.7% de las cuales el 8.9% fueron atribuibles a SIRS-SK **(Lodi 2010; Chalya, 2015; Blumenthal, 2019; Vally, 2020; Volkow, 2017)**.

Al comparar los niveles de citocinas de los pacientes que sobrevivieron y aquellos que murieron observamos que al realizar el análisis de medidas repetidas la IL-10 fue significativamente mayor en los pacientes que murieron en comparación con aquellos que vivieron. La IL-6 basal fue significativamente mayor en los pacientes que murieron, en relación a esto se ha demostrado que niveles elevados de IL-6 se asocian a un mayor riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes con infección por VIH con y sin uso de TARc **(French, 2015; Fuster 2014; Hsu, 2016; Wada, 2016; Saylor 2019)**. En pacientes con VIH y neumonía por PCJ se ha reportado que una relación IL-6/IL-10 incrementada se asocia a mayor riesgo de muerte, sin embargo esta relación no se analizó en otros estudios **(Sun, 2016)**.

Al ser una población con inmunosupresión grave por una enfermedad de base (VIH) que condiciona un estado de inflamación crónica aunado al SKD, que es una enfermedad mediada por citocinas; y que además presentan una o más infecciones concomitantes en diferentes momentos del tiempo es complicado establecer un perfil específico de citocinas para esta población de pacientes. Por

este motivo vale la pena individualizar los casos de acuerdo al tipo y número de coinfecciones ya que cada una de estas tiene un comportamiento fisiopatológicamente distinto. A pesar de ello es posible concluir que la IL-6 basal y el IFN- $\gamma$  a lo largo del tiempo son mayores en aquellos pacientes con coinfecciones que no son curables en menos de 6 meses y que la elevación de IL-6 basal e IL-10 a lo largo del tiempo son predictores de muerte en esta población.

Las fortalezas de este estudio son el número de pacientes que fue posible incluir con las comorbilidades especificadas, el seguimiento estrecho que se les dio y la capacidad de realizar las mediciones correspondientes de las diferentes citocinas en tiempo y forma. La limitación principal es que no fue posible en este estudio tener un grupo control de pacientes con VIH sin SK y población sana para realizar una comparación de los niveles de citocinas, sin embargo, se contempla recolectar para un estudio subsecuente estas dos poblaciones de pacientes: personas que viven con VIH sin SK y población sana.

## **XII. CONCLUSIONES**

- No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de IL-6, IL-10 e IFNg de los pacientes con y sin infecciones concomitantes.
- La IL-6 basal y el IFNg a lo largo del tiempo elevados fueron significativamente mayores en los pacientes con infecciones no curables en menos de 6 meses.
- IL-6 basal e IL-10 a lo largo del tiempo elevadas son predictores de muerte en pacientes con VIH y SKD.
- IL-6 e IL-10 elevadas son un predictor de SIRI-SK grave.

### XIII. REFERENCIAS

1. UNAIDS GLOBAL HIV STATISTICS, FACT SHEET JULY 2017.  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
2. CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 1er trimestre de 2019.  
[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/468354/RN\\_1erTrim\\_2019.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/468354/RN_1erTrim_2019.pdf)
3. Schneider E., Whitmore S., Glynn K., Domínguez K., Mitsch A. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years --- United States, 2008. MMWR December 5, 2008 / 57(RR10);1-8
4. Gottlieb G, Ragaz A, Vogel J, Friedman-Kien A, Rywlin A et al. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. The American Journal of Dermatopathology: July 1981 - Volume 3 - Issue 2 - ppg 111-114.
5. Friedman-Kien A, Laubstein J, Rubinstein P, Buimovici-Klein E, Marmor M. Disseminated Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men. Annals of Internal Medicine 1982; 96(Part 1): 693-700.
6. Hymes K, Greene J, Marcus A, William D, Cheung T. Kaposi's Sarcoma in homosexual men- A report of eight cases. The Lancet, September 19, 1981.
7. Ensoli B, Sturzi M, Monini P. Cytokine-mediated growth promotion of Kaposi's sarcoma and primary effusion lymphoma. Seminars in Cancer Biology. Vol 10 Issue 5, October 2001. Pages 367-381.
8. Yarchoan R, Uldrick T. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. NEJM 2018; 378: 1029-41.

9. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
10. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV Medicine* (2018) Jan 25.
11. Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA CANCER J CLIN* 2015, 65 (2), 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
12. Royse K, El Chaer F, Amirian S, Hartman C, Krown S, Uldrick T et al. Disparities in Kaposi sarcoma incidence and survival in the United States: 2000-2013. *PLoS ONE* 12(8): e0182750
13. Mohar A, Volkow P, Sánchez G, Sada E, Soto J, Perez F, Ruiz G, Ponce de León, S. SIDA Y NEOPLASIAS EN MÉXICO. *Revista de Salud Pública de México* 1995.
14. Cornejo P, Volkow P, Mohar A. Capítulo 12: Neoplasias y SIDA. 25 años de SIDA en México, logros, desaciertos y retos. Instituto Nacional de Salud Pública. Segunda edición 2009.
15. Chang Y. KSHV, Kaposi's Sarcoma, and related lymphoproliferative disorders. In Parsonnet J. *Microbes and Malignancy. Infection as a cause of human cancers.* Oxford University Press 1999. New York USA. pp 207-231.
16. Gantt S, Casper C. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24: 295-301. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283486d04.
17. Dezube BJ. Clinical presentation and natural history of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:1023.
18. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric

- Castleman disease. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1;51(3):350-8. doi: 10.1086/654798.
19. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus(KSHV)associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15;62(6):730-738. doi: 10.1093/cid/civ996.
  20. Machado PR, Farias KJ, Genre J, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in patients with HIV infection correlates to high serum levels of IL-10. *Viral Immunol.* 2014 Sep;27(7):356-60. doi: 10.1089/vim.2013.0134. Epub 2014 Jul 15.
  21. Boyman O, Purton JF, Surh CD, et al. Cytokines and T-cell homeostasis. *Curr Opin Immunol.* 2007 Jun;19(3):320-6. Epub 2007 Apr 12.
  22. Lisa A Chakrabarti and Viviana Simon. Immune mechanisms of HIV control. *Current Opinion in Immunology* 2010, 22:488–496.
  23. Freeman ML, Shive CL, Nguyen TP, et al. Cytokines and T-Cell Homeostasis in HIV Infection. *J Infect Dis.* 2016 Oct 1;214 Suppl 2:S51-7. doi: 10.1093/infdis/jiw287.
  24. Valdivia A, Ly J, Gonzalez L et al. Restoring Cytokine Balance in HIV-Positive Individuals with Low CD4 T Cell Counts. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017 Sep;33(9):905-918. doi: 10.1089/AID.2016.0303. Epub 2017 May 10.
  25. Daniel L. Barber, Bruno B. Andrade, Cortez McBerry, et al. Role of IL-6 in *Mycobacterium avium* associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J Immunol.* 2014 January 15; 192(2): 676–682. doi:10.4049/jimmunol.1301004.
  26. Cristina da Silva Meira, Vera Lucia Pereira-Chioccola, José Ernesto Vidal et al. Evolution of cytokine profile during the treatment of cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Journal of Immunological Methods* 426 (2015) 14–18

27. Mu, A., Rutledge, J., Mills, P., & Paul, S. (2014). Incidence of kaposi's sarcoma and associated mortality in Fresno, California, 1998 to 2012. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. <https://doi.org/10.1177/2325957414531454>
28. Patricia Volkow\*, Benedicte Jacquemin, Juan W. Zinser y Rogelio Pérez-Padilla. Revisión histórica del sarcoma de Kaposi en la era pre-TARAA (terapia antirretroviral altamente activa): evolución con diferentes esquemas de quimioterapia y remisión con el uso de ganciclovir. *Gac Med Mex*. 2016;152:96-102
29. Briggs, L. C., Chan, A. W. E., Davis, C. A., Whitelock, N., Hotiana, H. A., Baratchian, M., Barrett, T. E. (2017). IKK $\gamma$ -Mimetic Peptides Block the Resistance to Apoptosis Associated with Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. *Journal of Virology*. <https://doi.org/10.1128/JVI.01170-17>
30. Volkow, P., Cesarman-Maus, G., Garciadiego-Fossas, P., Rojas-Marin, E., & Cornejo-Juárez, P. (2017). Clinical characteristics, predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. *AIDS Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0156-9>
31. Rohner, E., Wyss, N., Trelle, S., Mbulaiteye, S. M., Egger, M., Novak, U., ... Bohlius, J. (2014). HHV-8 seroprevalence: A global view. *Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-11>
32. Rohner, E., Wyss, N., Heg, Z., Faralli, Z., Mbulaiteye, S. M., Novak, U., ... Bohlius, J. (2016). HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.29687>
33. Bègré, L., Rohner, E., Mbulaiteye, S. M., Egger, M., & Bohlius, J. (2016). Is human herpesvirus 8 infection more common in men than in women? Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.30129>

34. Cannon M .J, Dollard S.C, Smith D.K, Klein R.S. Chuman P.S, Rich J.D, V. D. and P. P. (2001). BLOOD-BORNE AND SEXUAL TRANSMISSION OF HUMAN HERPESVIRUS 8 IN WOMEN WITH OR AT RISK FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejm200103013440904>
35. Barba, J.R. (2012). Herpes virus 8: Sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman y linfoma de efusión primario. *Rev Latinoamer Patol Clin*, Vol. 59, Núm. 1, pp 43-55.
36. Wei, X., & Lan, K. (2018). Activation and counteraction of antiviral innate immunity by KSHV: an update. *Science Bulletin*. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2018.07.009>
37. Bekolo, C. E., Soumah, M. M., Tientore, O. W., Diallo, A., Yuma, J. D., Di Stefano, L., Cisse, M. (2017). Assessing the outcomes of HIV-infected persons receiving treatment for Kaposi sarcoma in Conakry-Guinea. *BMC Cancer*. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3771-x>
38. Hoffmann, C., Sabranski, M., & Esser, S. (2017). HIV-Associated Kaposi's Sarcoma. *Oncology Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1159/000455971>
39. World Health Organization. (2014). *Guidelines on the Treatment of Skin and Oral HIV-Associated Conditions in Children and Adults*. *Guidelines on the Treatment of Skin and Oral HIV-Associated Conditions in Children and Adults*. <https://doi.org/10.1007/s00112-008-1761-4>
40. Krown, S. E., Metroka, C., & Wernz, J. C. (1989). Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: A proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.9.1201>
41. Okuku, F., Krantz, E. M., Kafeero, J., Kanya, M. R., Orem, J., Casper, C., & Phipps, W. (2017). Evaluation of a predictive staging model for HIV-associated Kaposi sarcoma in Uganda. In *Journal of Acquired*

<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001286>

42. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2007). Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
43. [No authors listed] Editorial (2013). Co - infection: new battlegrounds in HIV/AIDS. Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):559. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70171-3.
44. Koski, L., Ngoma, T., Mwaeselage, J., Le, L., & Soliman, A. S. (2015). Changes in the pattern of Kaposi's sarcoma at Ocean Road Cancer Institute in Tanzania (2006–2011). *International Journal of STD and AIDS.* <https://doi.org/10.1177/0956462414544724>.
45. E., S., T.J., K., P.J., D., M., van L., A., M., J.J., van O., Taylor, B. M. (2017). Differences in survival among adults with HIV-associated Kaposi's sarcoma during routine HIV treatment initiation in Zomba district, Malawi: A retrospective cohort analysis. *International Health.* <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1093/inthealth/ihx027>
46. Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1982;96 :693–700. doi:10.7326/0003-4819-96-6-693.
47. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH. Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el sida. Sexta edición 2014. Disponible en: [http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia\\_ARV\\_2014\\_V8.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia_ARV_2014_V8.pdf)
48. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:1615-27.
49. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016 Mar;30(1):207-27. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.009.

50. P. D. O. Davies, M. Pai The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2008 12(11):1226–1234. PMID:18926032.
51. N. Coote and S. McKenzie. Diagnosis and investigation of bacterial pneumonias. *PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS* (2000) 1, 8–13 doi:10.1053/prrv.2000.0002
52. P. Lewis White, Matthijs Backx & Rosemary A. Barnes (2017) Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 15:5, 435-447, DOI: [10.1080/14787210.2017.1305887](https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1305887)
53. Daley CL. Mycobacterium avium Complex Disease. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0045-2017.
54. Fuertes, A. Diagnóstico serológico de la sífilis\*. Control de Calidad de Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. 2003. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/sifilis2.pdf>
55. Kessel J. Diagnosis of intestinal parasites. *Am J Gastroenterol*. 1960 Aug;34:125-9 PMID:14408671.
56. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2015 Sep;20 Suppl 1:1-7. doi: 10.1111/hel.12250.
57. Walsh TJ, Hamilton SR, Belistos N. Esophageal candidiasis. Managing an increasingly prevalent infection. *Postgrad Med*. 1988 Aug;84(2):193-6, 201-5. DOI: 10.1080/00325481.1988.11700377.
58. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al, for the European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2015.
59. Phelan JA. Dental lesions: diagnosis and treatment. *Oral Dis*. 1997 May;3 Suppl 1:S235-7. DOI: 10.1111/j.1601-0825.1997.tb00367.x

60. Murphy MS. Guidelines for managing acute gastroenteritis based on a systematic review of published research. *Arch Dis Child*. 1998 Sep;79(3):279-84. DOI: 10.1136/adc.79.3.279.
61. Stevens D, Bisno A, Chambers H, Dellinger E, Goldstein E. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Issue 2, 15 July 2014, Pages e10–e52,
62. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Cruz J, Sanmartin O et al. Kaposi Sarcoma and Cutaneous angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Dec;109(10):878-887. doi: 10.1016/j.ad.2018.06.013.
63. Reid E, Suneja G, Ambinder R, Ard, K, Baiocchi R, et al. AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Feb;17(2):171-189. doi: 10.6004/jnccn.2019.0008.g
64. Armstrong AW, LamKH, Chase EP Epidemiology of classic and AIDS-related Kaposi's sarcoma in the USA: incidence, survival, and geographical distribution from 1975 to 2005. *Epidemiol Infect* 2013;141:200–206.
65. Singogo E, Keegan T, Diggler P, Van Lettow M, Matengeni A, et al. Differences in survival among adults with HIV-associated Kaposi's sarcoma during routine HIV treatment initiation in Zomba district, Malawi: a retrospective cohort analysis. *Int Health* 2017; 9: 281–287.
66. Hernández-Urzúa M, Alvarado-Navarro A. Interleucinas e inmunidad innata. *Rev Biomed* 2001; 12:272-280.
67. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: A highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 70 (2014) 11–20.
68. Trifunovic J, Miller L, Debeljak Z, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression – A review. *Biochemia Medica* 2015;25(1):36–48.

69. Neumann C, Scheffold A, Rutz S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. *Seminars in Immunology* 44 (2019) 101344.
70. Moore K, Wall Malefyt R, Coffman R, O'Garra A. INTERLEUKIN-10 AND THE INTERLEUKIN-10 RECEPTOR. *Annu. Rev. Immunol.* 2001. 19:683–765.
71. Schroder K, Hertzog P, Ravasi T. Interferon- $\gamma$ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology* Volume 75, February 2004.
72. Kak G, Raza M, Tiwari B. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ): Exploring its implications in infectious diseases. *BioMol Concepts* 2018; 9: 64–79.
73. Jiang Y, Yang M, Sun X, Meichen M, Yin X, et al. IL-10+ NK and TGF- $\beta$ + NK cells play negative regulatory roles in HIV infection. *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:80.
74. Ramírez L, Arango T, Thompson E, Naji M, Tebas P, Boyer J. High IP-10 levels decrease T cell function in HIV-1-infected individuals on ART. *Journal of Leukocyte Biology*. Volume 96, December 2014.
75. Dong J, Ueda H. ELISA-type assays of trace biomarkers using microfluidic methods. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* 2017, 9:e1457.
76. Larvin M, McMahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201.
77. Dennis K, Blatner N, Gounari F, Khazaie K. Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013 November; 25(6): 637–645.
78. Aneja K, Yuan Y. Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013 November ; 25(6): 637–645.
79. Katano H. Chapter 16: Pathological Features of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018, Human Herpesviruses, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1045.

