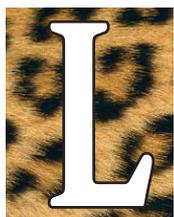


SARCOMA DE KAPOSI:

¿Qué hay de nuevo?



Las lesiones oscuras en la piel típicas del sarcoma de Kaposi se han asociado ya desde el principio de la epidemia al SIDA, siendo históricamente una de las manifestaciones clínicas más estigmatizantes para las personas con VIH/SIDA. Este tipo de cáncer que se da mayoritariamente entre hombres no sólo tiene consecuencias sobre el aspecto físico, sino que también puede comprometer la función de órganos vitales y causar la muerte. Aunque con el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) la prevalencia de esta malignidad ha descendido en los países occidentales de forma importante, todavía hay personas que necesitan tratamientos específicos para el sarcoma de Kaposi, ya sean recién diagnosticadas con VIH, personas en las que TARGA ha fracasado o personas sin acceso al tratamiento antirretroviral.

¿A qué se debe?

Aunque se trata de un tipo de cáncer que ya se conocía antes, el sarcoma de Kaposi (SK) observado en las personas con VIH/SIDA es más agresivo y se da 20.000 veces más que en la población general y 300 veces más que en otras personas inmunodeprimidas como, por ejemplo, las que han recibido un trasplante de órgano. Ello es así por las condiciones especiales que se establecen en la infección por VIH.

En la aparición del SK asociado a SIDA intervienen distintos factores: un virus, relacionado con el virus del herpes humano tipo 8 (VHSK o VHH-8, en sus siglas en inglés); una alteración de la expresión y respuesta a las citoquinas; y una proteína del VIH llamada Tat que estimula el crecimiento de los tumores. Y posiblemente otros factores aún desconocidos que se desvelarán a medida que las investigaciones en curso vayan arrojando más luz sobre esta malignidad.

La manifestación y evolución del SK asociado a SIDA es muy variable: puede ser mínimo y muy localizado, o puede experimentar un crecimiento muy rápido que comprometa la vida de la persona. Las lesiones en la piel suelen darse en las piernas, cara (especialmente en la nariz) y genitales. Pueden ser de color rosa, rojo, púrpura o marrón y de distintos tamaños, desde unos milímetros hasta centímetros. También se puede extender en forma de placas, especialmente en las piernas. Aunque en el caso de las lesiones cutáneas es posible realizar un presunto diagnóstico con una simple observación, se recomienda confirmarlo con una biopsia de piel.

Además de la piel, se da en la boca (paladar, encías) en un tercio de personas. El sistema gastrointestinal también suele verse afectado por las lesiones, incluso sin que aparezcan en la piel. Dependiendo de su gravedad pueden observarse síntomas como pérdida de peso, dolor abdominal, náusea, vómitos y sangrado.

La afectación de los pulmones es también habitual y no necesariamente va acompañada de lesiones en la piel. Los síntomas son dificultad al respirar, fiebre, tos, hemoptisis (expulsión de sangre con la tos) o dolor en el pecho. En algunos casos no se da sintomatología y su diagnóstico se lleva a cabo cuando se realizan rayos X del tórax o una broncoscopia. Se trata de una prueba mediante la cual se pueden observar lesiones en los bronquios y que evita la realización de una técnica más invasiva como la biopsia, no recomendada en estos casos por el riesgo de sangrado.

La aparición de lesiones en los nódulos linfáticos es frecuente y también puede ocurrir sin que existan lesiones en la piel. De hecho, cualquier órgano sólido puede verse afectado, según indican los resultados de autopsias en las que se ha encontrado SK en hígado, páncreas, corazón, testículos y médula ósea.

Opciones de tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento del SK son: la paliación de síntomas (intentar que los tumores se reduzcan para aliviar los edemas, el daño en órganos internos y el estrés psicológico que provoca); la prevención de la progresión; y en el mejor de los casos la cura.

Las opciones de tratamiento dependerán mayormente de la extensión de la enfermedad y del ritmo de su progresión, de la carga viral del VIH y del estado de la persona (recuentos de CD4, estado general de salud). Además es importante tener en cuenta si la función de ciertos órganos está dañada, lo que podría incrementar la posible toxicidad del tratamiento. Para evitar falta de eficacia o un incremento de la toxicidad también resultará útil explorar las posibles interacciones con otros fármacos que se estén tomando en dicho momento.

El uso de corticosteroides puede inducir o exacerbar el SK. Las personas con VIH/SIDA pueden recibir tratamientos con corticosteroides, por ejemplo, en caso de trombocitopenia inmune o neumonía por *Pneumocystis carinii*.

La terapia antirretroviral

De entrada, ante la aparición de SK se recomienda el inicio de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), puesto que existen datos suficientes que indican que es posible la regresión y desaparición de las lesiones cutáneas con esta estrategia.

