



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**IMPACTO EN LA SOBREVIDA CON EL USO DE
VALGANCICLOVIR EN PACIENTES CON VIH Y SARCOMA
DE KAPOSI DISEMINADO EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL EN MÉXICO. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (INFECTOLOGÍA)**

P R E S E N T A

DR. RENZO ALBERTO PÉREZ DÓRAME

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DRA. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ





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.

AUTORIZACIONES



DRA. PATRICA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Infectología
Instituto Nacional de Cancerología

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M



DRA. PATRICA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ

Directora de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	5
II.	INTRODUCCION.....	6
III.	MARCO TEÓRICO.....	7
	Ciclo de vida viral.....	7
	Fase de latencia.....	7
	Fase lítica	8
	VHH-8 y el sistema inmune.....	9
	Inicio de una respuesta inmune antiviral	10
	Evasión de la respuesta inmune	10
	Síntomas, diagnóstico y estadificación del Sarcoma de Kaposi	11
	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a Sarcoma de Kaposi	12
	Tratamiento del Sarcoma de Kaposi asociado a VIH (SK-VIH)	14
	Papel del valganciclovir en la patogenia del SK	15
IV.	PLANTEAMIENTO	17
V.	OBJETIVOS.....	18
	Primario	18
	Secundarios.....	18
	Hipótesis.....	18
VI.	METODOLOGIA.....	19
	Diseño	19
	Población de estudio.....	19
	Período de estudio.....	19
	Tamaño de la muestra	19
	Criterios de inclusión.....	19

Criterios de exclusión.....	20
Análisis Estadístico	20
Consideraciones éticas.....	20
Variables.....	21
VII. RESULTADOS.....	24
VIII. DISCUSIÓN	28
IX. CONCLUSIONES.....	31
TABLAS Y FIGURAS.....	32
Tabla 1: Características basales de la población	32
Tabla 2: Co-infecciones e infecciones oportunistas.....	33
Tabla 3: Trastornos linfoproliferativos	34
Tabla 4: Tratamientos	35
Tabla 5: Pacientes tratados antes y después de octubre de 2015	36
Tabla 6: Causas de muerte.....	37
Tabla 7: Características de los pacientes que murieron (n=62).....	38
Tabla 8: Análisis univariado	39
Tabla 9: Análisis multivariado.....	41
Figura 1: Flujograma del estudio.....	42
Figura 2: Trastornos linfoproliferativos	43
Figura 3: Causas de muerte.....	44
Figura 4: Curvas de sobrevida	45
X. REFERENCIAS	46

I. RESUMEN

Introducción: El Sarcoma de Kaposi (SK) asociado al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se presenta principalmente en personas que viven con VIH (PVVIH) con enfermedad avanzada. Su prevalencia ha disminuido con los esquemas de tratamiento antirretroviral (TARV) actuales. Sin embargo, continúa siendo una causa de alta morbilidad y mortalidad en países en vías desarrollo y en poblaciones con falta de acceso a diagnóstico y tratamiento oportunos. El SK diseminado (SKD) se define como el involucro del SK en dos o más sitios anatómicos. El virus herpes humano 8 (VHH-8) es un oncovirus involucrado en múltiples procesos proliferativos en PVVIH infectadas por éste, incluyendo el SK. El Valganciclovir (VAL) es un profármaco oral del ganciclovir, antiviral aprobado para el tratamiento de infecciones por Citomegalovirus (CMV). En modelos *in-vitro* y en modelos animales se ha observado que el ganciclovir inhibe la proliferación del VHH-8. Investigamos si el uso de VAL se asocia a una disminución de la mortalidad de pacientes con SKD-VIH.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo de casos y controles. Se obtuvieron datos de pacientes tratados en la Clínica de VIH-SIDA del Instituto Nacional de Cancerología del 2014 al 2021. Se analizaron las características clínicas y laboratoriales basales de la población, tratamiento con ARV y quimioterapias para SKD, infecciones oportunistas (IO), neoplasias asociadas a VIH. Se dividió la población en pacientes que recibieron VAL y pacientes que no recibieron VAL y se comparó su mortalidad por cualquier causa a 48 semanas de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 275 pacientes. Noventa y cinco pacientes recibieron VAL y 180 pacientes no recibieron VAL. El 97.8% eran hombres con una mediana de edad de 31 años. En cuanto a sus características basales, la mediana de carga viral (CV) de VIH inicial fue de 142,923 (rango 197-1,386,655) copias/mL, la mediana de conteo de CD4+ basales fue 92.5 (rango 8-490) células/mL, la relación CD4/CD8+ fue de 0.1. (rango 0.1-0.5). Presentaban una mediana de 1 (rango 0-4) IO. El esquema de TARV más utilizado fue Emtricitabina/ Tenofovir/ Efavirenz en 31.5%, el esquema de quimioterapia más frecuente fue Bleomicina con Vincristina en 89.9%.

Conclusiones: El uso de VAL en pacientes con SKD-VIH se asocia a una disminución en la mortalidad por cualquier causa. Se requieren más estudios para corroborar estos resultados.

II. INTRODUCCION

El SK-VIH se presenta principalmente en PVVIH con enfermedad avanzada. Su prevalencia ha disminuido con los esquemas de TARV actuales. Sin embargo, continúa siendo una causa de alta morbilidad y mortalidad en países en vías desarrollo y en poblaciones con falta de acceso a diagnóstico y tratamiento oportunos. El SK diseminado (SKD) se define como el involucro del SK en dos o más sitios anatómicos. El VHH-8 es un oncovirus involucrado en múltiples procesos proliferativos en PVVIH infectadas por éste, incluyendo el SK. El VAL es un profármaco oral del ganciclovir, antiviral aprobado para el tratamiento de infecciones por Citomegalovirus (CMV). En modelos *in-vitro* y en modelos animales se ha observado que el ganciclovir inhibe la proliferación del VHH-8. (1) En varios estudios observacionales se ha reportado que VAL disminuye la carga viral de VHH-8, (2) disminuye la progresión de las lesiones de SK-VIH (3) y promueve la remisión de pacientes con Enfermedad Multicéntrica de Castleman (EMC), (4) una entidad asociada también a la infección por VHH-8.

Actualmente el tratamiento del SKD-VIH se basa en TARV y quimioterapia sistémica con distintos tipos de esquemas. Es importante encontrar nuevas opciones de tratamiento para esta entidad que eviten el riesgo de los eventos adversos de las quimioterapias y la complejidad de infraestructura necesaria para su aplicación. El VAL es una opción atractiva para este escenario. En este trabajo estudiamos el impacto del uso de VAL en la mortalidad por cualquier causa de pacientes con SKD-VIH.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles en un solo centro. El Instituto Nacional de Cancerología es un hospital de referencia nacional de tercer nivel donde se encuentra la Clínica de Cáncer y SIDA, lugar para el tratamiento de este tipo de pacientes. Se obtuvieron de manera retrospectiva los datos de pacientes con diagnóstico de SKD-VIH de enero de 2014 a diciembre de 2021. Se dividieron los pacientes en dos grupos: un grupo control que recibió VAL y un grupo control que no recibió VAL. Se describieron las características clínicas basales, incluyendo los eventos definatorios de SIDA y los TARV utilizados, las infecciones oportunistas, neoplasias asociadas a VIH, causas de muerte y eventos de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) Sarcoma de Kaposi. Se compararon estas variables y la mortalidad de ambos grupos y se buscaron las variables asociadas a mortalidad y se analizó la sobrevida de estos grupos a 48 semanas de seguimiento.

III. MARCO TEÓRICO

Ciclo de vida viral

EL VHH-8 puede infectar distintos tipos de células, incluyendo las células endoteliales y epiteliales, linfocitos B, células dendríticas, monocitos y fibroblastos. (5) Para lograr entrar a las células endoteliales, el VHH-8 se une a varios receptores en la superficie celular, como integrinas (incluyendo $\alpha 3\beta 1$, $\alpha V\beta 5$ y $\alpha V\beta 3$), el transportador xCT cistina-guanina, heparán sulfato y el receptor de proteína tirosina-cinasa EPHA2. Esta unión induce una cascada de señalización para producir cambios celulares que permiten la entrada del virus a la celular y circular en el espacio citoplasmático. (6,7) Ya que las lesiones por SK expresan marcadores endoteliales, se considera que las células endoteliales son las células infectadas por VHH-8 en los tumores de SK. Los trastornos linfoproliferativos asociados a VHH-8 conocidos como linfoma primario de cavidades (LPC) y la EMC involucra la infección de células B por el VHH-8. El VHH-8 es un ADN virus conformado por una cápside icosaédrica, un tegumento (el espacio entre las envolturas y la nucleocápside que contiene las proteínas y el ARN) y una envoltura. (8) Las glicoproteínas en la envoltura viral interactúan con receptores de entrada celulares específicos. (7) La entrada viral resulta en la liberación de la cápside del virión dentro del citoplasma, seguido de la desenvoltura y liberación del genoma del VHH-8 dentro del núcleo. En el núcleo, el genoma se circulariza, manteniéndose como un episoma. Después el virus entra en una fase de latencia (su ruta predeterminada) o se somete a episodios esporádicos de reactivación lítica durante el ciclo vida del virus. (5)

Fase de latencia

Al igual que otros herpes virus, la infección por VHH-8 es de por vida porque el virus puede establecer latencia en los linfocitos B y células endoteliales humanas. En estudios celulares, durante el estado de latencia el virus expresa locus de latencia que incluyen el marco abierto de lectura (ORF, por sus siglas en inglés)⁷¹ (codifica la proteína viral inhibitoria FLICE [vFLIP]), ORF72 (codifica vCiclina), ORF73 (codifica proteínas nucleares asociadas a latencia [LANA]), ORFK12 (codifica proteínas de señalización llamadas kaposinas) y varios microARNs (miARN). (9,10) Algunos otros genes como K15 y K1 (que codifican proteínas transmembrana), así como la interleucina 6 viral (vIL6) también son expresados a niveles bajos. (11,12) Los genes latentes son expresados en la mayoría de las células infectadas por VHH-8 y se cree que promueven la oncogénesis.

El genoma de VHH-8 latente forma un episoma, que es un atado por las LANA del VHH-8 al cromosoma del huésped para que el genoma viral sea replicado con el genoma del huésped durante la división celular normal. (13) Los productos proteínicos de otros genes de latencia promueven la supervivencia de las células infectadas. vFLIP activa cinasa I- κ B 1 (IKC1) que estimula la vía del factor nuclear κ B (FN- κ B) para incrementar la supervivencia celular (7,14,15) Los miARN que son codificados durante la fase de latencia del VHH-8(10,16) ayudan a mantener viva a la célula infectada inhibiendo la apoptosis y manteniendo la latencia viral. (17) Estos miARN son expresados en SK, LPC y ECM. (18,19) Además, el VHH-8 mir-K12-10a posee capacidades de transformación in vitro en células NIH 3T3, contenido en el marco de lectura de la kaposina. (20) Varios miARN del VHH-8 también promueven la reprogramación de las células endoteliales, (21) y miR-K12-3 del VHH-8 induce la migración en invasión de células endoteliales mediante la activación de la proteína cinasa B. (22) Finalmente, miRK9* del VHH-8 promueve la transcripción de la proteína principal de cambio lítico (activador de replicación y transcripción [RTA o ORF50]) para prevenir la reactivación de la latencia. (23)

La expresión de varios genes de latencia del VHH-8 y miARN en los linfocitos B de ratones predispuestos a linfomas e hiperplasia y la producción de proteína de al menos uno de estos genes de latencia, vFLIP promueve la proliferación vascular y un fenotipo inflamatorio cuando se expresa en células endoteliales. (24–26)

Fase lítica

Los estímulos fisiológicos que permiten la reactivación espontánea del VHH-8 no están bien definidos. Sin embargo, es claro que el VHH-8 se somete a reactivación lítica espontánea esporádicamente durante toda la vida del huésped. La fase lítica, durante la cual los genes virales son expresados en orden temporal, permite la replicación del genoma viral y la producción de progenie viral infecciosa. En modelos murinos y cultivos celulares, los genes tempranos inmediatos (TI) inducen señalizaciones que llevan a la expresión de factores proinflamatorios y angiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP). (27–29) En particular, la proteína G viral acoplada a receptor es capaz de inducir lesión vascular en ratones, incluso cuando es expresada en pocas cantidades. (30–32) Sin embargo, la expresión de esta proteína nunca ha sido documentada en SK humano, aunque se cree que la proteína viral K1, es expresada en un subtipo de tumores de SK. (33)