80. Dittmer, D.P., Damania B. 2013. Kaposi sarcoma associated herpesvirus pathogenesis (KSHV) an update. *Curr Opin Virol.*, 3, 238-244.
81. Ortíz de Lejarazu, Domínguez-Gil, Jimenez S. HERPESVIRUS HUMANO 8: IMPLICACIONES PATÓGENAS Y DIAGNÓSTICO. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica, 2004. Pag 1-13. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/HHV8.pdf>
82. No authors listed. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep* 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
83. de Goede a, Vulto A, Osterhaus A, Gruters R. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection. *Ann Pharm Fr* 2015 Mar;73(2):87-99.
84. Gutiérrez-Reyes J, Franco-Nuñez A, Sansores-Martínez D, Shiba-Matsumoto A. Informe técnico analítico sobre seroprevalencia de VIH y factores de riesgo y vulnerabilidad en hombres homosexuales y hombres bisexuales. INSP, julio 2012. Disponible en: [http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Informe\\_Tecnico\\_Analitico\\_HSH.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Informe_Tecnico_Analitico_HSH.pdf)
85. Broccolo F, Tassan C, Viganò M, Rutigliano T, Esposito S, et al. HHV-8 DNA replication correlates with the clinical status in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Virology* 78 (2016) 47–52.
86. Tedeschi R, Enbom M, Bidolli E, Linde A, De Paoli P, Dillner J. Viral Load of Human Herpesvirus 8 in Peripheral Blood of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Kaposi's Sarcoma. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Dec. 2001, p. 4269–4273.

87. Laney A, Cannon M, Jaffe H, Offermann M, Ou C, et al. Human herpesvirus 8 presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2007, 21:1541–1545.
88. Borok M, Fiorillo S, Gudza I, Putnam B, Ndemera B, et al. Evaluation of Plasma Human Herpesvirus 8 DNA as a Marker of Clinical Outcomes during Antiretroviral Therapy for AIDS-Related Kaposi Sarcoma in Zimbabwe. *CID* 2010;51 (1 August) HIV/AIDS.
89. Nsubuga M, Biggar R, Combs S, Marshall V, Mbisa G. Human herpesvirus 8 load and progression of AIDS-related Kaposi sarcoma lesions. *Cancer Lett.* 2008 May 18; 263(2): 182–188.
90. Whitley R, Roizman B. Herpes simplex virus infection. *The Lancet*, Vol 357, May 12 2001.
91. Pleskoff O, Trébouté C, Brelot A, Haveker N, Seman M, Alizon M. Identification of a Chemokine Receptor Encoded by Human Cytomegalovirus as a Cofactor for HIV-1 Entry. *Science*. Vol. 276 20 June 1997.
92. Scala G, Quinto I, Ruocco M, Mallardo M, Ambrosino C, et al. Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2 Transactivates the Long Terminal Repeat of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Journal of Virology*, Vol. 67, No. 5 Mayo 1993, p. 2853-2861.
93. Bigi R, Landis J, An H, Caro-Vegas C, Raab-Traub N, Dittmer D. Epstein–Barr virus enhances genome maintenance of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *PNAS*, 2018 vol. 115, no. 48, ppE11379–E11387.
94. El-Mallawany N, Mehta P, Kamiyango W, Villiera J, Peckham-Gregory E, et al. KSHV Viral Load and Interleukin-6 in HIV-Associated Pediatric Kaposi Sarcoma—Exploring the Role of Lytic Activation in Driving the Unique Clinical Features Seen in Endemic Regions. *Int J Cancer*. 2019 January 01; 144(1): 110–116.

95. Haq, U, Pria A, Papanastasopoulos P, Stegmann K, Bradshaw D. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Medicine* (2016), 17, 56-61.
96. Campbell T, Borok M, White I, Gudza I, Ndemera B, et al. Relationship of Kaposi Sarcoma (KS)-Associated Herpesvirus Viremia and KS Disease in Zimbabwe. *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 36, No. 9 (May 1, 2003), pp. 1144-1151.
97. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castlemans disease in HIV-infected patients. *Blood*, 15 September 2000, Vol. 96, No. 6, pp: 2069-2073.
98. Polizzotto MM, Uldrick T, Hu D, Yarchoan R. Clinical manifestations of Kaposi sarcoma herpes virus lytic activation: multicentric Castlemans disease (KSHV-MCD) and the KSHV inflammatory cytokines syndrome. *Frontiers in Microbiology*, Marzo 2012, Vol. 3, pp 1-9.
99. Gayet C. Infecciones de transmisión sexual en México: una mirada desde la historia y el género. Colección Ángulos del SIDA México: Secretaría de Salud: 2015.
100. Rocha-Lopes T, Prado-Gonçales J, Silva-Júnior J, Barros-de Lorena V, Castro-Conde Toscano A, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in patients with HIV infection correlates to high serum levels of IL-10. *Human Immunology* Vol. 81 (2020) 26–31.
101. Vega-Robledo G. Inflamación, Inmunología para el médico general. *Rev Fac Med UNAM* Vol. 51 No. 5 Septiembre-Octubre, 2008.
102. González-Costa M, Padrón-González A. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Publicación bimestral de la universidad de ciencias médicas de La Habana, Editorial Ciencias Médicas, 2019 18(1) Enero-febrero.

103. Martin-Onraët A, Volkow-Fernández P, Álvarez-Wyssman V, González-Rodríguez A, Casillas-Rodríguez J. Late Diagnosis Due to Missed Opportunities and Inadequate Screening Strategies in HIV Infected Mexican Women. *AIDS Behav.* 2017 Feb; 21(2):505-514.
104. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio F, Sierra-Madero J. High prevalence of late diagnosis of HIV in Mexico during the HAART era. *Salud Publica Mex.* 2012 Oct;54(5):506-14.
105. Aneja Kawalpreet, Yuan Yan (2017). Reactivation and lytic replication of Kaposi's Sarcoma associated herpesvirus: an update. *Front. Microbiol.* 8:613.
106. Bigi R, Landis J, Hyowon A, Caro-Vegas C, Raab-Traub N, et al. Epstein-Barr virus enhances genome maintenance of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *PNAS* 2018, Vol 115 No. 48.
107. Blumenthal M, Schutz C, Barr D, Locketz M, Marshall V. The contribution of KSHV to mortality in hospitalized HIV-infected patients being investigated for tuberculosis in South Africa. *J Infect Dis.* 2019 Jul 31;220(5):841-851.
108. DiMaio T, Gutiérrez K, Lagunoff M. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Downregulates Transforming Growth Factor  $\beta$ 2 To Promote Enhanced Stability of Capillary-Like Tube Formation. *Journal of Virology.* December 2014 Volume 88 Number 24.
109. Huang S, Wu M, Shun C, Wang H, Lin M. Interleukin-6 Increases Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in Gastric Carcinoma. *J Biomed Sci* 2004;11:517-527.
110. Lidengue S, Tso F, Ngalamika O, Ngowi J, Mortasavi Y, et al. Similar Immunological Profiles Between African Endemic and Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Epidemic Kaposi Sarcoma (KS) Patients Reveal the Primary Role of KS-Associated Herpesvirus in KS Pathogenesis. *JID* 2019:219 (15 April).
111. Qin Z, Kearney P, Plaisance K, Parsons C. Pivotal Advance: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)-encoded microRNA

specifically induce IL-6 and IL-10 secretion by macrophages and monocytes. *JLB* Volume 87, January 2010.

112. Sakakibara S, Tosato G. Viral Interleukin-6: Role in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus–Associated Malignancies. *JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH* Volume 31, Number 11, 2011.
113. Valle Mendiola A. Vía JAK-STAT una visión general. *VERTIENTES Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 8(1-2):14-25, 2005.
114. Weiss E, Memelak A, La Morgia S, Wang B, Feliciani C, et al. The role of interleukin 10 in the pathogenesis and potential treatment of skin diseases. *J AM ACAD DERMATOL MAYO* 2004, Volumen 50, No. 5.
115. Mata-Marín J, Sandoval-Sánchez J, Huerta-García G, Arrollo-Anduiza C, Alcalá-Martínez E. Prevalence of antibodies against *Treponema pallidum* among HIV-positive patients in a tertiary care hospital in Mexico. *International Journal of STD & AIDS* 2015, Vol. 26(2) 81–85.
116. Yang T, Cheng Q, Li D, Wang T, Gou Y, et al. High prevalence of syphilis, HBV and HCV co-infection, and low rate of effective vaccination against hepatitis B in HIV-infected patients in West China hospital. *Journal of Medical Virology* 2018 Jan;90(1):101-108.
117. Bourouache M, Mimouni R, Nejmeddine M, Chadli S, Benmeliani F, et al. The prevalence of syphilis in HIV-seropositive patients: a retrospective study at the regional hospital in Agadir, Morocco. *Pan African Medical Journal*. 2019;33:252.
118. Mesquita-Callegari F, Pinto-Neto L, Jesus-Medeiros C, Binsi-Scopel C, Page K, et al. Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil. *AIDS Behav*. 2014 January ; 18(0 1).
119. Heidary M, Javad M, Miraeidi M, Masjedian F, Khoshnood S. *Mycobacterium avium* infection in patients with human

- immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cellular Physiology*, 2018: 1-8.
120. Vantilcke V, Sobesky M, Cabie´ A, Couppe´ P, Boulard F, Bissuel F. Fever in hospitalized HIV-infected patients in Western French Guiana: first think histoplasmosis. *Int J STD AIDS* 2014; 25:656–661.
121. Adenis A, Valdes A, Cropet C , McCotter O, Derado G, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018 October ; 18(10): 1150–1159.
122. Nacher M. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. The neglected histoplasmosis in Latin America Group. *AIDS* 2016, 30:167–170.
123. Aranda-Audelo M, Rivera-Martínez N, Corzo-León D. Characteristics of Invasive Fungal Infections among HIV Individuals from an Indigenous Origin in Mexico. *J. Fungi* 2018, 4, 109.
124. Caro-Vegas C, Sellers S, Host KM, Seltzer J, Landis J, Fischer WA 2nd, Damania B, Dittmer DP. Runaway Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus replication correlates with systemic IL-10 levels. *Virology*. 2020 Jan 2;539:18-25.
125. French MA, Cozzi-Lepri A, Arduino RC, Johnson M, Achhra AC, Landay A; INSIGHT SMART Study Group. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial. *AIDS*. 2015 Apr 24;29(7):847-51.
126. Fuster D, Cheng DM, Quinn EK, Armah KA, Saitz R, Freiberg MS, Samet JH, Tsui JI. Inflammatory cytokines and mortality in a cohort of HIV-infected adults with alcohol problems. *AIDS*. 2014 Apr 24;28(7):1059-64.
127. Hsu DC, Ma YF, Hur S, Li D, Rupert A, Scherzer R, Kalapus SC, Deeks S, Sereti I, Hsue PY. Plasma IL-6 levels are independently

associated with atherosclerosis and mortality in HIV-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016 Aug 24;30(13):2065-74.