El hecho de que TARGA por sí misma pueda tratar el SK responde a distintos factores: la inhibición de la replicación del VIH y por tanto de la producción de la proteína Tat del VIH; la mejora de la respuesta inmune frente al VHSK o VHH-8; y la actividad de ciertos inhibidores de la proteasa (IP) que también inhiben la angiogénesis; es decir, dificultan el crecimiento de los vasos sanguíneos que un tumor necesita para crecer. De todas formas, todavía está por determinar si los regímenes con IP son más activos en el tratamiento del SK que aquellos basados en no análogos de nucleósido (ITINN).



Tratamiento local de lesiones

Aunque el SK es una enfermedad que puede afectar a todo el organismo y manifestarse en puntos distintos, el tratamiento local de ciertas lesiones puede resultar útil cuando éstas son muy abultadas. También se puede usar por razones cosméticas, cuando las lesiones son visibles.

Una de las limitaciones de este tipo de tratamiento es que no previene que aparezcan nuevas lesiones en zonas que no estén siendo tratadas.

El único tratamiento tópico de auto administración que ha sido aprobado para el SK es el gel de alitretinoína (Panretin®). Se trata de un retinoide que precisa ser aplicado entre 4 y 8 semanas para que se note el efecto y cuya principal complicación es la irritación de la piel que en algunos casos puede ser importante.

Otros tratamientos locales que pueden resultar útiles para controlar el crecimiento de un tumor son:

✱ **La quimioterapia intralesional.** La vinblastina es el agente más usado y ofrece muy buenos resultados, las lesiones palidecen y se reducen, aunque no las suele eliminar completamente.

✱ **La radiación.** Útil para tratar lesiones demasiado grandes para el uso de quimioterapia intralesional y demasiado pequeñas para que se realice un tratamiento sistémico. Aunque produce malestar puede realizarse en un periodo corto de tiempo: unas 2 semanas a razón de 3 sesiones cada semana.

También pueden resultar útiles la terapia con láser y la crioterapia (nitrógeno líquido).



Interferón alfa

El interferón alfa es un modificador de la respuesta biológica que puede producir respuestas clínicas significativas en personas con SK, especialmente en aquellos casos en los que las lesiones se limitan a la piel y cuando la inmunosupresión es moderada. En un estudio de los ACTG estadounidenses (Grupo de estudios Clínicos del SIDA, en sus siglas en inglés) se obtuvieron respuestas similares con dos dosis distintas de interferón alfa (1 millón y 10 millones de unidades diarias) en combinación con didanosina (Videx®). Sin embargo, las dosis altas de este agente se asocian a una toxicidad sistémica elevada (fiebre, escalofríos, neutropenia, hepatotoxicidad y daño cognitivo). Es importante también tener en cuenta que en personas con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/mm³ la respuesta tumoral es pobre y los efectos secundarios se exacerban.

TRATAMIENTO SISTÉMICO (O GENERAL)

Quimioterapia

Aunque algunos viejos agentes quimioterapéuticos han mostrado ser muy activos frente al SK tanto solos como en combinación (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, vincristina y etoposida), el tratamiento sistémico actual para el SK incluye las nuevas antraciclinas, así como el paclitaxel. La formulación liposomal de la antraciclinas aporta la ventaja de una vida media en plasma más larga, concentraciones más altas de fármaco en los tumores y menos toxicidad en aquellos órganos que no necesitan tratamiento; es decir, una mejor relación beneficio/riesgo si comparamos con la quimioterapia convencional.

Dos antraciclinas liposomales ya aprobadas, doxorubicina liposomal (Caelyx®) y daunorubicina liposomal (DaunoXome®), se han convertido en el tratamiento de quimioterapia de primera línea para personas con SK sintomático diseminado. La dosis recomendada de doxorubicina liposomal es de 20mg/m² cada tres semanas y la de daunorubicina liposomal es de 40mg/m² cada dos semanas.

Estos tratamientos no sólo reducen los tumores, sino que además mejoran el estado del sistema linfático, de los síntomas gastrointestinales, reducen el dolor y las lesiones desfigurantes. Con este tipo de fármacos no son habituales los efectos secundarios típicos de la quimioterapia, tales como la pérdida de cabello y las neuropatías. Tampoco se han asociado a cardiopatías, una complicación que limitaba el uso de las antraciclinas no liposomales.

El paclitaxel (Taxol®) es otro agente quimioterapéutico aprobado para el SK y ha mostrado una gran eficacia incluso en personas con resistencia a las antraciclinas. La duración media de la respuesta observada en los estudios realizados es la más larga obtenida con tratamientos del SK (unos 10 meses), pero las elevadas tasas de pérdida del cabello, mialgia, artralgia y supresión de la médula ósea, hacen que esta terapia sea menos atractiva que las antraciclinas liposomales. