



Revisión

Sarcoma de Kaposi epidémico. Una revisión narrativa

*Epidemic Kaposi sarcoma. A narrative review.*Nallely Alejandra Vázquez-Aguirre,¹ Ana Lilia Morales-Santaella¹ y Beatriz Hernández-Monjaraz²¹ Pasante de la carrera de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM² Unidad de Investigación en Gerontología, FES Zaragoza, UNAM

RESUMEN

Introducción. El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia maligna de células endoteliales linfáticas. La principal localización es cutánea y su diagnóstico definitivo se establece mediante un estudio histopatológico. **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento sobre el sarcoma de Kaposi de tipo epidémico. **Desarrollo.** Existen cuatro tipos clínicos de SK: el clásico, el endémico o africano, el iatrogénico y el epidémico o asociado a VIH (KSHV). Este último, es la neoplasia más frecuentemente asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH). También se ha asociado al herpes virus humano 8 (HHV-8) y puede ser agente causal del KSHV. **Conclusiones.** La detección y tratamiento oportuno del KSHV, incrementa la esperanza de vida de los pacientes con VIH. Además, el reconocimiento y las medidas de salud pública pueden reducir su propagación y ayudar a reducir la incidencia del KSHV.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus herpes 8, cáncer.

ABSTRACT

Introduction. Kaposi sarcoma (KS) is a malignant neoplasm of lymphatic endothelial cells. The main location is cutaneous, and its definitive diagnosis is established by a histopathological study. **Aim.** To present the state of the art of knowledge on epidemic-type Kaposi sarcoma. **Narrative.** There are four clinical types of KS: classic, endemic or African, iatrogenic and epidemic or Kaposi sarcoma HIV-associated (KSHV). The latter is the most frequently associated neoplasm with the human immunodeficiency virus (HIV). It has also been related to human herpesvirus 8 (HHV-8) and can be a causative agent of KSHV. **Conclusions.** Early detection and treatment of KSHV increases life expectancy of patients with HIV. In addition, recognition and public health measures can reduce its spread and help reduce the incidence of KSHV.

Key words: Human immunodeficiency virus (HIV), herpes virus 8, cancer.

Correspondencia: Beatriz Hernández-Monjaraz

E.mail: beatrizhmonjaraz@hotmail.com

Artículo recibido: 14 de enero de 2021

Artículo aceptado: 5 de marzo de 2021

Vázquez-Aguirre NA, Morales-Santaella AL y Hernández-Monjaraz B. Sarcoma de Kaposi epidémico. Una revisión narrativa. CyRS. 2021; 3(1):49-59.

DOI: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2021.3.1.6>



INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK), fue denominado como “Idiopatische multiples pigment sarcoma der haut” (Sarcoma múltiple pigmentado idiopático de piel) en 1872, por Moritz Kaposi, quien lo describió, por primera vez, como una neoplasia de células endoteliales linfáticas. Con el paso del tiempo, se diferenciaron varios subtipos epidemiológicos de SK y, entre ellos, el epidémico o asociado a VIH (*Kaposi's sarcoma HIV-associated*, KSHV por sus siglas en inglés), que es la neoplasia más frecuente asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En los años 80 se reportaron los primeros casos de KSHV en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^{1,2}

El SK es hasta 20,000 veces más frecuente en pacientes infectados con SIDA que en la población general y hasta 300 veces más frecuente en pacientes con SIDA que en otros grupos de pacientes inmunosuprimidos. En los pacientes con SIDA, el KSHV afecta de forma más severa a nivel mucocutáneo y visceral, con capacidad de diseminación al tracto gastrointestinal, pulmones e hígado hasta en 50% de los casos. También puede afectar a nivel de bazo, páncreas, glándulas suprarrenales, testículos y ganglios linfáticos.^{3,4}

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la asociación entre SK y VIH varía, sin embargo, en México hasta el 7% de los pacientes con VIH/SIDA tienen neoplasias malignas y aproximadamente el 70% son KSHV.⁵

Se reconocen cuatro tipos de SK: el clásico, el endémico, el iatrogénico y la forma epidémica o asociada a virus de inmunodeficiencia humana (KSHV), siendo ésta última más comúnmente asociada con la infección por VIH-1 que con la infección por VIH-2.⁶⁻⁸ En diversos estudios, se han reportado casos de SK en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) sin ser portadores de infección por VIH, por lo que este grupo podría llegar a identificarse como una posible quinta forma de SK.^{9,10}

ETIOLOGÍA DEL SARCOMA DE KAPOSI EPIDÉMICO

Se ha reconocido al virus herpes humano 8 (HHV-8) como agente etiológico del KSHV. Este

virus pertenece al grupo de herpes virus gamma y ocupa el octavo lugar de los virus herpes, de ahí su denominación. Se ha demostrado que, hasta el 95% de las lesiones de KSHV, contienen material genético de herpes virus.¹¹

Actualmente, se han identificado tres disparadores en KSHV: el gen transactivador (tat) del VIH (codificado por VIH-1 es un pequeño péptido catiónico que puede penetrar en una variedad de células), citocinas y el HV-8.¹²

Sin embargo, los dos primeros no explican por sí solos o asociados, el desarrollo del KSHV, por lo que la presencia de HV-8 se considera un elemento imprescindible. La principal forma de transmisión es por medio de saliva, otras menos comunes son por contacto sexual, hemática y recepción de órganos sólidos.¹³ Por lo cual, la cavidad oral es un objetivo importante de la infección aguda por KSHV y también un reservorio potencial latente del mismo.^{14,15}

La introducción de la terapia antirretroviral combinada en 1996 disminuyó dramáticamente la incidencia de KSHV. El riesgo de presentarlo es aproximadamente dos veces mayor en hombres heterosexuales que en mujeres, y hasta seis veces mayor en HSH en comparación con las mujeres.¹⁶

FISIOPATOLOGÍA

Fijación. Una vez que el SKHV entra al organismo, se une a las células del huésped a través de varios receptores de superficie ($\alpha 3\beta 1$, $\alpha V\beta 5$ y $\alpha V\beta 3$), al heparán sulfato y a los receptores unidos a las tirosin cinasas como el EPHA2. Una vez que las glicoproteínas de la superficie viral se unen con estos receptores del huésped, el material genético del virus dentro del virión es liberado al citoplasma y transportado al núcleo para su inclusión (Figura 1).¹⁰

Periodo de Latencia. Dentro del núcleo, el genoma del virus se circula y queda como un episoma, el cual expresará una serie de moléculas, entre ellas, una proteína nuclear asociada a la latencia (LANA) codificada por ORF73, que al unirse al cromosoma del huésped, le permite replicarse junto al ciclo celular normal del éste,

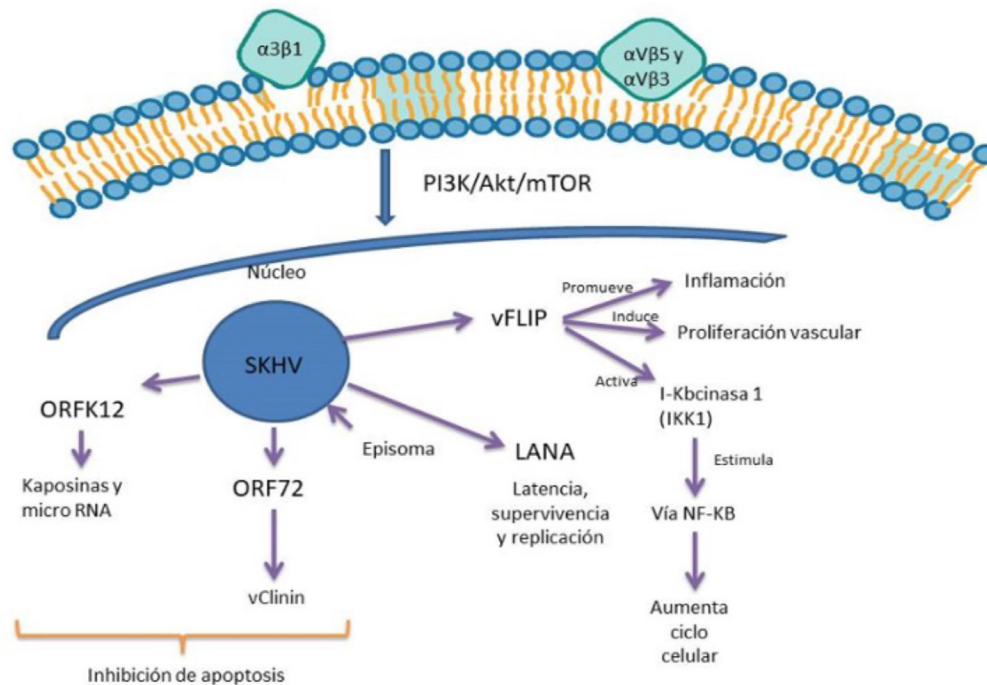


Figura 1. El SKHV se une a las células del huésped a través de los receptores de superficie $\alpha 3\beta 1$, $\alpha V\beta 5$ y $\alpha V\beta 3$. Una vez que las glicoproteínas de superficie viral se unen con estos receptores del huésped, el material genético del virus dentro del virión es liberado al citoplasma y transportado al núcleo para su inclusión. Dentro de éste, el genoma del virus se circula y queda como un episoma, que expresará la proteína nuclear asociada a latencia (LANA) que permite replicarse junto al ciclo celular normal del huésped, promueve la latencia y supervivencia del virus. También expresa una molécula vFLIP, que a su vez activa a la I-kB cinasa 1 (IKK1) que estimula la expresión de la vía NF- κ B que aumenta el ciclo de vida celular del huésped. La molécula vFLIP también induce la proliferación vascular y un genotipo inflamatorio cuando se expresa en células endoteliales. Entre otros genes también se expresan ORF72 que codifica a vClinin y ORFK12 que codifica una serie de kaposinas, proteínas señalizadoras, varios micro RNA, que codifican proteínas transmembrana. Una vez que estas moléculas se expresan dentro del huésped provocan el aumento de vida de estas, inhiben la apoptosis y mantienen latente al virus.

promueve la latencia del virus y su supervivencia. También expresa una molécula vFLIP, codificada por ORF71, que a su vez activa a la I-kB cinasa 1 (IKK1), la cual estimula la expresión de la vía NF- κ B y ésta aumenta el ciclo de vida celular del huésped. La molécula vFLIP también induce la proliferación vascular y un genotipo inflamatorio cuando se expresa en células endoteliales. Entre otros genes también se expresan ORF72, que codifica a vClinin, y ORFK12 que codifica una serie de kaposinas (proteínas señalizadoras) y varios micro RNA (k15 y k1) que codifican proteínas transmembrana. Una vez que estas moléculas se expresan dentro del huésped provocan el aumento de vida de estas, inhiben la apoptosis y mantienen latente al virus.^{10,17}

Ciclo lítico. Aún no se describen los estímulos que provocan que una célula latente inicie la reactivación espontánea del virus. Sin embargo,

se conoce que una vez que esta célula inicia la reactivación espontánea, replica el genoma viral. En este sentido, se ha observado que también expresa una molécula llamada RTA la cual es un factor de transcripción viral que actúa como "llave". RTA activa la expresión de promotores celulares y virales para, a su vez, asegurar la presencia y replicación del genoma viral.¹⁰

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico se caracteriza por presentar máculas de color rojo purpúrico y placas irregulares, que evolucionan a un aspecto equimótico. Es bilateral y afecta, predominantemente, a los miembros pélvicos. Con frecuencia, se observan neoformaciones de tipo nodular de tamaño variable que inicialmente cursan asintomáticos, pero pueden sangrar y asociarse con angioedema.^{18,19}



En el KSHV son frecuentes las lesiones orales a nivel de paladar y encías, lo que ocasiona dolor y por lo cual la disfagia se considera una de sus primeras manifestaciones.²⁰ Aunado a esto, si el paciente padece de enfermedad periodontal, ésta podría ser un factor que contribuya a crear un microambiente oral que estimula la replicación y la infección del KSHV.²¹ Algunos autores han observado que patógenos periodontales clásicos, como *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*, producen cinco ácidos grasos de cadena corta diferentes, como subproductos metabólicos, los cuales suprimen las histonas desacetilasas, EZH2 y SUV39H1 para promover la replicación del virus del herpes asociado al SK.²⁰

Cuando se explora la cavidad oral y la orofaringe, se observa que hasta el 60% de los pacientes con KSHV, tiene afectación de la piel y la mucosa, mientras que del 15 al 35% tiene compromiso visceral, principalmente a nivel gastrointestinal y pulmonar. Cuando estos últimos están involucrados, es frecuente que el paciente tenga disnea, tos, y hemoptisis.¹³

En caso de que el compromiso sea gastrointestinal, puede ser que el paciente con KSHV no tenga sintomatología o también puede presentar sangrado. La broncoscopia y endoscopia sólo se solicitan cuando hay síntomas indicativos de lesiones viscerales. El diagnóstico definitivo de KSHV se establece mediante sospecha clínica, confirmándose con estudio histopatológico.^{15,16,18}

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

En las lesiones tempranas del KSHV se observan patrones característicos de un proceso inflamatorio, con infiltrado perivascular linfoplasmocitario en dermis superficial y profunda. En este tipo de lesiones o cuando el diagnóstico es dudoso, las técnicas de inmunohistoquímica son útiles. Conforme la enfermedad avanza, las lesiones evolucionan a placas y nódulos, los cuales presentan un aumento de células fusiformes ordenadas en fascículos entre los haces de colágena de la dermis y alrededor de espacios vasculares de reciente formación. Las lesiones en placa suelen afectar el total espesor de la dermis y generalmente se extienden a las áreas superficiales del tejido celular subcutáneo. En

cuanto al análisis citológico, no se observa atipia citológica y el número de mitosis es escaso.²²

Los fascículos vasculares son marcados con el anticuerpo D2-40, puesto que son de origen linfático. También son positivos otros marcadores de endotelio vascular no linfático como CD31 y CD34. Otro método de utilidad es un PCR de hibridación in situ (ISHPCR), gracias al cual se observa la presencia de HHV-8 en las células planas endoteliales que recubren los espacios vasculares de lesiones de KSHV, así como en las típicas células fusiformes. Es frecuente que en el estudio histopatológico se observe la proliferación de canales vasculares irregulares que disecan vasos preexistentes, a lo cual se le denomina: "signo del promontorio".²³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, el KSHV se confunde con la angiomatosis bacilar, que es causada por *Bartonella henselae* y que por ser un bacilo Gram negativo la antibioticoterapia es el tratamiento ideal. Este padecimiento, se caracteriza clínicamente, por la aparición de lesiones cutáneas nodulares de color rojo y violáceo, altamente vasculares, que se rompen fácilmente o se ulceran. Otros diagnósticos diferenciales que deben realizarse son el angiosarcoma, el hemangioma, la esporotricosis, el eritema nudoso, el granuloma piógeno, los dermatofibromas y las infecciones por micobacterias atípicas (como *Mycobacterium marinum*).²⁴

TRATAMIENTO

Puesto que el KSHV se manifiesta en muchas formas, las terapias también deben dividirse en múltiples escenarios de aplicación (Cuadro 1). De forma general, el tratamiento varía de acuerdo con la forma de presentación clínica, extensión de las lesiones y el tipo de afección, es decir, cutáneo-mucosa o visceral. Se ha sugerido un efecto antitumoral directo en las lesiones angioproliferativas con inhibidores de proteasas, al inhibir bFGF y VEGF. De acuerdo con el momento en el que se diagnostica el KSHV, la respuesta favorable al tratamiento varía ser entre el 20-80%.¹³

Cuadro 1. Principales tratamientos para el sarcoma de Kaposi

Autor/Año	Objetivo	Diseño/ Población	Tratamiento	Hallazgos
Castilho <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Determinar la incidencia y factores de riesgo del SK en relación con el inicio del TAR.	Cohortes de adultos que viven con el VIH en América Latina	TAR	<p>El riesgo de SK agrave es más alto antes y poco después del inicio del TAR. El diagnóstico temprano del VIH y la iniciación del TAR siguen siendo prioridades críticas en América Latina.</p> <p>Entre los factores de riesgo se encontró que fueron bajo CD4, tener HSH, la edad y los antecedentes de otras enfermedades definitorias del SIDA.</p>
Freeman <i>et al.</i> (2020) ³⁹	Evaluar el efecto de la quimioterapia para el SK asociado al VIH en regiones con recursos limitados.	Estudio retrospectivo en África Oriental.	Quimioterapia	A los 12 meses de presentar la enfermedad, el 47% de los pacientes había iniciado la quimioterapia y el 32% no la había iniciado, pero había recibido TAR. De los que recibieron quimioterapia, el 72% estaba vivo a los 12 meses y el 28% había muerto; de los que solo recibieron TAR, el 69% de los pacientes estaba vivo y el 31% había muerto.
Krown <i>et al.</i> (2020) ³⁹	Evaluar alternativas de tratamiento para la enfermedad en estadio avanzado en áreas con recursos limitados.	Ensayo clínico. 334 pacientes de Brasil, Kenia, Malawi, Sur África, Uganda y Zimbawe.	Paclitaxel más TAR.	<p>El uso de paclitaxel más TAR para tratar el SK asociado al SIDA avanzado, mejora los resultados en comparación con los regímenes de tratamiento más utilizados.</p> <p>Hacer que el paclitaxel esté ampliamente disponible como tratamiento inicial para el sarcoma de Kaposi avanzado en comunidades con bajos recursos, requerirá mejoras en la infraestructura y el personal dedicado a la atención del cáncer.</p>
Macken <i>et al.</i> (2018) ⁴⁰	Evaluar la supervivencia y calidad de vida en niños con quimioterapia combinada con vincristina, bleomicina y etopósido.	Cohorte de pronóstico. 56 niños de Malawi	Quimioterapia combinada con vincristina, bleomicina y etopósido.	<p>La supervivencia y la calidad de vida mejoran con quimioterapia combinada con vincristina, bleomicina y etopósido.</p> <p>Sin embargo, se necesitan un mayor tamaño muestral para determinar el manejo óptimo del esquema.</p>