La expresión de genes líticos del VHH-8 ha sido objetivo terapéutico en SK y en ECM. En ECM, la replicación viral lítica puede prevenirse con zidovudina y VAL. Estos inhibidores son prodrogas que son fosforiladas por las cinasas virales ORF21 y ORF36 para producir sus formas activas. (3) El tratamiento combinado con zidovudina y valganciclovir produce una respuesta clínica de >80% en ECM, en la que la replicación viral lítica parece ser consecuente. (3) Sin embargo, la evidencia de que esta intervención es efectiva en pacientes con SK es limitada. En pacientes con SIDA que reciben ganciclovir para tratar retinitis por citomegalovirus el riesgo subsecuente de desarrollar SK se reduce en un 75% comparado con pacientes con retinitis por citomegalovirus no tratados con ganciclovir. (32). Recientemente se demostró en un ensayo clínico aleatorizado abierto de pacientes con SK diseminado asociado a VIH (SKD-VIH) que recibieron tratamiento con VAL iniciado 4 semanas previo al inicio del TARV, y continuado por 48 semanas, redujo significativamente la incidencia de eventos graves de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a SK (2 eventos en grupo VAL contra 12 eventos en grupo control, razón de tasas de incidencia ajustada 0.1, $p = 0.001$), con una tendencia a disminuir la mortalidad pero sin diferencia estadísticamente significativa, excepto en pacientes con compromiso pulmonar del SK, donde se demostró una diferencia significativa en la mortalidad en pacientes del grupo experimental. (34)

VHH-8 y el sistema inmune

Al igual que otros herpes virus, VHH-8 establece un delicado balance entre la activación y supresión de la respuesta inmune para establecer una infección latente que perdure por el resto de la vida del huésped infectado. Las respuestas inmunes celular y celular al VHH-8 son evidentes, reflejadas en la incidencia mucho mayor de infección por VHH-8 en pacientes con inmunodeficiencias que en individuos inmunocompetentes. Un gran número de estudios seroepidemiológicos utilizando ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) ha identificado la presencia de anticuerpos contra varias proteínas virales recombinantes. (35) Entre estas proteínas, las LANA parecen ser las más inmunogénicas y, entre las proteínas líticas, K8.1 ha sido utilizada en la mayoría de los ensayos. Los análisis sistémicos de anticuerpos contra todas las proteínas de VHH-8 han mostrado que ORF38, ORF61, ORF59 y K5 producen respuestas detectables en individuos con enfermedades asociadas a VHH-8. (36) Sin embargo, los anticuerpos contra VHH-8 rara vez son neutralizantes. (37)

Para evaluar las respuestas celulares ante VHH-8 se examinó el proteoma completo de VHH-8 por inmunospot ligado a interferón gamma (un inmunoensayo que mide la frecuencia de las

células secretoras de citocinas a nivel celular individual). Este estudio encontró respuestas variables tanto en células CD4 como en CD8 a una amplia variedad de antígenos virales, lo que indica una pérdida de la inmuno-dominancia compartida entre los individuos. (38)

Inicio de una respuesta inmune antiviral

Tras la entrada o reactivación viral, el huésped monta una respuesta inmune al VHH-8 mediante receptores de inmunidad celular. Los receptores tipo Toll (RTT) son la primera línea de defensa contra varios virus. VHH-8 activa RTT3, RTT4 y RTT9. (39) La activación de estos receptores generalmente lleva a una inducción de interferón tipo I, que es considerada antiviral. Además, la activación del inflamosoma celular induce la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β e IL-18. Sin embargo, a pesar de la activación de múltiples receptores inmunes, el VHH-8 persiste de por vida en el huésped infectado por codificación de proteínas tanto líticas como latentes que inhiben la inmunidad adaptativa e innata del huésped.

Evasión de la respuesta inmune

Los genes líticos K3 y K5 del VHH-8 codifican el modulador de reconocimiento inmune (MRI) 1 y MRI2, respectivamente, que inhiben la presentación de antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I para prevenir que el sistema inmune detecte las células infectadas por VHH-8. (40) MRI1 regula a la baja los cuatro alelos o alotipos del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) (HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-E) y MRI2 regula a la baja HLA-A y HLA-B. (41)

Los homólogos virales de VHH-8 de los factores de regulación de interferón (FRI), FRIs virales (vFRI), son proteínas líticas que inhiben al interferón tipo I. El genoma del VHH-8 codifica cuatro vFRI: vFRI1, vFRI2, vFRI3 y vFRI4. (42) A nivel transcripcional, vFRI1 se une al FRI1 y FRI3 para evitar que transcriban promotores de genes de interferón (43) vFRI2 inhibe la expresión de genes de interferón uniéndose a FRI1 y FRI3 para inhibir la transcripción celular.(44) Finalmente, vFRI3 se une a FRI3 y FRI7 y previene que transcriban los promotores de interferón- α (IFN α)4 e IFN α 6. (45) ORF45 del VHH-8 inhibe la fosforilación de FRI7 (46) y vIL-6 puede ser activado directamente por IFN α para bloquear la inducción del interferón.(47)

El VHH-8 también codifica tres ligandos de quimiocina CC (LCC): vLCC1 (codificado por ORFK6), vLCC2 (codificado por ORFK4) y vLCC3 (codificado por ORFK4.1), (48) los cuales regulan a la

baja la inflamación. El vLCC2 también inhibe la migración de linfocitos T CD8 y promueve la supervivencia de células endoteliales y la replicación viral. (49)

El gen K14 del VHH-8 codifica a la OX2 viral (vOX2), una inmunoglobulina homóloga a la OX2 celular (también conocida como CD200) que se une al receptor CD200R. (50). La vOX2 se fusiona con la fracción cristalizante (Fc) del anticuerpo para suprimir la activación neutrofílica, disminuir la LCC2, la producción de IL-8 y la activación oxidativa de los neutrófilos estimulada por la fagocitosis.(51)

Síntomas, diagnóstico y estadificación del Sarcoma de Kaposi

El SK asociado a VIH no tiene un patrón de localización preferente. La enfermedad puede iniciar en cualquier área de la piel o mucosas oral, genital u ocular. Las manifestaciones típicas son pocas lesiones nodulares o maculares violáceas asintomáticas. La progresión de la enfermedad es muy variable. Los tumores pueden permanecer sin cambios por meses o años o pueden crecer rápidamente en el transcurso de semanas y diseminarse. El crecimiento rápido puede producir dolor, hemorragias, ulceración y necrosis de las lesiones. Las lesiones pueden acompañarse también de linfedema masivo. En cavidad oral, el paladar duro es la región más afectada. Las lesiones pueden comenzar como eritema purpúreo y progresar a placas y nódulos que se ulceren con facilidad. Las lesiones de SK pueden involucrar genitales externos incluyendo el prepucio y glándula. Las lesiones viscerales son poco comunes (en un estudio, 15% de 469 pacientes tenían lesiones viscerales al diagnóstico de SK-VIH)(52), pueden ocurrir más frecuentemente en pulmones y tracto gastrointestinal. Las lesiones pulmonares se presentan por lo general con disnea, tos seca y en ocasiones hemoptisis con o sin fiebre y son potencialmente mortales. En radiografías de tórax, estas lesiones se observan como infiltrados difusos retículo-nodulares con o sin derrame pleural. Las lesiones gastrointestinales generalmente son asintomáticas, pero pueden causar sangrado u obstrucción. Su presencia se confirma generalmente por endoscopia.

Hasta la fecha, la estadificación del SK no está del todo unificada o incorporada al sistema tumor, nódulo, metástasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumour. En cambio, se utiliza la clasificación para estadificación modificada del AIDS Clinical Trials Group (ACTG), que se basa en el tumor, estado inmunológico y enfermedad sistémica (TIS) para el SK-VIH(53) (Tabla 2). No existen sistemas de estadificaciones para el SK endémico o iatrogénico.

Tabla 2: Estadificación modificada del AIDS Clinical Trials Group para SK-VIH.

Estadio de TIS	Riesgo bajo (T0)	Riesgo alto (T1)
Tumor	Confinado a piel y/o nódulos linfáticos o enfermedad oral mínima	Edema asociado a tumor o ulceración, SK oral extenso, SK gastrointestinal o SK en otra víscera no ganglionar
Estado inmunológico	Conteo de CD4 >150 por mm ³	Conteo de CD4 <150 por mm ³
Enfermedad sistémica	Índice de Karnofsky >70	Índice de Karnofsky <70 u otra enfermedad asociada a VIH

Cuando se tiene la sospecha clínica de SK se requiere una toma de biopsia para confirmar el diagnóstico histológico. El diagnóstico visual de las lesiones tiene un valor predictivo positivo de 80% (54) y algunos pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente con SK y ser sometidos a quimioterapia incorrectamente, por lo que es crucial realizar una confirmación histológica. El diagnóstico patológico puede realizarse con una tinción de hematoxilina y eosina para observar las características básicas del SK que incluyen proliferación vascular en la dermis (con formación de espacios en hendidura sin cubierta endotelial), aumento del número de vasos sin recubrimiento endotelial, la presencia de extravasación de sangre con formación de glóbulos hialinos y acumulación de hemosiderina y la presencia de infiltrado inflamatorio. Otro hallazgo típico es la presencia de células fusiformes, caracterizadas por tener un citoplasma y núcleo elongados con hemosiderina e inclusiones hialinas en su interior.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune asociado a Sarcoma de Kaposi

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) resulta de una restauración de la respuesta inmune desregulada tras el inicio, optimización o reinicio del TARV; (55) provocando una respuesta inflamatoria exagerada contra infecciones persistentes o antígenos no infecciosos específicos (56) que condiciona una alta morbilidad y mortalidad. (55) Se han descrito dos patrones de temporalidad del SIRI: 1) SIRI paradójico, en el que se observa empeoramiento o recurrencia de los síntomas de una infección oportunista previamente tratada o proceso neoplásico que se presenta a pesar del haber mostrado una respuesta favorable previa al TARV, y 2) SIRI desenmascarado, cuando uno o más de estos eventos ocurren después del inicio del

TARV. (57–59) Se cree que esta respuesta inmune celular exagerada y desregulada observada en el SIRI puede ser debida a una expansión de células T reguladoras que no se expanden a la misma velocidad de las células efectoras específicas de antígeno. (60)

Hasta la fecha no existe un consenso internacional para la definición del SIRI asociado a SK (SIRI-SK), por lo cual ésta varía dependiendo de los diferentes estudios existentes. En un estudio previo, consideramos SIRI-KS como un empeoramiento abrupto de un SK previo (paradójico) o el desarrollo de SK (desenmascarado) observado dentro de los primeros 6 meses de inicio del TARV, asociado con una reducción de al menos 1 log₁₀ de la carga viral de VIH y/o el aumento de ≥ 50 células/mm³ o \geq dos veces el conteo de células CD4⁺ basal. Además, consideramos una exacerbación del SK al presentarse dos o más de los siguientes criterios: aumento abrupto del número o tamaño de las lesiones del SK, la aparición o exacerbación de linfedema y la aparición o exacerbación de radio-opacidades, sin captación de galio, en la radiografía de tórax posterior al inicio del TARV. (61)

La incidencia de SIRI-SK presenta una variación amplia, entre 2.4 a 39%, dependiendo del tipo de estudio, poblaciones, regiones geográficas y tipo de SIRI estudiado (paradójico o desenmascarado). (62) Es importante considerar que el SK puede progresar a pesar del inicio de TARV y este fenómeno puede ser clasificado erróneamente como SIRI-SK. (63)

El momento de presentación del SIRI-SK es variable, puede ser desde algunos días hasta seis meses después de iniciar TARV. El mayor riesgo se presenta durante los primeros dos meses. (64,65) Su gravedad varía dependiendo de la presentación clínica y de la localización de las lesiones. El SIRI-SK paradójico se presenta como inflamación, crecimiento o aumento del número de lesiones de SK existentes, acompañado de aumento del dolor y del edema periférico. (66) En sus formas diseminadas puede involucrar principalmente nódulos linfáticos, pulmones y tracto gastrointestinal, aunque cualquier órgano puede verse afectado. El involucro gastrointestinal puede provocar complicaciones importantes como perforación de vísceras, sangrado u obstrucción. (67) Las manifestaciones pulmonares incluyen tos, disnea, hemoptisis, adenopatías y derrame pleural. La presencia de lesiones en cualquier altura del tracto endobronquial puede condicionar obstrucción de la vía aérea potencialmente mortal. (68) El SIRI-SK se asocia a una alta morbilidad y mortalidad en pacientes con involucro visceral, incluyendo la persistencia de lesiones mucocutáneas, linfedema y muerte. (64,69) El involucro visceral con mayor mortalidad es pulmón, con una mortalidad entre 19 a 35%. (64,68,69)

El manejo del SIRI-SK se basa en quimioterapia sistémica en conjunto con el TARV. (70) No está indicado suspender el TARV (71,72) A diferencia del SIRI por infecciones oportunistas, el uso de esteroides está contraindicado ya que se asocian con exacerbaciones del SK que pueden ser mortales (68,73)

Tratamiento del Sarcoma de Kaposi asociado a VIH

El manejo del SK-VIH se define según el estadio clínico. Los pacientes con estadio clínico T0 deben comenzar con TARV. En un estudio observacional de 303 pacientes con SK-VIH en estadio T0, el 95% presentó una sobrevida a 5 años y 80% presentó respuesta clínica (reducción de las lesiones $\geq 50\%$ en tamaño y/o número de lesiones) solo con TARV.(52)

El manejo del SK-VIH de riesgo alto (T1) o avanzado se basa en quimioterapias citotóxicas. La doxorubicina liposomal se considera el tratamiento de primera línea en países con recursos altos por su respuesta favorable en varios ensayos clínicos (74,75) y su esquema de administración menos frecuente en comparación con otras antraciclinas liposomales. Poco más del 80% de los pacientes con SK-VIH avanzado presentan respuesta completa o parcial a las 8 semanas de seguimiento al ser tratados con doxorubicina liposomal simultáneamente con TARV. (74) Sin embargo, se ha reportado que una minoría de pacientes bajo esta combinación de tratamiento pueden persistir o recaer poco tiempo después de completar la quimioterapia a pesar de alcanzar cargas virales de VIH indetectables y conteos de células CD4 adecuados. (76)

El paclitaxel es otra opción de quimioterapia sistémica para el tratamiento del SK-VIH avanzado. Varios ensayos clínicos fase II estudiaron la eficacia de Paclitaxel en este grupo de pacientes, incluyendo pacientes con SK refractario a antraciclinas. En uno de estos ensayos, 56 pacientes con SK-VIH avanzado (31 de ellos con SK-VIH refractario a antraciclinas) recibieron Paclitaxel a una dosis de 100 mg/m² cada 2 semanas hasta la remisión completa o alcanzar toxicidad inaceptable. El 59% de los pacientes presentaron respuesta completa o parcial. (77)

En un ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficacia y toxicidad de paclitaxel con doxorubicina liposomal en pacientes con SK-VIH quienes recibían TARV se observaron tasas de respuesta (56% vs 46%, respectivamente, $p= 0.49$), sobrevida libre de progresión (17.5 vs 12.2 meses, $p= 0.66$) y sobrevida a dos años (79% vs 78%, $p = 0.75$) similares, pero una mayor toxicidad con paclitaxel (84% vs 66%, $p = 0.077$) incluyendo neutropenia, alopecia y neuropatía sensitiva.(78) En otro ensayo clínico de no inferioridad reciente se comparó paclitaxel con

bleomicina en combinación con vincristina y etopósido (todos los esquemas en combinación con TARV) de SK-VIH avanzado. Se observó que paclitxel fue superior a etopósido y bleomicina en combinación con vincristina con tasas de efectos adversos similares en todos los brazos de tratamiento. (79)

Estos resultados favorecen a doxorubicina liposomal como primera línea en el tratamiento de SK-VIH avanzado. Sin embargo, paclitxel sigue siendo una opción adecuada en lugares con menos recursos debido a su menor costo en comparación a doxorubicina liposomal y en pacientes refractarios al tratamiento con ésta.

Otras opciones de quimioterapia estudiadas incluyen etopósido, (80) gemcitabina, (81) y pomalidomida. (82)

Se han estudiado nuevas opciones de tratamiento distintas a la quimioterapia. Aunque algunos de estos agentes han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos, ninguno ha sido aprobado aún para su uso clínico. El imatinib es un inhibidor del receptor transmembrana mediado por tirosina cinasa, lo que impide la activación del factor de crecimiento derivado de plaquetas y los receptores c-kit que son importantes para el crecimiento de las lesiones de SK. En un ensayo multicéntrico fase II, 30 pacientes fueron tratados con imatinib por 12 meses. Diez (33.3%) pacientes alcanzaron respuesta parcial y seis (20%) alcanzaron enfermedad estable. (83) Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular, el cual contribuye a la patogénesis del SK. En un estudio fase II, 17 pacientes con SK-VIH (13 con enfermedad avanzada) que recibieron TARV por al menos 6 meses fueron tratados con bevacizumab durante una mediana de 10 ciclos. Tres (19%) presentaron respuesta completa, dos (12%) respuesta parcial y nueve (56%) mantuvieron enfermedad estable, para una tasa de respuesta global de 31%. (84)

Papel del valganciclovir en la patogenia del SK

El estudio de terapias antivirales para VHH-8 ha sido atrasado por la falta de sistemas in vitro para modelar la replicación viral del VHH-8, ya que el virus no mantiene su replicación lítica en cultivos celulares, lo que limita el uso de pruebas de susceptibilidad antiviral que dependen del efecto citopático y no existen modelos animales establecidos para VHH-8.

La susceptibilidad in vitro de VHH-8 para fármacos antivirales se apoya de dos hallazgos. Primero, VAL es fosforilado en presencia de la cinasa de timidina del VHH-8 en el ORF21 y la

fosfotransferasa en el ORF36. (1) Segundo, ganciclovir, cidofovir y foscarnet inhiben la producción de VHH-8 de las células infectadas en fase latente hasta su estimulación, que es cuando otros antivirales como aciclovir han demostrado poca o nula actividad contra VHH-8. (85–87) Estos estudios preclínicos ofrecen una base sólida para la actividad antiviral de VAL contra VHH-8.

Existe evidencia clínica del efecto de VAL en patologías asociadas al VHH-8. El tratamiento con ganciclovir reduce los signos y síntomas de la ECM en paralelo a la reducción de la carga viral de VHH-8 en plasma. (4) En PVVIH que recibieron ganciclovir como tratamiento para retinitis por citomegalovirus (CMV) se observó una reducción de nuevas lesiones de SK desde 40%(88) hasta 75%.(32) Estos estudios sugieren que la inhibición de la replicación viral del VHH-8 puede estar asociada a un beneficio clínico. Además, es posible que la replicación viral de VHH-8 sea activada por CMV, (89) por lo que no es claro si el efecto de ganciclovir y VAL en el SK observado en ensayos clínicos sea un resultado directo de la actividad antiviral contra el VHH-8 o un resultado indirecto de ganciclovir en la supresión de la replicación del CMV. En un ensayo clínico aleatorizado que probó VAL contra placebo se observó una reducción significativa de la frecuencia y cantidad de replicación del VHH-8 en 26 hombres infectados con VHH-8. (90) Recientemente se demostró en un ensayo clínico aleatorizado abierto de pacientes con SKD-VIH que recibieron tratamiento con VAL iniciado 4 semanas previo al inicio del TARV, y continuado por 48 semanas, redujo significativamente la incidencia de eventos graves de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a SK (2 eventos en grupo VAL contra 12 eventos en grupo control, razón de tasas de incidencia ajustada 0.1, $p = 0.001$), con una tendencia a disminuir la mortalidad pero sin diferencia estadísticamente significativa, excepto en pacientes con compromiso pulmonar del SK, donde se demostró una diferencia significativa en la mortalidad en pacientes del grupo experimental. (34)

IV. PLANTEAMIENTO

El grupo de casos serán pacientes con SKD-VIH que recibieron VAL por cualquier indicación. por cualquier causa durante el período de seguimiento. El grupo control serán pacientes con SKD-VIH que no recibieron VAL.

El objetivo primario será conocer el impacto de haber recibido VAL en la supervivencia de pacientes con SKD comparado con los que no lo recibieron.

Se describirán también las características clínicas de los pacientes, el número y tipo de infecciones, la coexistencia de otros eventos definitorios de SIDA y la presencia de procesos linfoproliferativos, la gravedad de SIRS en esta población de pacientes, así como las diferencias en el abordaje diagnóstico de los pacientes vistos a la Clínica de Cáncer y SIDA del INCan.

V. OBJETIVOS

Primario

Conocer el impacto del uso de VAL en la mortalidad atribuible en pacientes con SKD-VIH.

Secundarios

- Describir las características de los pacientes con SKD-VIH atendidos en el INCan de 2014 al 2022.
- Identificar la frecuencia del uso y el tiempo de administración de VAL en pacientes con SKD-VIH.
- Reportar las coinfecciones y otros eventos definatorios de SIDA encontradas en los pacientes con SKD-VIH.
- Reportar la incidencia de SIRI grave y no grave en ambos grupos de pacientes.
- Reportar la mortalidad atribuible a SIRI grave en ambos grupos.
- Describir las diferencias en el protocolo de estudio diagnóstico de los pacientes con SKD-VIH entre dos períodos de tiempo (antes y después de octubre de 2015).

Hipótesis

H0: La mortalidad de los pacientes con SKD-VIH que recibieron Valganciclovir es igual a la de los pacientes que no lo recibieron.

H1: La mortalidad de los pacientes con SKD-VIH que recibieron Valganciclovir es menor a la de los pacientes que no lo recibieron.

VI. METODOLOGIA

Diseño

Estudio de investigación clínica, observacional, retrospectivo, de casos y controles.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de SKD-VIH que ingresaron a la Clínica de Cáncer y SIDA del INCan de enero de 2014 a diciembre del 2021.

Período de estudio

Enero 2014 a diciembre del 2021

Tamaño de la muestra

Dada la naturaleza del estudio retrospectivo. La obtención de los casos y controles fue por conveniencia de todos los casos subsecuentes de nuestro universo de estudio.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Cuenten con reporte histopatológico de SK de cualquier tipo de biopsia
- Tener un seguimiento mínimo de tres consultas y/o hospitalización de al menos 2 semanas
- Diagnóstico de SKD-VIH (definido como involucro pulmonar y/o ≥ 30 lesiones cutáneas y/o involucro linfadenopático y/o linfedema y/o gastrointestinal)
- Cuenten con datos de seguimiento
- Cuenten con expediente clínico completo

Criterios de exclusión

- Expediente incompleto

Análisis Estadístico

Se obtuvieron datos del expediente electrónico de todos los pacientes, se recabaron y capturaron los datos en una base con las variables descritas más adelante.

Para la descripción de los datos se utilizaron frecuencia y proporciones para las variables cualitativas, para las variables cuantitativas se utilizaron media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo con la distribución de las variables utilizando una prueba de Shapiro Wilk. Se utilizó T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y se utilizó la prueba X² o la prueba exacta de Fischer para comparar variables cualitativas.

Para el análisis univariado se buscaron las variables asociadas con muerte mediante una prueba de regresión logística.

Para determinar la relación entre las características clínicas y los desenlaces de interés se realizó una regresión logística multivariada y se calculó la razón momios (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%). El valor de p se estableció como significativo a un 5% a dos colas.

Para el análisis de sobrevida a 48 semanas se realizó un análisis de Cox y se construyeron curvas de Kaplan-Meier.

Consideraciones éticas

Es un estudio retrospectivo que no cuenta con consentimiento, pero se guardó la confidencialidad de cada paciente.

Variables

Variable	Medición	Definición
Edad	En años	Edad cumplida en años al momento de la captura
Sexo	1: Hombre 0: Mujer	En base a la identificación del paciente
CD4 inicial	Número	Primer conteo de CD4+ en el expediente clínico, en células/mcL
CD8 inicial	Número	Primer conteo de CD8+ en el expediente clínico, en células/mcL
Carga viral de VIH inicial	Número	Primera carga viral de VIH en el expediente clínico, en copias/mcL
Carga viral VHH-8		Primer carga viral de VHH-8 en el expediente clínico, en copias/mcL
Sodio	Número	Primera medición de Sodio sérico en el expediente clínico, en mEq/L
Albúmina	Número	Primera medición de albúmina sérica en el expediente clínico, en g/dL
Creatinina	Número	Primera medición de creatinina sérica en el expediente clínico, $\mu\text{mol/L}$
Aspartato transaminasa	Número	Primera medición de Aspartato transaminasa sérica en el expediente clínico, U/L
Alanina transaminasa	Número	Primera medición de Alanina transaminasa sérica en el expediente clínico, U/L
Proteína C Reactiva	Número	Primera medición de Alanina transaminasa sérica en el expediente clínico, mg/L
Sífilis	0: No 1: Sí	Diagnóstico de sífilis documentado en el expediente clínico
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	0: No 1: Sí	Diagnóstico de neumonía por <i>P. jirovecii</i> documentado en el expediente clínico
Meningitis por <i>Cryptococcus spp.</i>	0: No 1: Sí	Diagnóstico de Meningitis por <i>Cryptococcus spp.</i> documentado en el expediente clínico
Histoplasma	0: No 1: Sí	Diagnóstico de infección por <i>H. capsulatum</i> documentado en el expediente clínico
Tuberculosis	0: No 1: Sí	Diagnóstico de infección por <i>M. tuberculosis</i> documentado en el expediente clínico
Candida	0: No 1: Sí	Diagnóstico de infección por <i>Candida spp.</i> documentado en el expediente clínico
MAC	0: No 1: Sí	Diagnóstico de infección por <i>M. avium complex</i> documentado en el expediente clínico
CMV	0: No 1: Sí	Diagnóstico de enfermedad por Citomegalovirus documentado en el expediente clínico
TARV	Clase	Primer tratamiento antirretroviral documentado en el expediente clínico
Quimioterapia	Clase	Esquema de quimioterapia para SK documentado en el expediente clínico
Ciclos de quimioterapia	Número	Número de ciclos de quimioterapia para SK documentado en el expediente clínico
SIRI grave		Definido como:

		<p>Deterioro clínico abrupto tras el inicio del TARV, acompañado de al menos dos criterios clínicos y tres criterios de laboratorio.</p> <p>Criterios clínicos:</p> <p>Fiebre</p> <p>Aumento en tamaño o número de lesiones cutáneas de SK</p> <p>Aumento del linfedema</p> <p>Aumento o aparición de imágenes compatibles con SK pulmonar</p> <p>Aumento o aparición de derrame pleural</p> <p>Criterios de laboratorio:</p> <p>Trombocitopenia <100,000 plaquetas/ml</p> <p>Anemia (disminución de al menos 1 g/dl sin sangrado aparente)</p> <p>Hiponatremia <135 mEq/L</p> <p>Hipoalbuminemia <3.5 g/dL</p>
Infecciones oportunistas	Infección	Nombre de la infección oportunista diagnosticada durante el seguimiento
Días de VAL	Número	Número de días en tratamiento con VAL
Causa de muerte	Causa	Causa de muerte documentada en el expediente clínico
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada a VIH	0: No 1: Sí	Reporte histopatológico compatible con Enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada a VIH
Enfermedad de Castleman	0: No 1: Sí	Reporte histopatológico de Enfermedad de Castleman
Muerte por SIRI	0: No 1: Sí	Muerte por SIRI documentada en expediente clínico
Eventos definitorios de SIDA	Evento	Nombre del evento definitorio de SIDA
Número de lesiones de SK en piel	Número	Primer número de lesiones cutáneas compatibles con SK
Linfedema	0: No 1: Sí	Presencia de linfedema de cualquier extremidad
SK digestivo	0: No 1: Sí	Reporte histopatológico de SK por biopsia tomada mediante panendoscopia y/o colonoscopia
SK pulmonar	0: No 1: Sí	Reporte histopatológico de SK y/o reporte de tomografía de tórax compatible con SK pulmonar
SK ganglionar	0: No 1: Sí	Reporte histopatológico de SK en biopsia de cualquier región ganglionar
Tomografía de tórax	0: No 1: Sí	Reporte de cualquier tomografía de tórax durante el abordaje diagnóstico inicial
Tomografía de abdomen	0: No 1: Sí	Reporte de cualquier abdomen de tórax durante el abordaje diagnóstico inicial
Serología para virus de hepatitis B	0: No 1: Sí	Reporte de AgS-VHB, AntiS-VHB, antiC-VHB durante el abordaje diagnóstico inicial
Serología para virus de hepatitis C	0: No 1: Sí	Reporte de anti-VHC durante el abordaje diagnóstico inicial

Mielocultivo	0: No 1: Sí	Reporte de resultados de mielocultivo durante el abordaje diagnóstico inicial
Proteína C reactiva	Número	Primer resultado de proteína C reactiva, en mg/dL

VII. RESULTADOS

Se identificaron 285 pacientes, de los cuales dos pacientes no cumplían criterios de SKD y 8 no contaban con expediente clínico completo. Al final se incluyeron 275 pacientes, de los cuales 95 recibieron tratamiento con VAL en algún momento del seguimiento y 180 nunca recibieron VAL (Figura 1).

Doscientos sesenta y nueve (97.8%) pacientes eran hombres, con una mediana de edad de 31 años. A su ingreso al INCan, la mediana de carga viral de VIH (CV-VIH) fue 142,923 (rango 197-1,386,655) copias/mL. La mediana de conteo de CD4+ basales fue 92.5 (rango 8-490) células/mL, la relación CD4/CD8+ fue de 0.1. (rango 0.1-0.5). Durante su seguimiento, la mediana de involucros anatómicos del SK fue de 3 (rango 2-5) la mediana de eventos definitorios de SIDA fue de 2 (0-5), y 75 (27.3%) pacientes se diagnosticaron con dos o más infecciones oportunistas durante su seguimiento. En cuanto a sus laboratorios basales, la mediana de hemoglobina fue 11.5 (rango 6.7-15.9), el de leucocitos totales 4.8 (2-9.3), de neutrófilos 2.6 (1-5.9) y de plaquetas 210 (34-404). Otras medianas de laboratorios fueron sodio 136 (126-143), creatinina 0.8 (0.6-1.6), proteína C reactiva (PCR) 3.3 (0.4-17.7), aspartato transaminasa (AST) 31 (17-98) y albúmina 3.4 (2.1-4.5). La Tabla 1 muestra las características basales de la población dividida por uso de VAL. Las únicas variables con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fueron la pérdida de peso referida por los pacientes al ingreso, el conteo de CD4+ inicial, la relación CD4/CD8+, la carga viral de VHH-8 y la albúmina. Se observaron 21 casos de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) grave, 15 (71%) pacientes murieron a consecuencia de éste. Diez de los pacientes que murieron por SIRI grave no recibieron VAL, cinco sí lo recibieron en algún momento de su evolución ($p = 0.92$).

En cuanto a las co-infecciones diagnosticadas durante su seguimiento la más frecuente fue infección por virus de hepatitis B (VHB) en 68 (24.7%) pacientes, seguida por sífilis en 62 (22.5%) pacientes. De los diagnósticos de sífilis, la mayoría (75.8%) se consideró como sífilis latente y 7 (11%) pacientes fueron casos de neurosífilis. Las infecciones oportunistas más frecuentes fueron enfermedad por citomegalovirus (CMV) en 37 (13.4%) pacientes de los cuales 11 (29.7%) fueron casos diseminados (≥ 2 sitios anatómicos), seguido de infección por *H. capsulatum* en 34 (12.4%) pacientes. La tercera infección oportunista más frecuente fue infección por *M. avium complex* en 22 (8) pacientes.

Se diagnosticaron 65 trastornos linfoproliferativos asociados a VIH (Figura 2). El más frecuente fue Proliferaciones linfoides asociadas a inmunodeficiencia/desregulación (IDD), VEB+ en personas que viven con VIH (IDD-VIH) en 26 (9.5%) pacientes, seguido de EMC en 20 (7.3%) pacientes. Se diagnosticaron 9 casos de Linfoma no Hodgkin de los cuales seis se clasificaron como Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB), tres como Plasmablástico y uno como Asociado a Serosas.

La Tabla 4 describe los tratamientos recibidos por los pacientes divididos por antirretrovirales (ARV), quimioterapias y VAL.

El tratamiento antirretroviral más frecuentemente utilizado fue Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz en 121 (45.3%) pacientes, seguido por Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir en 84 (31.5%) pacientes.

Durante todo el seguimiento 167 (62.5%) pacientes recibieron al menos un ciclo de quimioterapia sistémica para el tratamiento de SKD-VIH. El esquema de quimioterapia más frecuente fue Bleomicina con Vincristina utilizado en 151 (89.9% de las quimioterapias) pacientes seguido de Paclitaxel y Doxorubicina liposomal, utilizados cada uno en 8 (4.8% de las quimioterapias) pacientes.

Noventa y cinco pacientes (34%) recibieron VAL, de los cuales 37 (38.9%) lo recibieron por algún tipo de enfermedad por CMV. La mediana de días de tratamiento fue de 133 días, 81 (67.4%) lo recibieron al menos durante 30 días. En cuanto a la relación de VAL y el TARV, 64 (67.4%) pacientes iniciaron VAL antes del TARV y 31 (32.6%) lo iniciaron después del TARV.

Se analizaron las diferencias en el manejo de los pacientes antes y después de octubre de 2015. Como es de esperarse, la gran mayoría (90.5%) de la cohorte ingresó al INCan después de octubre 2015. En cuanto a las diferencias en el abordaje diagnóstico, los pacientes que ingresaron después de octubre de 2015, en comparación con los que ingresaron antes, se realizaron con mayor frecuencia antígeno sérico de *Cryptococcus* (68 vs 0 solicitudes, $p=0.002$), antígeno urinario de *H. capsulatum* (62 vs 0 solicitudes, $p=0.004$), tomografía de tórax (223 vs 16, $p=0.0001$) y de abdomen (206 vs 13, $p=0.0001$), mielocultivos (178 vs 11, $p=0.002$), punciones lumbares diagnósticas (62 vs 0, $p=0.003$), biopsias ganglionares (119 vs 9, $p=0.15$) y Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT, por sus siglas en inglés) (44 vs 2, $p=0.19$). No hubo diferencia en cuanto a la realización de endoscopias ni colonoscopias.

También se evaluó la diferencia entre el número de infecciones oportunistas diagnosticadas antes y después de octubre de 2015. Las diferencias más importantes se encontraron en el número de casos de *H. capsulatum* (1 antes vs 33 después, $p=0.17$), enfermedad por CMV (4 antes vs 33 después, $p=0.76$), MAC (2 antes vs 20 después, $p=0.95$) y candidiasis esofágica (3 antes vs 16 después, $p=0.33$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos de tiempo.

En cuanto a los desenlaces clínicos, los nueve LNH se diagnosticaron después de octubre de 2015 ($p=0.3$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre ambos periodos de tiempo (8 [27%] muertes antes vs 54 [22%] muertes después, $p=0.3$).

Durante el período de seguimiento murieron 62 pacientes. Veintidós (8%) de las muertes ocurrieron en las primeras 4 semanas del seguimiento. El 88.7% de las muertes se presentaron en las primeras 48 semanas de seguimiento. Siete muertes se presentaron después de este período de tiempo. La gran mayoría (96.7%) de las muertes fueron en entorno hospitalario, en de estos casos, la mediana de días de estancia intrahospitalaria fue 12 (rango 1-123) días. El 64.5% de las muertes ocurrieron dentro de los primeros 30 días de ingreso al INCan. El 21% de los pacientes que murieron contaban con diagnóstico de dos o más infecciones oportunistas. La mediana de edad de estos pacientes fue de 32 (rango 22-62) años.

La Tabla 6 describe las causas de muerte. La causa más frecuente documentada fue SIRI grave en 15 (24%) pacientes, seguida de neumonía de distintas etiologías, entre las que se incluyen COVID-19 crítico y neumonías intrahospitalarias, en 10 (16.2%) pacientes. En ocho (13%) pacientes no fue posible determinar la causa de muerte. En la Figura 1 se muestran las causas de muerte en una gráfica de pastel.

Se evaluó la relación del uso de VAL y otras variables clínicas de relevancia con la mortalidad global. En el análisis univariado se encontró una asociación estadísticamente significativa entre muerte por cualquier causa y edad (OR 1.04, IC95% 1.01-1.09; $p=0.01$), coteo de CD4+ al ingreso (OR 0.99, IC95% 0.99-1.0; $p=0.02$), hemoglobina al ingreso (OR 0.75, IC95% 0.66-0.86; $p<0.001$), sodio al ingreso (OR 0.8, IC95% 0.74-0.88, $p<0.001$), albúmina al ingreso (OR 0.33, IC95% 0.21-0.55, $p<0.001$), SK pulmonar (OR 4.02, IC95% 1.70-9.52, $p=0.002$), SIRI Kaposi grave (OR 17.5, IC95% 6.5-47.4, $p<0.001$), KICS (OR 6.27, IC95% 1.22-32.2, $p=0.03$) y abordaje completo (OR 2.15, IC95% 1.04-4.44, $p=0.04$). El resto de las variables consideradas en el análisis univariado se muestran en la Tabla 8. No se encontró una asociación estadísticamente

significativa de muerte con el uso de VAL (OR 1.49, IC95% 0.75-2.94, $p=0.26$). Sin embargo, en el análisis multivariado ajustado por variables de gravedad, el uso de VAL se asoció a un efecto protector para muerte por cualquier causa (OR 0.05, IC95% 0.01-0.55, $p=0.013$).

La mediana de supervivencia de toda la cohorte fue de 73 (rango 3-285) semanas. En el análisis de supervivencia, el uso de VAL se asoció a un menor riesgo de muerte a las 48 semanas al ajustarse por variables de gravedad (HR= 0.06, IC95% 0.01-0.31, $p=0.001$).

VIII. DISCUSIÓN

En este trabajo describimos las características basales, co-infecciones y desenlaces clínicos de los pacientes con SKD-VIH tratados en el INCan en un período de 7 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres jóvenes con cargas virales de VIH altas, mediana de CD4+ <100 células/mL y una relación CD4/CD8 <1, con una mediana de 3 sitios anatómicos con SK y mediana de 1 infección oportunista. Esto refleja la inmunosupresión avanzada con la que llegan los pacientes al INCan, la mayoría siendo una clasificación T1 de alto riesgo.