128. Manabe YC, Andrade BB, Gupte N, Leong S, Kintali M, Matoga M, Riviere C, Sameneka W, Lama JR, Naidoo K, Zhao Y, Johnson WE, Ellner JJ, Hosseinipour MC, Bisson GP, Salgame P, Gupta A; ACTG A5274 REMEMBER and NWCS 408 Study Team. A Parsimonious Host Inflammatory Biomarker Signature Predicts Incident TB and Mortality in Advanced HIV. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 25:ciz1147.
129. Saylor D, Kumar A, Nakigozi G, Anok A, Batte J, Kisakye A, Mayanja R, Nakasujja N, Robertson KR, Gray RH, Wawer MJ, Pardo CA, Sacktor N. Interleukin-6 is associated with mortality and neuropsychiatric outcomes in antiretroviral-naïve adults in Rakai, Uganda. *J Neurovirol*. 2019 Dec;25(6):735-740.
130. Schutz C, Barr D, Andrade BB, Shey M, Ward A, Janssen S, Burton R, Wilkinson KA, Sossen B, Fukutani KF, Nicol M, Maartens G, Wilkinson RJ, Meintjes G. Clinical, microbiologic, and immunologic determinants of mortality in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2019 Jul 5;16(7):e1002840.
131. Sun J, Su J, Xie Y, Yin MT, Huang Y, Xu L, Zhou Q, Zhu B. Plasma IL-6/IL-10 Ratio and IL-8, LDH, and HBDH Level Predict the Severity and the Risk of Death in AIDS Patients with Pneumocystis Pneumonia. *J Immunol Res*. 2016;2016:1583951.
132. Wada NI, Bream JH, Martínez-Maza O, Macatangay B, Galvin SR, Margolick JB, Jacobson LP. Inflammatory Biomarkers and Mortality Risk Among HIV-Suppressed Men: A Multisite Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):984-990.
133. Chalya PL, Mbunda F, Rambau PF, Jaka H, Masalu N, Mirambo M, Mushi MF, Kalluvya SE. Kaposi's sarcoma: a 10-year experience with

- 248 patients at a single tertiary care hospital in Tanzania. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 15;8:440.
134. Vally F, Selvaraj WMP, Ngalamika O. Admitted AIDS-associated Kaposi sarcoma patients: Indications for admission and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 25;99(39):e22415.
135. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K; CASCADE Collaboration. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jun 2;102(11):784-92.
136. Fiorelli V, Gendelman R, Sirianni MC, Chang HK, Colombini S, Markham PD, Monini P, Sonnabend J, Pintus A, Gallo RC, Ensoli B. gamma-Interferon produced by CD8+ T cells infiltrating Kaposi's sarcoma induces spindle cells with angiogenic phenotype and synergy with human immunodeficiency virus-1 Tat protein: an immune response to human herpesvirus-8 infection? *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):956-67.
137. Schmader K. Herpes Zoster. *Clin Geriatr Med*. 2016 Aug;32(3):539-53.

## **XIV.ANEXOS**

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACIÓN	
1.Nombre:	2.Edad:
3.Fecha de nacimiento:	4.Expediente
5. Lugar de origen:	6. Escolaridad: 1. Primaria 2. Secundaria 3. Preparatoria 4. Universidad 5. Carrera técnica 6. Analfabeta
7.Ocupación:	8. Estado civil: 0. Soltero 1. Casado 2. Otro
Realizado por:	Fecha de llenado:

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS	
9. Tabaquismo: 0. No 1. Si	10. Alcoholismo: 0. No 1. Si
11. Uso de drogas en el último año: 0. No 1. Si	12. Preferencia sexual 1. HSH 2. Bisexual 3. Heterosexual 4. Otro 13. Número de parejas sexuales: _____
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS Y PADECIMIENTO ACTUAL	
Co-morbilidades: 14. DM2: 0. No 1. Si 15. HAS: 0. No 1. Si 16. Dislipidemia: 0. No 1. Si 17. Cardiopatías: 0. No 1. Si 18. Enfermedades neurológicas: 0. No 1. Si 19. Trastornos psiquiátricos : 0. No 1. Si 20. Otra:	21. Uso de medicamentos: 0. No 1. Si Especificar cuáles: _____ _____ _____
22. Fecha de diagnóstico de VIH: _____ 23. Motivo por el que se realizó la prueba 1. Escrutinio 2. Lesiones de SK 3. Síndrome de desgaste 4. Otro: Fecha de inicio de TARA: _____	Datos clínicos actuales : 24. Fiebre 0. No 1. Si 25. Pérdida de peso 0. No 1. Si 26. Diarrea 0. No 1. Si 27. Síntomas respiratorios 0. No 1. Si 28. Lesiones cutáneas 0. No 1. Si 29. Retinopatía 0. No 1. Si 30. Síntomas neurológicos 0. No 1. Si

<b>CO-INFECCIONES</b>	
31. Tuberculosis 0. No 1. Si 32. MAC 0. No 1. Si 33. Histoplasmosis 0. No 1. Si 34. Sífilis latente 0. No 1. Si 35. Neurosífilis 0. No 1. Si 36. Parasitosis intestinal 0. No 1. Si	37. H. pylori 0. No 1. Si 38. EBV 0. No 1. Si 39. Neumonía bacteriana 0. No 1. Si 40. Neumonía por PCJ 0. No 1. Si 41. Otra: _____
42. Fecha de inicio de tratamiento de co-infección _____ 43. Fecha de fin de tratamiento de la co-infección	44. Tratamiento(s) administrado (s)