Cuadro 1. Principales tratamientos para el sarcoma de Kaposien

Autor/Año	Objetivo	Diseño/ Población	Tratamiento	Hallazgos
Dubrow <i>et al.</i> (2017) ³⁷	Evaluar la relación entre el riesgo de SK y el momento del tratamiento con TAR.	Cohortes de adultos con VIH de en Canadá y Estados Unidos	TAR	El CD4 reciente, la CV reciente y la CV acumulada son factores de riesgo del desarrollo de SK. Es importante controlar la replicación del VIH inmediatamente después su diagnóstico para prevenir el SK. No se encontró evidencia de actividad directa anti-SK del TAR, independiente de CD4 y CL.
Herce <i>et al.</i> (2015) ³⁴	Evaluar los resultados clínicos de 12 meses quimioterapia, TAR y apoyo psicosocial brindado por trabajadores de salud comunitarios.	Cohorte retrospectiva con 114 pacientes adultos	TAR, quimioterapia y apoyo psicosocial.	El uso de TAR y quimioterapia es seguro, eficaz y factible en entornos rurales con recursos limitados. Las intervenciones psicosociales para mejorar el seguimiento y los resultados clínicos, son un área de oportunidad.
Gbabe <i>et al.</i> (2014) ⁴¹	Evaluar la ventaja adicional de la quimioterapia más TARGA en comparación con TARGA sola, en adultos con SK grave o progresivo.	Ensayo clínico. 172 adultos infectados por el VIH con SK grave	TARGA	TARGA más quimioterapia puede ser benéfica para reducir la progresión de la enfermedad en comparación con TARGA sola en pacientes con SK grave o progresivo. Para los pacientes en TARGA, al elegir entre diferentes regímenes de quimioterapia, no se observaron diferencias entre la doxorubicina liposomal, la daunorrubicina liposomal y el paclitaxel.
Maskew <i>et al.</i> (2013) ⁴²	Evaluar el efecto del SK sobre la supervivencia y las respuestas al tratamiento inmunológico y virológico a los 6 y 12 meses después del inicio del TAR.	Cohortes en curso de adultos de Ciudad del Cabo y Johannesburgo	TAR	Las personas con VIH y SK tienen un mayor riesgo de mortalidad durante el primer año, a pesar de la terapia con TAR. Los adultos con SK que sobreviven al primer año de terapia, demostraron una respuesta inmunológica más deficiente al TAR que aquellos sin SK.

Cuadro 1. Principales tratamientos para el sarcoma de Kaposien

Autor/Año	Objetivo	Diseño/ Población	Tratamiento	Hallazgos
Mosam <i>et al.</i> (2012) ⁴³	Comprobar que terapia es mejor, si únicamente TARGA o quimioterapia más TARGA	59 sujetos en Sudáfrica, que no tenían tratamiento previo	TARGA	Después de 12 meses de tratamiento, hubo una mejoría significativa en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento de quimioterapia combinado con TARGA
Roucco <i>et al.</i> (2011) ⁴⁴	Conocer el efecto de la quinina y sus derivados, en pacientes con SK	África central	Quinina	La quinina y los antimaláricos relacionados, reducen la incidencia de SK y linfoma de Burkitt en África central, la región donde estos tumores "oportunistas" relacionados con el virus del herpes son más prevalentes.

SK: sarcoma de Kaposi epidémico; TAR: terapia antirretroviral; TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad; HSH: relaciones sexuales entre hombre; CV: carga viral.

Por otra parte, existen algunos grupos de investigación que sugieren que los inhibidores de la proteasa del VIH, y en particular el nelfinavir, podría, accesoriamente, tener actividad contra el KSHV.²⁵ Sin embargo, otros grupos de investigación señalan que no encuentran diferencias clínicas en el KSHV comparando con un régimen que no contiene inhibidor de proteasa, o contra un régimen que contiene inhibidor de proteasa.^{26,27}

Asimismo, se ha observado que el tratamiento con paclitaxel más TAR en pacientes con KSHV y SIDA avanzado, mejora los resultados en comparación con los regímenes de tratamiento más utilizados. Este esquema ha sido utilizado como tratamiento inicial para el KSHV avanzado en entornos rurales con recursos limitados.²⁸

Por otra parte, es importante considerar el desarrollo de síndrome de reconstitución inmune asociado con el inicio del tratamiento antirretroviral. Este fenómeno consiste en que una fracción de pacientes con KSHV que ha progresado,

responde a la introducción de la terapia antirretroviral.²⁹

También se ha observado que el KSHV responde favorablemente a la reconstitución inmunitaria y la supresión del VIH. Lo cual, probablemente se deba a que ayuda al sistema inmune y suprime la replicación del VIH.³⁰

Los criterios diagnósticos del síndrome de reconstitución inmune por KSHV, e inicio de tratamiento antirretroviral combinado de acuerdo con el Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA son:

1. Iniciar, reiniciar o alterar el régimen de la terapia antirretroviral combinado (TAR).
2. Aumento de CD4+ > 50 células/mL o un aumento de dos veces en el recuento de CD4+ y la disminución de carga viral de VIH mayor a 0.5 log.
3. Progresión mayor esperada del KSHV en las 12 semanas de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado.³¹



La TAR combinada puede ser empleada como la primera opción de tratamiento.³² En casos de enfermedad rápidamente progresiva y afectación visceral, será necesario considerar el uso de quimioterapia.³³ Los tratamientos locales están indicados en estadios iniciales, especialmente si la localización es exclusivamente cutánea, aunque las recurrencias son frecuentes. Entre éstos se encuentran la escisión quirúrgica, el láser y la crioterapia. Para el tratamiento de lesiones orales y lesiones cutáneas maculares se suele emplear el láser de argón, láser de dióxido de carbono y de colorante pulsado. Al ser el KSHV una neoplasia altamente radiosensible, con este recurso podría conseguirse una remisión completa en aproximadamente 80% de los pacientes.^{7,13}

Finalmente, y no menos importante, se ha señalado la importancia de las intervenciones psicosociales para mejorar el seguimiento y los resultados clínicos de los pacientes, por lo cual esta es considerada un área de oportunidad.³⁴

PREVENCIÓN

Actualmente no se recomienda alguna intervención específica para la prevención de KSHV. Diversos estudios han demostrado que el ganciclovir podría disminuir la incidencia de KSHV, sin embargo, no está indicado su uso de manera rutinaria.³¹

Dado que el KSHV es una enfermedad infecciosa, otra opción para la prevención de este, podría ser la vacuna contra el VIH, la cual eliminaría el SK relacionado con el SIDA, o una vacuna contra el KS, que eliminaría todos los casos de SK. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna contra el KSHV se ha visto obstaculizado por características biológicas específicas del KSHV, como su latencia y la capacidad para evadir el sistema inmunológico del huésped.³⁵

Mientras esto sucede, el diagnóstico temprano del VIH y la iniciación del laTAR, siguen siendo prioridades críticas en América Latina.³⁶ En este sentido, se ha señalado la importancia de controlar la replicación del VIH inmediatamente después su diagnóstico para prevenir el KSHV, puesto que el CD4+ reciente, la carga viral (CV) reciente y la CV acumulada, son factores de riesgo del desarrollo de SK.³⁷

PRONÓSTICO

Con la finalidad de disponer de parámetros pronósticos para los pacientes con SK, se ha creado el índice pronóstico de mortalidad, el cual considera al momento del diagnóstico, (i): tener SK al momento de diagnosticar SIDA; (ii) tener recuentos de CD4+ menores de 100 mg/mL; (iii) que el paciente sea mayor de 50 años y (iv) tener otra enfermedad oportunista en el momento del diagnóstico de KSHV.³⁶

Si bien el pronóstico puede variar, se ha observado que la supervivencia en pacientes con KSHV con afectación cutánea es del 90%, se reduce a 70% cuando hay afectación visceral y a 50%, sobre todo en las formas cutáneas o cuando la inmunosupresión empeora.^{25,31,38}

Puesto que la evaluación de la respuesta en estos pacientes al tratamiento no sigue los criterios oncológicos habituales, en algunas ocasiones se da la respuesta completa a pesar de la persistencia de las lesiones cutáneas en forma de máculas residuales pigmentadas.³⁸

CONCLUSIONES

El conocer, diagnosticar y tratar oportunamente el KSHV, incrementa la esperanza de vida de los pacientes con VIH. Además, el reconocimiento y las medidas de salud pública pueden reducir su propagación y ayudar a reducir la incidencia del KSHV. sta situación.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/ AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. Clin Infect Dis. 2008; 47(1): 1209-1215. doi: 10.1086/592298

2. Szajerka T, Jablecki J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev.* 2007; 9(1): 230-236.
3. Wamburu G, Masenga EJ, Moshi EZ, Schmid-Grendelmeier P, Kempf W, Orfanos CE. HIV-associated types of Kaposi's sarcoma in an African population in Tanzania. Status of immune supp. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(6): 677-682. doi: 10.1684/ejd.2006.0015.
4. Roiz-Balaguer M, Morales-Barrabia I. Sarcoma de Kaposi: Clasificación y evaluación en Zimbabwe. *Rev Haban Cien Méd.* 2010; 9(2): 230-237.
5. Sánchez-Peña P, Romero-Guadarrama MB, Aguirre-García J. Diseases associated with HIV infection: study of biopsies and surgical resection specimens at a large general hospital in Mexico City. *Ann Diagn Pathol.* 2009; 13(3): 162-167. doi: 10.1016/j.anndiagpath.
6. Ariyoshi K, Schim van der Loeff M, Cook P, Whitby D, Corrah T, Jaffar S, et al. Kaposi's sarcoma in the Gambia, West Africa is less frequent in human immunodeficiency virus type 2 than in human immunodeficiency virus type 1 infection despite a high prevalence of human herpesvirus 8. *J Hum Virol.* 1998; 1(1): 193-199.
7. Rojo-Enríquez A. Sarcoma de Kaposi: revisión de la literatura e ilustración de un caso. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2013; 11(1): 23-31.
8. Schwartz R, Micalli G, Nasca M, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(2): 179-206. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.001.
9. Denis D, Seta V, Regnier-Rosencher E, Kramkimel N, Chanal J, Avril MF, et al. A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(1): 1377-84. doi: 10.1111/jdv.14831
10. Cesarman E, Damiana B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(9): 1-21. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9.
11. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994; 266(1): 1865-1869. doi: 10.1126/science.7997879.
12. Rusnati M, Presta M. HIV-1 Tat protein and endothelium: from protein/cell interaction to AIDS-associated pathologies. *Angiogenesis.* 2002; 5(3): 141-151. doi: 10.1023/a:1023892223074.
13. Figueroa-Benítez E, López-Zepeda LD, Navarrete-Franco G. Sarcoma de Kaposi. Revisión de la literatura, un enfoque en la etiopatogenia. *Dermatología CMQ.* 2018; 16(2): 128-133.
14. Feller L, Lemmer J, Wood NH, Jadwat Y, Raubheimer EJ. HIV-associated oral Kaposi sarcoma and HHV-8: a review. *J Int Acad Periodontol.* 2007; 9(4): 129-136.
15. Triantos D, Horefti E, Paximadi E, Kyriakopoulou Z, Karakassiliotis G, Papanastasiou K, et al. Presence of human herpes virus-8 in saliva and non-lesional oral mucosa in HIV-infected and oncologic immunocompromised patients. *Oral Microbiol Immunol.* 2004; 19(3): 201-204. doi: 10.1111/j.0902-0055.2002.00131.x.
16. AIDS-defining Cancer Project Working Group for leDEA and COHERE in EuroCoord. Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(8): 1316-1326. doi: 10.1093/cid/cix480.
17. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(2): 289-294. doi: 10.5858/arpa.2012-0101-RS.
18. Amerson E, Buziba N, Wabinga H, Wenger M, Bwana M, Muyindike W, et al. Diagnosing Kaposi's sarcoma (KS) in East Africa: how accurate are clinicians and pathologists? *Infect Agent Cancer.* 2012; 7(Suppl 1):6. doi:10.1186/1750-9378-7-S1-P6
19. Schwartz RA, Spicer MS, Janniger CK, Cohen PJ, Melczer MM, Lambert WC. Keloidal Kaposi's



sarcoma: report of three patients. *Dermatology*. 1994; 189(3): 271-274. doi: 10.1159/000246858.

20. Yu X, Shahir AM, Sha J, Feng Z, Eapen B, Nithianantham S, et al. Short-chain fatty acids from periodontal pathogens suppress histone deacetylases, EZH2, and SUV39H1 to promote Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication. *J Virol*. 2014; 88(8): 4466-4479. doi: 10.1128/JVI.03326-13.

21. Morris TL, Arnold RR, Webster-Cyriaque J. Signaling cascades triggered by bacterial metabolic end products during reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol*. 2007; 81(11): 6032-6042. doi: 10.1128/JVI.02504-06.

22. Requena L, Requena C. Histopathology of the more common viral skin infections. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101(3): 201-216.

23. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, Graham AK, Fisher C, Thomas A, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med*. 1995; 1:1274-1278. doi: 10.1038/nm1295-1274.

24. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA study. *Cancer*. 2004; 100(1): 2644-2654. doi: 10.1002/cncr.20309.

25. Hernández-Ruíz E, García-Herrera A, Ferrando J. Sarcoma de Kaposi. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2012; 40(2): 39-48. doi: 10.4464/MD.2021.40.2.5010

26. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, Fatkenheuer G, Grulich A, Reiss P, et al. Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D: A: D study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68(5): 568-577. doi: 10.1097/QAI.0000000000000523.

27. Gantt S, Cattamanchi A, Krantz E, Magaret A, Selke S, Kuntz SR, et al. Reduced human herpesvirus-8 oropharyngeal shedding associated with protease inhibitor-based antiretroviral

therapy. *J Clin Virol*. 2014; 60(2): 127-132. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.002.

28. 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. *Lancet*. 2020; 395(10231): 1195-1207. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33222-2.

29. Letang E, Lewis JJ, Bower M, Mosam A, Borok M, Campbell TB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013; 27(10): 1603-1613. doi: 10.1097/QAD.0b013e328360a5a1.

30. Krown SE, Borok MZ, Campbell TB, Casper C, Dittmer DP, Hosseinipour MC, et al. Stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma: implications for resource-limited environments. *J Clin Oncol*. 2014; 32(23): 2512-2513. doi: 10.1200/JCO.2014.55.8999.

31. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, Powles T, Gazzard B, Bower M. A prognostic index for AIDS associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2006; 367(1): 1495-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68649-2.

32. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019; 114: 117-127. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.036.

33. Dalla Pria A, Pinato DJ, Bracchi M, Bower M. Recent advances in HIV-associated Kaposi sarcoma. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-970. doi: 10.12688/f1000research.17401.1

34. Herce ME, Kalanga N, Wroe EB, Keck JW, Chingoli F, Tengatenga L, et al. Excellent clinical outcomes and retention in care for adults with HIV-associated Kaposi sarcoma treated with systemic chemotherapy and integrated antiretroviral therapy in rural Malawi. *J*

Int AIDS Soc. 2015; 18(1): 19929. doi: 10.7448/IAS.18.1.19929.

35. Wu TT, Qian J, Ang J, Sun R. Vaccine prospect of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Virol.* 2012; 2(4): 482-488. doi: 10.1016/j.coviro.2012.06.005.

36. Castilho JL, Kim A, Jenkins CA, Grinsztejn B, Gotuzzo E, Fink V, et al. Antiretroviral therapy and Kaposi's sarcoma trends and outcomes among adults with HIV in Latin America. *J Int AIDS Soc.* 2021; 24(1): e25658. doi:10.1002/jia2.25658. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25658>

37. Dubrow R, Qin L, Lin H, Hernández-Ramírez RU, Neugebauer RS, Leyden W, et al. Association of CD4+ T-cell Count, HIV-1 RNA Viral Load, and Antiretroviral Therapy With Kaposi Sarcoma Risk Among HIV-infected Persons in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 75(4): 382-390. doi:10.1097/QAI.0000000000001394

38. López L, Corte-Casarreal LA, Navarrete-Franco G. Sarcoma de Kaposi en paciente VIH. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2007; 16(2): 96-99.

39. Freeman EE, Busakhala N, Regan S, Asirwa FC, Wenger M, Seth D, et al. Real-world use of chemotherapy for Kaposi's sarcoma in a large community-based HIV primary care system in Kenya. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 71. doi: 10.1186/s12885-019-6506-3. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-6506-3>

40. Macken M, Dale H, Moyo D, Chakmata E, Depani S, Israels T, et al. Triple therapy of vincristine, bleomycin and etoposide for children with Kaposi sarcoma: Results of a study in Malawian children. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(2). doi: 10.1002/pbc.26841.

41. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 8(8): CD003256. doi: 10.1002/14651858.CD003256.pub2.

42. Maskew M, Fox MP, van Cutsem G, Chu K, Macphail P, Boulle A, et al. Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi sarcoma: a cohort study. *PLoS One.* 2013; 8(6): e64392. doi:10.1371/journal.pone.0064392. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064392>

43. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, Esterhuizen T, Friedland GH, Scadden DT, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 60(2): 150-157. doi: 10.1097/QAI.0b013e318251aedd.

44. Ruocco V, Ruocco E, Schwartz RA, Janniger CK. Kaposi sarcoma and quinine: a potentially overlooked triggering factor in millions of Africans. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(2): 434-436. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.016.