Se encontraron un gran número de paciente coinfectados, algo que no ha sido reportado en la literatura con frecuencia en pacientes con SKD-VIH, con solo algunos reportes de caso. (91–94) Se desconoce la prevalencia de las co-infecciones reportadas en este trabajo en este tipo de población. Como es de esperarse, estas co-infecciones tuvieron un impacto en la mortalidad de los pacientes, principalmente las infecciones por MAC y enfermedad por CMV, aunque el impacto se pierde al ajustar por variables de gravedad. Este efecto puede ser tanto por la infección por sí misma o por un efecto teórico en la patogenia del VHH-8. Se ha descrito que el SK en presencia de co-infecciones, principalmente por otros herpesvirus, *P. falciparum* y bacterias asociadas a gingivitis crónica podría ser un determinante en la progresión de la enfermedad ya que se ha observado, en los casos de coinfección con éstos patógenos, una interacción molecular directa e indirecta que desregula la liberación de citocinas y la respuesta inmune e interactúa con los componentes del VHH-8 para promover la replicación lítica y la latencia viral. (95) A la fecha no se ha estudiado el impacto en el SK-VIH de las co-infecciones que reportamos en este trabajo.

Reportamos un número importante de trastornos linfoproliferativos asociados a VIH. Es importante señalar que el más frecuente fue IDD-VIH, una entidad recientemente reconocida y que aún se encuentra en definición. El alto número de casos puede deberse al tipo de centro hospitalario (hospital de referencia nacional para enfermedades oncológicas) y la experiencia del servicio de patología de nuestro centro. Los casos nueve casos de LNH recibieron tratamiento y sobrevivieron. Esto es relevante ya que en países en vías de desarrollo la mortalidad por linfomas asociados a VIH puede alcanzar hasta un 20-66%, principalmente en Linfoma de Burkitt. (96) La baja mortalidad por esta causa reportada en nuestro trabajo puede deberse al tipo de centro hospitalario, al bajo número de casos en la cohorte y a que no se reportó ningún caso de Linfoma de Burkitt.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto de VAL en la mortalidad de pacientes con SKD-VIH. Encontramos una cantidad considerable de pacientes que recibieron VAL. Treinta y siete de estos pacientes lo recibieron por enfermedad por CMV, el resto lo recibieron por un ensayo clínico realizado entre 2015 y 2018 para evaluar el efecto de VAL en la incidencia de SIRI-SK en pacientes con SK-VIH realizado en nuestro centro. Encontramos que el uso de VAL en cualquier momento del seguimiento se asoció a una disminución en la mortalidad por cualquier causa (OR= 0.05, IC95% 0.01-0.55, p=0.013) al ajustar por variables de gravedad. Para este análisis se decidió incluir solo a los pacientes que sobrevivieron ≥ 30 días porque 1) consideramos que sería el tiempo mínimo para esperar un efecto de VAL en la fisiopatología del SKD-VIH y 2) un 64.5% de las muertes ocurrieron dentro de estos primeros 30 días con 21% con infecciones oportunistas, lo que refleja la gravedad con la que ingresan al INCan y muy probablemente cursaban con consecuencias orgánicas irreversibles en las cuales el VAL tendría poco o nulo efecto. Las variables para el ajuste del análisis multivariado fueron consideradas para reflejar distintos condicionantes de gravedad como el conteo de CD4+ bajo, la carga viral de VHH-8 alta, el SK a nivel pulmonar, la presencia de infecciones oportunistas y algunos parámetros de laboratorio que también se utilizan para la definición de SIRI-SK grave. (61) También se observó una reducción en la mortalidad a 48 semanas (HR= 0.06, IC95% 0.01-0.31, p=0.001) en los pacientes que utilizaron VAL en algún momento de su seguimiento. Estos resultados coinciden con lo encontrado en otros estudios observacionales en los que se encontró un beneficio clínico en patologías asociadas a VHH-8 con el uso de VAL o ganciclovir. (2,4,88) Sin embargo, este trabajo es el primero en describir una reducción en la mortalidad global con el uso de VAL en SK-VIH. Con estas observaciones podríamos considerar a VAL como una nueva opción de tratamiento para PVVIH coinfectadas con VH-8, principalmente para aquellos pacientes que desarrollan SKD-VIH. Es importante mencionar que esta disminución en la mortalidad no fue exclusiva para los pacientes que desarrollaron SIRI-SK grave. Es posible que no observamos este efecto por el bajo número de casos. Se requiere detallar qué pacientes son los que obtienen el mayor beneficio de este efecto y determinar el momento de inicio y la duración mínima del tratamiento para evitar gastos y eventos adversos asociados al uso del VAL.

Se observaron diferencias importantes en el manejo de los pacientes antes y después de octubre de 2015. Se utilizó este punto de corte porque a partir de esta fecha el abordaje diagnóstico de los pacientes pasó a ser más estandarizado en nuestro centro. A pesar de que sí se observó un mayor uso de herramientas diagnósticas como pruebas indirectas para búsqueda de hongos, biopsias diagnósticas, tomografías y estudios invasivos, no se observó una diferencia en la

incidencia de infecciones oportunistas o neoplasias. Esto pudo deberse a que la mayoría de la cohorte ingresó en el período entre 2016 a 2021. Por último, no se observó una diferencia en la mortalidad entre ambos períodos de tiempo ni entre los pacientes que se consideraron con abordaje completo. Podemos concluir que no existe una diferencia en la mortalidad o en la incidencia de infecciones oportunistas al realizar un abordaje diagnóstico estandarizado en comparación con realizarlo con base en la presencia de síndromes infecciosos según indican las guías de tratamiento actuales. (97)

Nuestro estudio tiene algunas limitantes. Primero, se trata de un estudio observacional y retrospectivo por lo que es propenso a varios tipos de sesgo. Segundo, es un estudio en un único centro de referencia nacional, por lo que es posible que las características de los pacientes y las herramientas diagnósticas utilizadas no reflejen la realidad del resto de este tipo de población. Algunas de las fortalezas del estudio son el número de pacientes captados, el acceso a múltiples variables registradas en el expediente clínico (solo se descartó al 3.5% de los pacientes por datos incompletos) y el bajo número de pacientes perdidos.

IX. CONCLUSIONES

En conclusión, el uso de VAL en pacientes con SKD-VIH se asocia a una disminución en la mortalidad por cualquier causa. Se necesitan realizar un ensayo clínico aleatorizado para confirmar estos resultados.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Características basales de la población

	No recibieron VAL N =180	Recibieron VAL N=95	P
Edad, mediana (rango)	31 (22-56)	31 (20-62)	0.64
Hombres, n (%)	176 (97.8)	93 (97.9)	0.9
Mujer transexual, n (%)	4 (2.2)	2 (2.1)	0.9
Peso inicial en kg, media (DE)	61.1 (11)	58 (11.8)	0.03
Pérdida de peso en kg, mediana (rango)	10 (3-30)	10 (3-22)	0.4
Carga viral VIH, mediana (rango)	160,786 (197-1,311,148)	124,847 (251-1,386,655)	0.76
Conteo CD4+ inicial, mediana (rango)	113 (10-560)	71 (6-423)	0.004
Conteo CD4+ menor a 50 células, n (%)	51 (59.4)	39 (30.6)	0.02
Conteo CD8+ inicial, mediana (rango)	929 (88-2,837)	773 (3-3,659)	0.09
Relación CD4/CD8, mediana (rango)	0.12 (0.2-0.7)	0.08 (0.2-0.3)	0.006
Carga viral VHH-8, mediana (rango)	1,352 (250-8,692,111)	4,411 (43-2,438,835)	0.02
Hemoglobina, media (DE)	11.86 (2.84)	10.66 (2.55)	<0.001
Leucocitos, mediana (rango)	4.8 (1.1-14.94)	4.45 (1.3-15.34)	0.3
Neutrófilos, mediana (rango)	2.6 (0.5-9.6)	2.6 (0.4-6.1)	0.09
Plaquetas, media (DE)	221 (124)	207 (111)	0.6
Creatinina, mediana (rango)	0.8 (0.5-2.5)	0.8 (0.5-5.3)	0.09
Sodio, media (DE)	135 (5.4)	136 (4.7)	0.98
Albúmina, mediana (rango)	3.5 (1.2-4.8)	3.3 (2-4.9)	0.02
AST, mediana (rango)	32 (11-320)	30 (14-190)	0.32
ALT, mediana (rango)	31.5 (7-425)	26 (8-540)	0.04
PCR, mediana (rango)	3.1 (0.1-26.6)	3.3 (0.2-39.1)	0.46
Otros eventos definitorios de SIDA, mediana (rango)	1 (0-2)	1 (0-4)	0.9
KICS, n (%)	2 (1.1)	4 (4.21)	0.09
SIRI Kaposi, n (%)	59 (32.8)	41 (43)	0.09
SIRI Kaposi grave, n (%)	13 (7.2)	8 (8.4)	0.7
Muerte después de 30 días, n (%)	23 (12.8)	17 (17.8)	0.25

VAL= Valganciclovir; DE= Desviación Estándar; AST= Aspartato Transaminasa; ALT= Alanino Transaminasa, PCR= Proteína C Reactiva, SIRI= Síndrome Inflamatorio de Reconstitución

Inmune, KICS= Síndrome Inflamatorio de Citocinas asociado a Sarcoma de Kaposi (por sus siglas en inglés)

Tabla 2: Co-infecciones e infecciones oportunistas

Coinfecciones (N=275)	N (%)
Sífilis	62 (22.5)
Latente	47/62 (75.8)
Ocular	8/62 (13)
Neurosífilis	7/62 (11)
Virus de Hepatitis B	68 (24.7)
Ag-S positivo	14 (6.51)
Anti-C positivo	56 (25.11)
Virus de Hepatitis C	9 (3.27)
<i>Cryptosporidium spp.</i>	3 (1.09)
<i>Salmonella spp.</i>	3 (1.09)
<i>P. jirovecii</i>	7 (2.55)
Virus de Varicela Zóster	1 (0.4)
Meningitis por <i>Cryptococcus spp.</i>	7 (2.55)
<i>H. capsulatum</i>	34 (12.36)
<i>M. tuberculosis</i>	14 (5)
Pulmonar	5/14 (36)
SNC	1/14 (7)
Ganglionar	5/14 (3)
Diseminada (≥2 sitios)	5/14 (36)
<i>M. avium complex</i>	22 (8)
Enfermedad por CMV	37 (13.45)
Retinitis	10 (27)
Gastrointestinal	15 (40.5)
SNC	1 (3)
Diseminada (≥2 sitios)	11 (29.7)
Candidiasis	36 (13.09)
Cutánea	2/36 (5.56)
Diseminada (≥2 sitios)	8/36 (22)
Esofágica	19/36 (52.8)
Oral	7/36 (19)

Tabla 3: Trastornos linfoproliferativos

Trastorno linfoproliferativo	N (%)
Enfermedad de Castleman	20 (7.3)
Trastorno linfoproliferativo no destructivo asociado a VEB	1 (0.4%)
Proliferaciones linfoides asociadas a inmunodeficiencia/desregulación (IDD), VEB+ en personas que viven con VIH	26 (9.5)
Linfoma no Hodgkin	9 (3.3)
Asociado a serosas	1/9 (11)
Difuso de células grandes B	6/9 (66.7)
Plasmablástico	2/9 (22.2)

Tabla 4: Tratamientos

	N (%)
Antirretrovirales	267 (100)
EFV+FTC+TDF	121 (45.3)
BTC+FTC/TAF	84 (31.5)
DTG+FTC/TAF	16 (6)
LPV-r+FTC/TDF	6 (2.2)
RAL+FTC/TAF	4 (1.5)
DTG+ABC/3TC	6 (2.2)
EVG/FTC/TAF/COBI	3 (1.1)
ATV/r+FTC/TDF	5 (1.9)
Otros	22 (8.2)
Quimioterapias	167 (62.5)
No recibieron quimioterapia	100 (37.4)
Bleomicina + Vincristina	151 (89.9)
Mediana de ciclos	1 (1-8)
Doxorrubicina liposomal	8 (4.8)
Paclitaxel	8 (4.8)
Valganciclovir	95 (34)
Indicación por enfermedad por CMV, n (%)	37 (38.9)
Mediana de días de tratamiento (RIC)	133 (3-619)
30 días o más de tratamiento, n (%)	81 (85.26)
Antes de TARV, n (%)	64 (67.4%)
Después de TARV, n (%)	31 (32.6%)

TARV= Tratamiento Antirretroviral; RIC= Rango Intercuartil, EFV= Efavirenz; FTC= Emtricitabina; TDF= Tenofovir Disoproxil; BTC= Bictegravir; DTG= Doluegravir; LPV-r= Lopinavir/Ritonavir; RAL= Raltegravir; ABC= Abacavir; EVG= Elvitegravir; COBI= Cobicistat; ATV/r = Atazanavir/Ritonavir

Tabla 5: Pacientes tratados antes y después de octubre de 2015

	Antes de octubre 2015	Después de octubre 2015	P
	n= 26, 9.4%	n= 249, 90.5%	
Intervenciones			
Ag. sérico de <i>Cryptococcus</i>	0 (0)	68 (27)	0.002
Ag. urinario de <i>H. capsulatum</i>	0 (0)	62 (24.9)	0.004
Tomografía de tórax	16 (61.5)	223 (89.6)	0.0001
Tomografía de abdomen	13 (50)	206 (83.7)	0.0001
SPECT con galio	2 (7.7)	44 (17.7)	0.19
Mielocultivo	11 (42)	178 (71.5)	0.002
Punción lumbar	0 (0)	62 (24.9)	0.004
VDRL en LCR	0 (0)	39 (65)	0.003
Biopsia ganglionar	9 (34.6)	119 (49.4)	0.15
Endoscopia	22 (84.6)	199 (80)	0.57
Colonoscopia	10 (38.5)	110 (44.5)	0.55
Uso de valganciclovir	4 (14.4)	91 (36.5)	0.03
Diagnóstico de infecciones oportunistas			
<i>C. neoformans</i>	0 (0)	7 (3)	0.4
<i>H.capsulatum</i>	1 (3.8)	33 (13.25)	0.17
<i>M. tuberculosis</i>	3 (11.5)	11 (4.4)	0.11
<i>M. avium complex</i>	2 (7.7)	20 (8.03)	0.95
<i>Citomegalovirus</i>	4 (14.4)	33 (13.2)	0.76
<i>Cryptosporidium spp.</i>	0(0)	3 (1.2)	0.57
<i>P. jirovecii</i>	2 (7.7)	5 (2)	0.08
Candidiasis esofágica	3 (11.5)	16 (6.4)	0.33
Tuberculosis	3 (11.5)	11 (4.4)	0.11
Neurosífilis	2 (7.7)	5 (2)	0.08
Toxoplasmosis cerebral	0 (0)	2 (0.8)	0.65
Desenlaces			
Abordaje completo	4 (15.4)	57 (23)	0.4
Diagnóstico de linfoma	0 (0)	9 (3.6)	0.32
Muertes después de 30 días	7 (27)	33 (13.25)	0.06
Muertes globales	8 (31)	54 (22)	0.3

SPECT= Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (por sus siglas en inglés)

Tabla 6: Causas de muerte

Causa	N (%)
SIRI grave	15 (24)
Neumonía	10 (16.2)
Gastrointestinal	7 (11.3)
Neuroinfección	2 (3.2)
Bacteremia “primaria”	5 (8.1)
Histoplasmosis	3 (4.8)
Otras	12 (19.3)
Desconocida	8 (13)

Tabla 7: Características de los pacientes que murieron (n=62)

Variable	N=62
Edad, mediana (RIC)	32 (22-62)
Hemoglobina, mediana (RIC)	7 (3.6-15.7)
Plaquetas, mediana (RIC)	38 (2-558)
Sodio, mediana (RIC)	128 (114-143)
Albúmina, mediana (RIC)	1.6 (1 – 4)
Días desde su ingreso al INCan hasta muerte, mediana (RIC)	100 (5-1755)
Días desde su último ingreso hasta muerte, mediana (RIC)	12 (1-123)
Fiebre, N (%)	34 (54.84)
Linfedema, N (%)	15 (25.8)
Dos o más infecciones oportunistas, N (%)	13 (21)
Muertes intrahospitalarias, N (%)	60 (96.7)
Muertes ambulatorias, N (%)	2 (3.3)
Muertes en ≤ 30 días, N (%)	26 (41)

RIC= Rango Intercuartil

Tabla 8: Análisis univariado

Variable	OR	IC95%	P
Edad	1.04	1.01-1.09	0.01
Peso inicial	0.98	0.95-1.01	0.29
Pérdida de peso	1.0	0.95-1.06	0.88
Carga viral VIH inicial	1	0.99-1.00	0.86
Conteo CD4+ inicial	0.99	0.99-1.00	0.02
Conteo CD8+ inicial	0.99	0.99-1.00	0.4
Relación CD4/CD8 inicial	0.44	0.04-4.24	0.5
Carga viral VHH-8 inicial	0.99	0.99-1.00	0.74
Carga viral VHH-8 inicial \geq 1000 copias	2.7	0.85-8.78	0.09
Ingreso después de octubre 2015	0.41	0.16-1.06	0.07
Hemoglobina	0.75	0.66-0.86	<0.001
Leucocitos	0.95	0.81-1.10	0.49
Neutrófilos	1.02	0.84-1.26	0.79
Plaquetas	0.99	0.99-1.00	0.12
Creatinina	1	0.44-2.28	0.99
Sodio	0.81	0.74-0.88	<0.001
Albúmina	0.33	0.21-0.55	<0.001
AST	1	0.99-1.01	0.12
ALT	1	0.99-1.00	0.73
Proteína C reactiva	1.01	0.96-1.07	0.52
Histoplasmosis	1.63	0.69-4.05	0.30
Tuberculosis	2.5	0.74-8.40	0.14
<i>M. avium</i>	4.96	1.96-12.56	0.01
Citomegalovirus	1.23	0.92-1.64	0.16
Candidiasis esofágica	1.1	0.31-4.0	0.87
Criptosporidiosis	2.99	0.26-3.74	0.41
<i>P. jirovecii</i>	0.98	0.11-8.35	0.98
Dos o más infecciones oportunistas	1.53	0.75-3.13	0.24
SK más de 30 lesiones cutáneas	0.68	0.23-2.04	0.5
SK linfedema	2.9	1.31-6.51	0.09
SK ganglionar	1.86	0.95-3.66	0.07
SK gastrointestinal	1.13	0.56-2.28	0.73
SK pulmonar	4.02	1.70-9.52	0.002
SK pleural	6	0.37-9.82	0.21
SIRI Kaposi	1.72	0.87-3.38	0.12

SIRI Kaposi grave	17.5	6.5-47.38	<0.001
KICS	6.27	1.22-32.24	0.028
Enfermedad Multicéntrica de Castleman	1.04	0.29-3.72	0.95
IDD-VIH	1.90	0.71-5.06	0.20
Abordaje completo	2.15	1.04-4.44	0.038
Abordaje después de 2015	0.4	0.16-1.06	0.07
Uso de Bleomicina-Vincristina	2.16	1.04-4.45	0.037
Uso de Valganciclovir	1.49	0.75-2.94	0.26
Valganciclovir al menos 30 días	1.97	0.99-3.93	0.05
Iniciar Valganciclovir antes de TARV	1.2	0.38-3.77	0.31
Iniciar Valganciclovir después de TARV	1.15	0.41-3.19	0.79
Valganciclovir al menos 4 semanas antes que TARV y sobrevida mínima 30 días	1.5	0.97-0.61	0.37

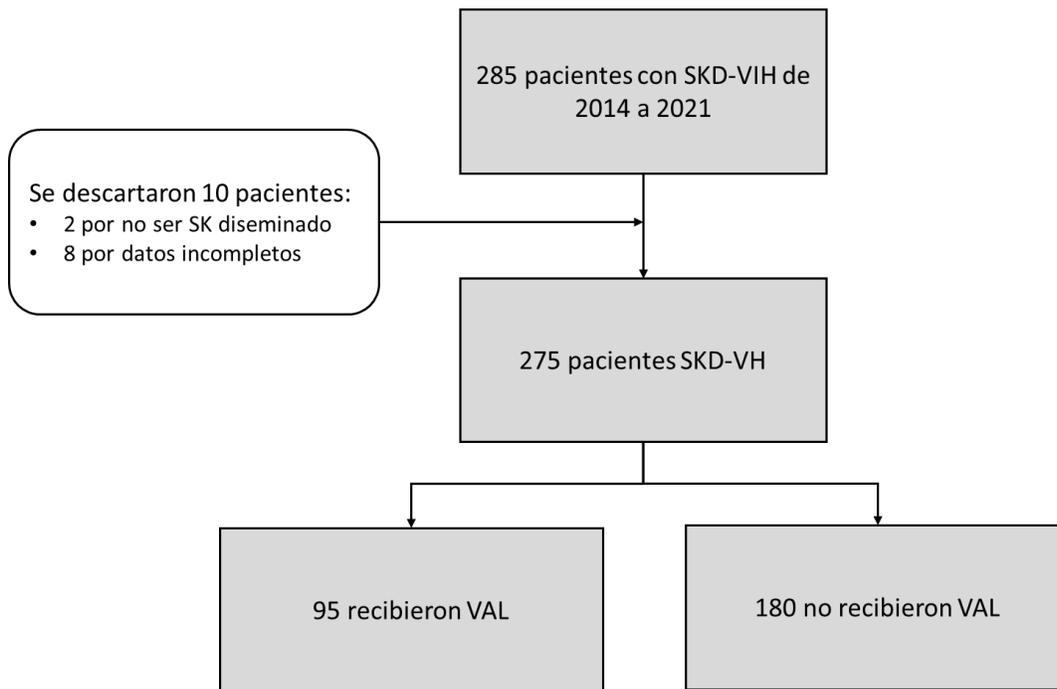
VHH-8= Virus Herpes Humano 8; AST = Aspartato Transaminasa, ALT = Alanina Transaminasa; SK= Sarcoma de Kaposi; IDD-VIH = Proliferaciones linfoides asociadas a inmunodeficiencia/desregulación (IDD), VEB+ en pacientes que viven con VIH; SIRI= Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune; KICS= Síndrome Inflamatorio de Citocinas asociado a Sarcoma de Kaposi (por sus siglas en inglés); TARV= Tratamiento Antirretroviral

Tabla 9: Análisis multivariado

Variable	OR	IC95%	P
Edad	0.99	0.90-1.19	0.88
Uso de Valganciclovir	0.05	0.01-0.55	0.013
Valganciclovir al menos 30 días, al menos un mes previo al TARV	3.32	0.35-31.8	0.31
Hemoglobina	0.89	0.64-1.23	0.48
Plaquetas	1.0	0.99-1.0	0.14
Sodio	0.84	0.70-1.02	0.08
Albúmina	0.23	0.05-1.36	0.07
AST	1.0	0.99-1.0	0.91
Conteo de CD4+ totales inicial	0.99	0.98-1.0	0.10
Sarcoma de Kaposi Pulmonar	3.5	0.61-21.25	0.18
Carga viral VHH-8 mayor a 1000 copias	4.21	0.48-36.88	0.20
Abordaje completo	2.70	0.5-14.58	0.25
Dos o más infecciones oportunistas	2.76	0.52-14.49	0.23

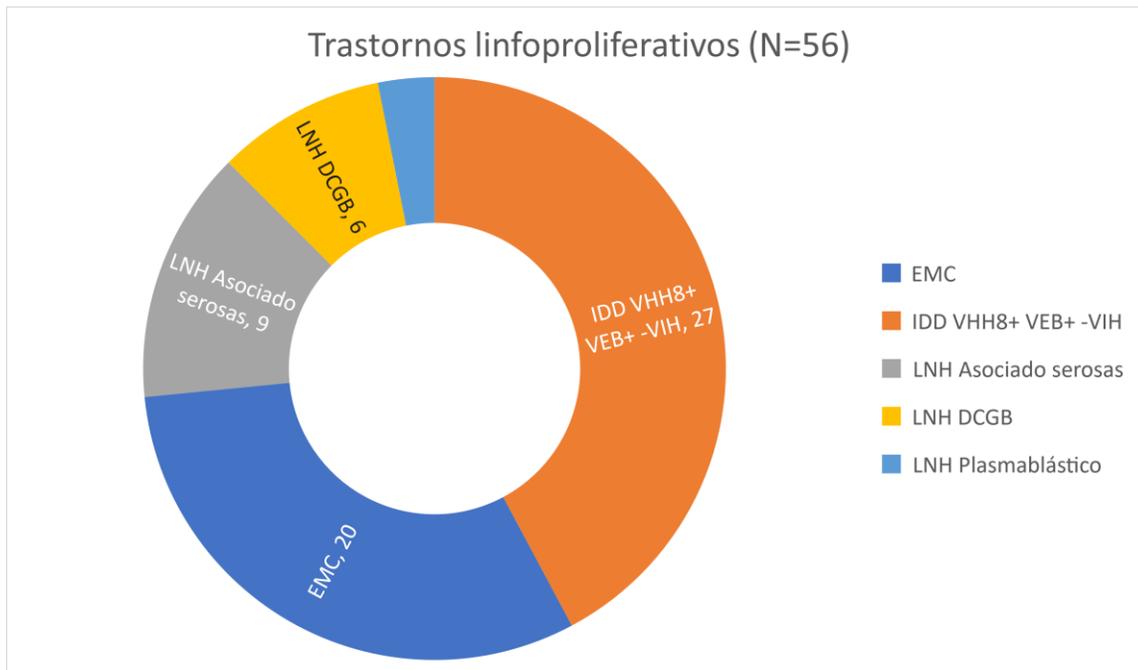
VHH-8= Virus Herpes Humano 8; TARV= Tratamiento Antirretroviral

Figura 1: Flujograma del estudio



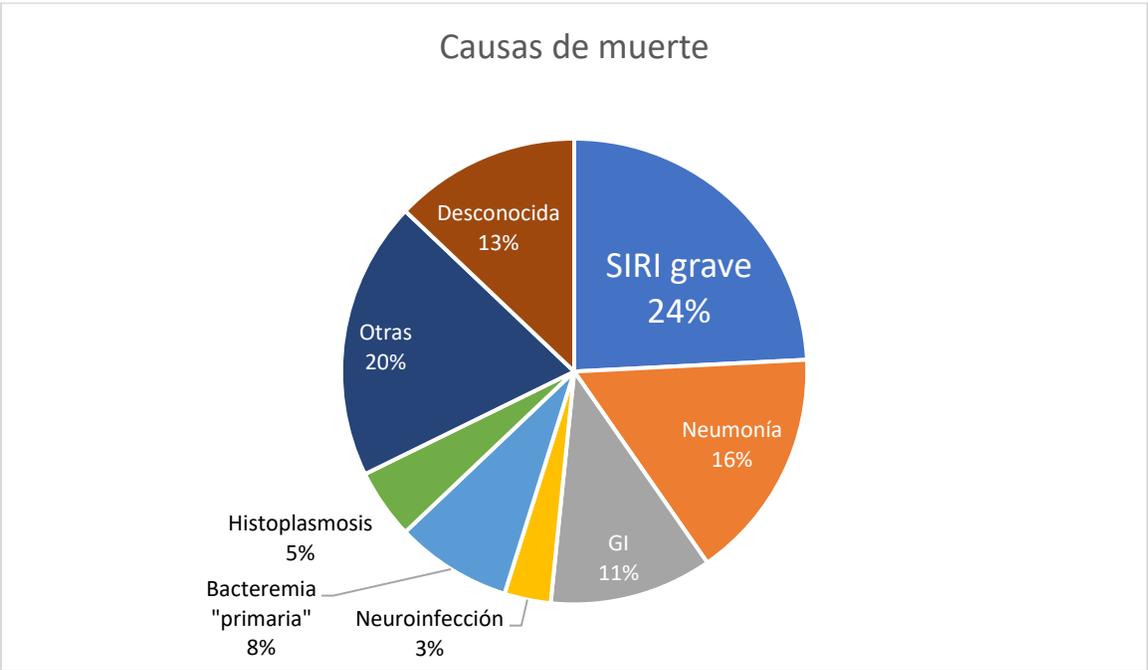
SKD-VIH= Sarcoma de Kaposi Diseminado asociado a VIH; SK= Sarcoma de Kaposi; VAL= Valganciclovir

Figura 2: Trastornos linfoproliferativos



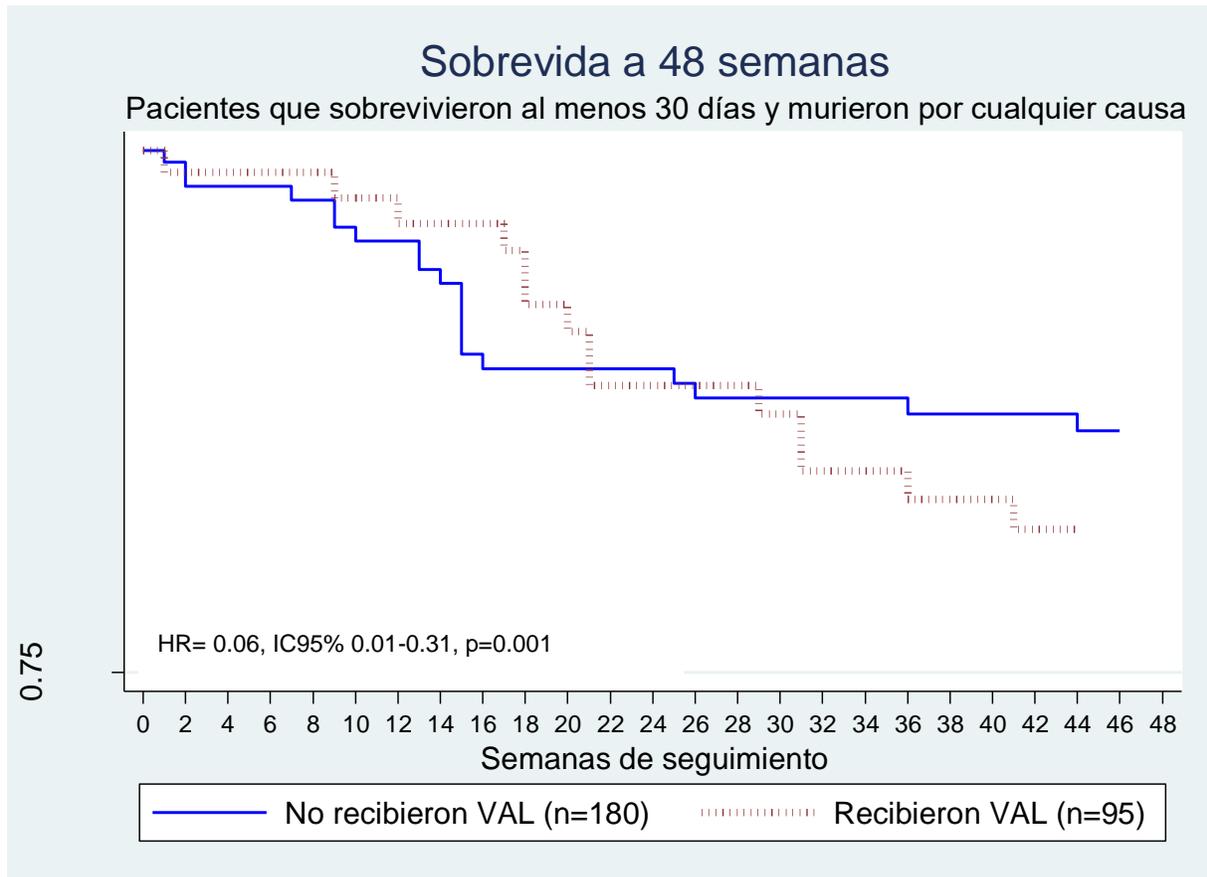
EMC= Enfermedad multicéntrica de Castleman; TLND-VEB= Trastorno linfoproliferativo no destructivo asociado a Virus de Epstein Barr; IDD VHH8+ VEB+ -VIH= Proliferaciones linfoides asociadas a inmunodeficiencia/desregulación (IDD), VEB+ en pacientes que viven con VIH; LNH = Linfoma no Hodgkin; DCGB= Difuso de Células Grandes B

Figura 3: Causas de muerte



SIRI= Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune; GI = Gastrointestinal

Figura 4: Curvas de sobrevida



X. REFERENCIAS

1. Human Herpesvirus 8-Encoded Thymidine Kinase and Phosphotransferase Homologues Confer Sensitivity to Ganciclovir | *Journal of Virology* [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.73.6.4786-4793.1999?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
2. Oral Ganciclovir for Patients with Cytomegalovirus Retinitis Treated with a Ganciclovir Implant | *NEJM* [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199904083401402>
3. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, O'Mahony D, Wyvill KM, Wang V, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. *Blood*. 30 de junio de 2011;117(26):6977-86.
4. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood*. 1 de marzo de 2004;103(5):1632-4.
5. Bechtel JT, Liang Y, Hvidding J, Ganem D. Host range of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in cultured cells. *J Virol*. junio de 2003;77(11):6474-81.
6. Kumar B, Roy A, Veettil MV, Chandran B. Insight into the Roles of E3 Ubiquitin Ligase c-Cbl, ESCRT Machinery, and Host Cell Signaling in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Entry and Trafficking. *J Virol*. 30 de enero de 2018;92(4):e01376-17.
7. Kumar B, Chandran B. KSHV Entry and Trafficking in Target Cells—Hijacking of Cell Signal Pathways, Actin and Membrane Dynamics. *Viruses*. noviembre de 2016;8(11):305.
8. Damania, B. & Cesarman, E. in *Field's Virology Vol. 2* (eds Knipe, D. M. et al.) 2080–2128 (Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
9. Sarid R, Flore O, Bohenzky RA, Chang Y, Moore PS. Transcription Mapping of the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8) Genome in a Body Cavity-Based Lymphoma Cell Line (BC-1). *Journal of Virology*. febrero de 1998;72(2):1005-12.
10. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus expresses an array of viral microRNAs in latently infected cells | *PNAS* [Internet]. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0408192102?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
11. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) non-structural membrane protein K15 is required for viral lytic replication and may represent a therapeutic target | *PLOS Pathogens* [Internet]. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006639>
12. Viral Profiling Identifies Multiple Subtypes of Kaposi's Sarcoma | *mBio* [Internet]. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.01633-14?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

13. Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM. Efficient Persistence of Extrachromosomal KSHV DNA Mediated by Latency-Associated Nuclear Antigen. *Science*. 23 de abril de 1999;284(5414):641-4.
14. KSHV vFLIP binds to IKK- γ to activate IKK | *Journal of Cell Science* | The Company of Biologists [Internet]. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://journals.biologists.com/jcs/article/116/18/3721/27104/KSHV-vFLIP-binds-to-IKK-to-activate-IKK>
15. Chaudhary PM, Jasmin A, Eby MT, Hood L. Modulation of the NF- κ B pathway by virally encoded Death Effector Domains-containing proteins. *Oncogene*. octubre de 1999;18(42):5738-46.
16. Pfeffer S, Sewer A, Lagos-Quintana M, Sheridan R, Sander C, Grässer FA, et al. Identification of microRNAs of the herpesvirus family. *Nat Methods*. abril de 2005;2(4):269-76.
17. Dittmer DP, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: immunobiology, oncogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 1 de septiembre de 2016;126(9):3165-75.
18. O'Hara AJ, Wang L, Dezube BJ, Harrington WJ Jr, Damania B, Dittmer DP. Tumor suppressor microRNAs are underrepresented in primary effusion lymphoma and Kaposi sarcoma. *Blood*. 4 de junio de 2009;113(23):5938-41.
19. Ray A, Marshall V, Uldrick T, Leighty R, Labo N, Wyvill K, et al. Sequence Analysis of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) MicroRNAs in Patients with Multicentric Castleman Disease and KSHV-Associated Inflammatory Cytokine Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 de junio de 2012;205(11):1665-76.
20. Forte E, Raja AN, Shamulailatpam P, Manzano M, Schipma MJ, Casey JL, et al. MicroRNA-mediated transformation by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus Kaposin locus. *J Virol*. febrero de 2015;89(4):2333-41.
21. Hansen A, Henderson S, Lagos D, Nikitenko L, Coulter E, Roberts S, et al. KSHV-encoded miRNAs target MAF to induce endothelial cell reprogramming. *Genes Dev*. 15 de enero de 2010;24(2):195-205.
22. Hu M, Wang C, Li W, Lu W, Bai Z, Qin D, et al. A KSHV microRNA Directly Targets G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 to Promote the Migration and Invasion of Endothelial Cells by Inducing CXCR2 and Activating AKT Signaling. *PLoS Pathog*. 24 de septiembre de 2015;11(9):e1005171.
23. Bellare P, Ganem D. Regulation of KSHV lytic switch protein expression by a virus-encoded microRNA: an evolutionary adaptation that fine-tunes lytic reactivation. *Cell Host Microbe*. 17 de diciembre de 2009;6(6):570.
24. Sin SH, Dittmer DP. Viral latency locus augments B-cell response in vivo to induce chronic marginal zone enlargement, plasma cell hyperplasia, and lymphoma. *Blood*. 11 de abril de 2013;121(15):2952-63.

25. The oncogenic potential of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus cyclin is exposed by p53 loss in vitro and in vivo - PubMed [Internet]. [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12242155/>
26. Ahmad A, Groshong JS, Matta H, Schamus S, Punj V, Robinson LJ, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-encoded viral FLICE inhibitory protein (vFLIP) K13 cooperates with Myc to promote lymphoma in mice. *Cancer Biol Ther.* 15 de noviembre de 2010;10(10):1033-40.
27. Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Varma A, Gershengorn MC, Cesarman E. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature.* 23 de enero de 1997;385(6614):347-50.
28. Bais C, Santomasso B, Coso O, Arvanitakis L, Raaka EG, Gutkind JS, et al. G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature.* enero de 1998;391(6662):86-9.
29. KSHV-induced ligand mediated activation of PDGF receptor-alpha drives Kaposi's sarcomagenesis | PLOS Pathogens [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007175>
30. Yang TY, Chen SC, Leach MW, Manfra D, Homey B, Wiekowski M, et al. Transgenic Expression of the Chemokine Receptor Encoded by Human Herpesvirus 8 Induces an Angioproliferative Disease Resembling Kaposi's Sarcoma. *J Exp Med.* 7 de febrero de 2000;191(3):445-54.
31. Montaner S, Sodhi A, Molinolo A, Bugge TH, Sawai ET, He Y, et al. Endothelial infection with KSHV genes in vivo reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell.* enero de 2003;3(1):23-36.
32. Mutlu AD, Cavallin LE, Vincent L, Chiozzini C, Eroles P, Duran EM, et al. In vivo-restricted and reversible malignancy induced by human herpesvirus-8 KSHV: a cell and animal model of virally induced Kaposi's sarcoma. *Cancer Cell.* marzo de 2007;11(3):245-58.
33. Immortalization of Primary Endothelial Cells by the K1 Protein of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus | Cancer Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/66/7/3658/527017/Immortalization-of-Primary-Endothelial-Cells-by>
34. Volkow P, Galán LC, Ramón-Luing L, Cruz-Velazquez J, Cornejo-Juárez P, Sada-Ovalle I, et al. Impact of valganciclovir therapy on severe IRIS-Kaposi Sarcoma mortality: an open-label, parallel, randomized controlled-trial [Internet]. *HIV/AIDS;* 2021 oct [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.10.24.21265453>
35. International Agency for Research on Cancer. in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 100B. International Agency for Research on Cancer; 2012.