<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO</b>				
Estudios	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12
<b>CV</b>				
<b>CD4 total</b>				
<b>CD4%</b>				
<b>CD8 total</b>				
<b>CD8%</b>				
<b>Hb</b>				
<b>Plt</b>				
<b>Leu</b>				
<b>Neu abs</b>				
<b>Lin abs</b>				
<b>Glu</b>				
<b>BUN</b>				
<b>Cr</b>				
<b>ALB</b>				
<b>NA</b>				
<b>DD</b>				

<b>PCR</b>				
<b>IL-6</b>				
<b>IL-10</b>				
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>				
<b>EBV</b>				
<b>CMV</b>				
<b>VHH-8</b>				

<b>EVOLUCIÓN</b>			
<b>4 SEMANAS</b>	<b>8 SEMANAS</b>	<b>12 SEMANAS</b>	<b>24 SEMANAS</b>
Estado actual 1. VIVO 2. MUERTO 3. DESCONOCIDO			
Estado de la coinfección 1. Curada 2. En tx 3. Sin tx 4. Falla al tx	Estado de la coinfección 1. Curada 2. En tx 3. Sin tx 4. Falla al tx	Estado de la coinfección 1. Curada 2. En tx 3. Sin tx 4. Falla al tx	Estado de la coinfección 1. Curada 2. En tx 3. Sin tx 4. Falla al tx
SIRI-SK 0. NO 1. SI # de episodios: _____		¿Requirió hospitalización? 0. NO 1. SI # días: _____	
Quimioterapia 0. NO 1. SI # de Ciclos _____		¿Requirió estancia en UTI? 0. NO 1. SI # días: _____	

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### Participantes del grupo 1 (con infección por VIH y sarcoma de Kaposi diseminado)

**Estudio:** Comparación de niveles séricos de citocinas en una cohorte de pacientes con infección por VIH y Sarcoma de Kaposi diseminado con y sin co-infecciones, pacientes con infección por VIH sin eventos definitorios de SIDA ni co-infecciones y adultos sanos.

**Institución:** INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

**Domicilio** Av. San. Fernando No. 22 Tlalpan, México D.F., México. Tel. 56280400 Ext. 12120

**Investigador principal:** Dra. Patricia Volkow

**Co-investigadora:** Dra. Beda Daniela Islas Muñoz

\*\*\*\*\*

*Le invitamos a participar en un estudio de investigación clínica. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Nadie puede obligarlo a participar. Si usted decide no participar, el médico no se molestará con usted ni cambiará su atención. Antes de decidir si participa o no, por favor lea atentamente esta carta de consentimiento y haga todas las preguntas que necesite para resolver cualquier duda que pueda tener.*

*Una vez que haya comprendido lo que significa este estudio, usted podrá decidir si participa o no. Si accede a participar tendrá que firmar y fechar esta carta de consentimiento informado.*

#### Objetivos del estudio

*El Sarcoma de Kaposi es considerado un tipo de cáncer asociado al SIDA, y está causado por otro virus llamado herpes-virus humano 8 o virus del Sarcoma de Kaposi (HVH-8). La infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) favorece el desarrollo de sarcoma de Kaposi.*

*Ya que la infección por VIH ataca el sistema inmunológico y disminuye las defensas de quien lo padece. Es común encontrar al mismo tiempo que el Sarcoma de Kaposi otras infecciones tales como sífilis, hepatitis*

*viral, tuberculosis, infecciones diseminadas por hongos, entre otras. Hasta ahora no se ha estudiado cuál es el impacto que tienen dichas infecciones en el sistema de defensas ni en la evolución de pacientes con VIH y Sarcoma de Kaposi. Para poder definir adecuadamente cuál es el comportamiento de las defensas mediremos niveles de citocinas (son sustancias que se producen en el cuerpo cuando hay inflamación y participan en la respuesta inmune) en sangre de pacientes con VIH y sarcoma de Kaposi diseminado con y sin infecciones agregadas y los compararemos con niveles de citocinas en hombres con VIH sin Sarcoma de Kaposi ni infecciones agregadas y en un grupo de hombres sanos.*

*Es importante tener muestras de los 3 grupos antes mencionados para poder comparar el comportamiento de las defensas y así definir si las infecciones influyen en la evolución del Sarcoma de Kaposi.*

*El objetivo de este estudio es comparar los niveles de citocinas (células de la respuesta inmune) en sangre en pacientes con infección por VIH y Sarcoma de Kaposi diseminado con y sin infecciones agregadas, pacientes con VIH sin eventos definitorios de SIDA y adultos sanos.*

#### *Procedimientos del estudio*

*Si usted es elegible y acepta participar, firmará y fechará esta carta de consentimiento.*

*Se incluirán 38 pacientes con diagnóstico de VIH y Sarcoma de Kaposi grave según los siguientes criterios: linfedema generalizado (hinchazón de todo o varias partes de su cuerpo, por ejemplo piernas y cara), y/o más de 30 lesiones de Sarcoma de Kaposi en la piel, y/o que exista lesiones de Sarcoma de Kaposi en el tubo digestivo visualizadas por medio de un estudio de endoscopia, o sospecha de afección del pulmón por Sarcoma de Kaposi por estudio de tomografía computarizada o/y algún estudio de medicina nuclear como PET cuando se sospeche que estén afectados sus ganglios por esta enfermedad o gammagrama con Galio cuando se sospeche que el pulmón está afectado.*