36. Labo N, Miley W, Marshall V, Gillette W, Esposito D, Bess M, et al. Heterogeneity and Breadth of Host Antibody Response to KSHV Infection Demonstrated by Systematic Analysis of the KSHV Proteome. *PLOS Pathogens*. 27 de marzo de 2014;10(3):e1004046.
37. Longitudinal analysis of the humoral response to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus after primary infection in children - Olp - 2016 - *Journal of Medical Virology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.24546>
38. Roshan R, Labo N, Trivett M, Miley W, Marshall V, Coren L, et al. T-cell responses to KSHV infection: a systematic approach. *Oncotarget*. 25 de noviembre de 2017;8(65):109402-16.
39. West JA, Gregory SM, Sivaraman V, Su L, Damania B. Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. *J Virol*. enero de 2011;85(2):895-904.
40. Coscoy L, Ganem D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes two proteins that block cell surface display of MHC class I chains by enhancing their endocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 5 de julio de 2000;97(14):8051-6.
41. Downregulation of Major Histocompatibility Complex Class I Molecules by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus K3 and K5 Proteins | *Journal of Virology* [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.74.11.5300-5309.2000?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
42. The Viral Interferon Regulatory Factors of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Differ in Their Inhibition of Interferon Activation Mediated by Toll-Like Receptor 3 | *Journal of Virology* [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01851-12?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
43. Burýšek L, Yeow WS, Lubyová B, Kellum M, Schafer SL, Huang YQ, et al. Functional Analysis of Human Herpesvirus 8-Encoded Viral Interferon Regulatory Factor 1 and Its Association with Cellular Interferon Regulatory Factors and p300. *J Virol*. septiembre de 1999;73(9):7334-42.
44. Fuld S, Cunningham C, Klucher K, Davison AJ, Blackbourn DJ. Inhibition of Interferon Signaling by the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Full-Length Viral Interferon Regulatory Factor 2 Protein. *J Virol*. marzo de 2006;80(6):3092-7.
45. Joo CH, Shin YC, Gack M, Wu L, Levy D, Jung JU. Inhibition of interferon regulatory factor 7 (IRF7)-mediated interferon signal transduction by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus viral IRF homolog vIRF3. *J Virol*. agosto de 2007;81(15):8282-92.
46. Zhu FX, King SM, Smith EJ, Levy DE, Yuan Y. A Kaposi's sarcoma-associated herpesviral protein inhibits virus-mediated induction of type I interferon by blocking IRF-7 phosphorylation and nuclear accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 de abril de 2002;99(8):5573-8.

47. Chatterjee M, Osborne J, Bestetti G, Chang Y, Moore PS. Viral IL-6-induced cell proliferation and immune evasion of interferon activity. *Science*. 15 de noviembre de 2002;298(5597):1432-5.
48. Nicholas J, Ruvolo VR, Burns WH, Sandford G, Wan X, Ciuffo D, et al. Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus-8 encodes homologues of macrophage inflammatory protein-1 and interleukin-6. *Nat Med*. marzo de 1997;3(3):287-92.
49. Choi YB, Nicholas J. Autocrine and Paracrine Promotion of Cell Survival and Virus Replication by Human Herpesvirus 8 Chemokines. *J Virol*. julio de 2008;82(13):6501-13.
50. Foster-Cuevas M, Wright GJ, Puklavec MJ, Brown MH, Barclay AN. Human Herpesvirus 8 K14 Protein Mimics CD200 in Down-Regulating Macrophage Activation through CD200 Receptor. *J Virol*. julio de 2004;78(14):7667-76.
51. Inhibition of neutrophil function by the Kaposi's sarcoma-as... : AIDS [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2005/11040/Inhibition_of_neutrophil_function_by_the_Kaposi_s.20.aspx
52. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, et al. Prospective Stage-Stratified Approach to AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *JCO*. 10 de febrero de 2014;32(5):409-14.
53. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *JCO*. septiembre de 1997;15(9):3085-92.
54. Amerson E, Woodruff CM, Forrestel A, Wenger M, McCalmont T, LeBoit P, et al. Accuracy of Clinical Suspicion and Pathologic Diagnosis of Kaposi Sarcoma in East Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1 de marzo de 2016;71(3):295-301.
55. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Incidence and implications for mortality. *AIDS*. 27 de marzo de 2012;26(6):721-30.
56. Sereti I, Rodger AJ, French MA. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Current Opinion in HIV and AIDS*. noviembre de 2010;5(6):504-10.
57. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy - French - 2000 - HIV Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1468-1293.2000.00012.x>
58. Cattelan AM, Mattiolo A, Grassi A, Piano MA, Sasset L, Trevenzoli M, et al. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma: a case report. *Infectious Agents and Cancer*. 3 de febrero de 2016;11(1):5.

59. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Temporal Trends in Presentation and Survival for HIV-Associated Lymphoma in the Antiretroviral Therapy Era. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 21 de agosto de 2013;105(16):1221-9.
60. Ruhwald M, Ravn P. Immune reconstitution syndrome in tuberculosis and HIV-co-infected patients: Th1 explosion or cytokine storm? *AIDS*. 23 de abril de 2007;21(7):882-4.
61. Volkow P, Cesarman-Maus G, Garciadiego-Fossas P, Rojas-Marin E, Cornejo-Juárez P. Clinical characteristics, predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. *AIDS Res Ther*. 30 de mayo de 2017;14:30.
62. Poizot-Martin I, Brégigeon S, Palich R, Marcelin AG, Valantin MA, Solas C, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated Kaposi Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 16 de febrero de 2022;14(4):986.
63. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients Treated With Combination Antiretroviral Therapy After AIDS-Defining Opportunistic Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de febrero de 2012;54(3):424-33.
64. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescence Kaposi's Sarcoma After Initiation of HAART: A Manifestation of Immune Reconstitution Syndrome. *AIDS Patient Care and STDs*. octubre de 2005;19(10):635-44.
65. Bower M, Nelson M, Young A m., Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated With Kaposi's Sarcoma. *JCO*. agosto de 2005;23(22):5224-8.
66. Reid E, Suneja G, Ambinder RF, Ard K, Baiocchi R, Barta SK, et al. AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 de febrero de 2019;17(2):171-89.
67. Arora M, Goldberg EM. Kaposi sarcoma involving the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 1 de julio de 2010;6(7):459-62.
68. Volkow PF, Cornejo P, Zinser JW, Ormsby CE, Reyes-Terán G. Life-threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 12 de marzo de 2008;22(5):663-5.
69. Hindawi. Fatal Disseminated Kaposi's Sarcoma due to Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome following HAART Initiation [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/criid/2013/546578/>
70. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 15 de marzo de 2018;378(11):1029-41.
71. Bihl F, Mosam A, Henry LN, Chisholm JVI, Dollard S, Gumbi P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific immune reconstitution and antiviral effect of combined HAART/chemotherapy in HIV clade C-infected individuals with Kaposi's sarcoma. *AIDS*. junio de 2007;21(10):1245-52.

72. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV*. 12 de febrero de 2015;7:49-64.
73. Fernández-Sánchez M, Iglesias MC, Ablanado-Terrazas Y, Ormsby CE, Alvarado-de la Barrera C, Reyes-Terán G. Steroids are a risk factor for Kaposi's sarcoma-immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality in HIV infection. *AIDS*. 27 de marzo de 2016;30(6):909-14.
74. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, et al. Treatment of HIV-1-Associated Kaposi's Sarcoma with Pegylated Liposomal Doxorubicin and HAART Simultaneously Induces Effective Tumor Remission and CD4+ T Cell Recovery. *Infection*. 1 de junio de 2005;33(3):140-7.
75. Esdaile B, Davis M, Portsmouth S, Sarker D, Nelson M, Gazzard B, et al. The immunological effects of concomitant highly active antiretroviral therapy and liposomal anthracycline treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 22 de noviembre de 2002;16(17):2344-7.
76. More on HIV-Associated Kaposi's Sarcoma | NEJM [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc072994?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
77. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriales S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. junio de 1999;17(6):1876-83.
78. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2010;116(16):3969-77.
79. Krown SE, Moser CB, MacPhail P, Matining RM, Godfrey C, Caruso SR, et al. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 11 de abril de 2020;395(10231):1195-207.
80. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II Evaluation of Low-Dose Oral Etoposide for the Treatment of Relapsed or Progressive AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: An AIDS Clinical Trials Group Clinical Study. *JCO*. agosto de 2002;20(15):3236-41.
81. Busakhala NW, Waako PJ, Strother MR, Keter AK, Kigen GK, Asirwa FC, et al. Randomized Phase IIA Trial of Gemcitabine Compared With Bleomycin Plus Vincristine for Treatment of Kaposi's Sarcoma in Patients on Combination Antiretroviral Therapy in Western Kenya. *J Glob Oncol*. septiembre de 2018;4:1-9.
82. Ramaswami R, Polizzotto MN, Lurain K, Wyvill KM, Widell A, George J, et al. Safety, Activity, and Long-term Outcomes of Pomalidomide in the Treatment of Kaposi Sarcoma among Individuals with or without HIV Infection. *Clinical Cancer Research*. 3 de marzo de 2022;28(5):840-50.

83. Koon HB, Krown SE, Lee JY, Honda K, Rapisuwon S, Wang Z, et al. Phase II Trial of Imatinib in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *JCO*. 10 de febrero de 2014;32(5):402-8.
84. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, O'Mahony D, Bernstein W, Aleman K, et al. Phase II Study of Bevacizumab in Patients With HIV-Associated Kaposi's Sarcoma Receiving Antiretroviral Therapy. *JCO*. mayo de 2012;30(13):1476-83.
85. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest*. 1 de mayo de 1997;99(9):2082-6.
86. Neyts J, De Clercq E. Antiviral drug susceptibility of human herpesvirus 8. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. diciembre de 1997;41(12):2754-6.
87. Friedrichs C, Neyts J, Gaspar G, Clercq ED, Wutzler P. Evaluation of antiviral activity against human herpesvirus 8 (HHV-8) and EpsteinBarr virus (EBV) by a quantitative real-time PCR assay. *Antiviral Res* 2004; 62:121–3.
88. Mocroft A, Youle M, Gazzard B, Morcinek J, Halai R, Phillips AN. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS*. septiembre de 1996;10(10):1101-5.
89. Activation of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8) Lytic Replication by Human Cytomegalovirus | *Journal of Virology* [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.75.3.1378-1386.2001?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
90. Casper C, Krantz EM, Corey L, Kuntz SR, Wang J, Selke S, et al. Valganciclovir for Suppression of Human Herpesvirus 8 Replication: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Infect Dis*. 1 de julio de 2008;198(1):23-30.
91. Chao CA, Lin YF, Lee TF, Wu SJ, Chen KH, Su YC, et al. Coexistent disseminated Kaposi's sarcoma and disseminated Mycobacterium avium complex infection in a patient with AIDS. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 13 de septiembre de 2022 [citado 25 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118222001517>
92. Pietras TA, Baum CL, Swick BL. Coexistent Kaposi sarcoma, cryptococcosis, and Mycobacterium avium intracellulare in a solitary cutaneous nodule in a patient with AIDS: Report of a case and literature review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 de abril de 2010;62(4):676-80.
93. Furukawa Y, Hamada H, Kamikawaji K, Unoki T, Inoue H, Tashiro Y, et al. Successful treatment of an AIDS patient with prolonged Mycobacterium avium bacteremia, high HIV RNA, HBV infection, Kaposi's sarcoma and cytomegalovirus retinitis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 1 de febrero de 2020;26(2):279-81.
94. Cole MC, Cohen PR, Satra KH, Grossman ME. The concurrent presence of systemic disease pathogens and cutaneous Kaposi's sarcoma in the same lesion: Histoplasma

capsulatum and Kaposi's sarcoma coexisting in a single skin lesion in a patient with AIDS. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 de febrero de 1992;26(2):285-7.

95. Thakker S, Verma SC. Co-infections and Pathogenesis of KSHV-Associated Malignancies. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2016 [citado 25 de septiembre de 2022];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00151>
96. Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. *Blood*. 24 de octubre de 2019;134(17):1385-94.
97. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>