*También se incluirán 38 pacientes con infección reciente por VIH que no hayan iniciado previamente tratamiento contra el virus y que no tengan ninguna infección agregada (sífilis, hepatitis B ni C). Y también se incluirá un grupo de 38 hombres sanos sin VIH ni otras infecciones para poder comparar los resultados.*

*Su médico le hará una historia clínica y revisión física completa y se le solicitarán una serie de estudios de laboratorio (sangre y orina) y gabinete (rayos X, tomografía, endoscopia y/o toma de biopsia en caso necesario), es importante señalar que la mayoría de estos estudios se tendrían que realizar aunque decidiera no participar en el estudio con el fin de evaluarlo adecuadamente.*

Se buscará de forma exhaustiva la presencia de otras enfermedades infecciosas como sífilis, tuberculosis, hitoplasmosis, toxoplasmosis, citomegalovirus y hepatitis y para esto se medirá:

- Pruebas de sangre para diagnosticar sífilis. En aquellos pacientes positivos para sífilis se deberá realizar una punción lumbar (punción con aguja en la región lumbar) para extraer líquido céfalorraquídeo (líquido que circula en el sistema nervioso) y descartar sífilis en sistema nervioso.
- Perfil de hepatitis viral B y C (sangre).
- Valoración por oftalmología basal y seguimiento de acuerdo al criterio del oftalmólogo.
- En caso de presentar lesiones pulmonares se realizará broncoscopia, lavado bronquioalveolar (este estudio consiste en introducir un tubo flexible delgado que permite visualizar la parte interior del pulmonar e inyectar agua, que después se recupera para mandar estudiar) y toma de biopsia pulmonar a criterio del investigador.

Para la medición de niveles de citocinas se tomarán 3 tubos de sangre de 5 ml cada uno. Las principales molestias que puede presentar son dolor en el sitio de punción y equimosis (moretones) si la punción de la vena fuera traumática. Así mismo solicitamos su autorización para reservar parte de esta muestra de sangre y ser utilizada en caso de que se requiera realizar alguna medición adicional a futuro. Esta muestra de sangre se utilizará exclusivamente para analizar su contenido de citocinas, no se utilizará para otros fines y mucho menos se generarán líneas celulares a partir de esta muestra (reproducir sus células artificialmente).

La identificación de alguna enfermedad oportunista recibirá el tratamiento adecuado estipulado por las guías de manejo.

A todos los pacientes con infección por VIH se medirán en forma basal (el día que se inicia el estudio) y en la semana 12 marcadores de inflamación relacionados con la respuesta de citocinas. A los individuos sanos solo se les tomará una sola muestra de sangre inicial.

Para obtener las muestras, se le puncionará una vena del brazo, como se hace habitualmente.

Los resultados de todas estas pruebas pueden demorarse algunos días, pero usted será informado de todos ellos conforme se cuente con los resultados.

#### *Beneficios de la participación*

Los procedimientos a realizar en este estudio son los mismos que se le realizarían si usted no participara en el estudio. Sin embargo, con su participación, usted puede ayudar a que aumente el conocimiento médico, lo

*que podría ayudar en el futuro a otras pacientes que padecen la misma enfermedad. Además, las mediciones de citocinas se realizarán sin costo para usted.*

#### **Compensación y costos**

*No se le pagará nada por su participación en el estudio. En caso de producirse algún problema en su salud derivado de su participación en el estudio, usted recibirá atención médica sin costo para usted en el INCan.*

#### **Confidencialidad**

*Su participación en este estudio quedará anotada en su expediente médico, pero no será divulgada. Los investigadores, los miembros del comité de ética que aprobó el estudio, y representantes de autoridades sanitarias podrán tener acceso a su expediente médico con fines de verificación. Si se publican los resultados del estudio será en una revista científica y no será usted identificado personalmente.*

#### **Personas de contacto**

*Si tiene usted dudas acerca de este estudio, o si cree que ha resultado lesionada a consecuencia del mismo, por favor póngase en contacto con la Dra. Patricia Volkow 554747-1020 ext. 12110 y 12120.*

*Si tiene usted preguntas acerca de sus derechos como participante en una investigación, por favor póngase en contacto Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández Presidenta del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología o el Dr. Noel Castañeda Soto Secretario del comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, al 56280400 extensión 37015, en relación a algún aspecto técnico del estudio que se le realizará contactar a la Dra. Patricia Volkow 47471020 extensión 12110 o el celular 5560989351.*

#### **CONSENTIMIENTO**

*He leído y entendido la información anterior acerca de este estudio. He podido hacer preguntas, mismas que han sido contestadas a mi satisfacción. Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo negarme a participar o abandonar el estudio en cualquier momento, sin perjuicio para mí o para mis derechos de atención sanitaria. Acepto libremente participar en el estudio y autorizo que el remanente de mi plasma y células sea utilizado para futuras investigaciones. Recibiré una copia firmada de esta carta de consentimiento informado.*

\_\_\_\_\_  
*Nombre de la participante*                      *Firma*                      *Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Nombre de quien obtuvo el consentimiento*                      *Firma*                      *Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Nombre testigo 1*                      *Firma*                      *Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Dirección*                      *Teléfono*

*Relación con la participante:*

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Nombre testigo 2*                      *Firma*                      *Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Dirección*                      *Teléfono*

*Relación con la participante:*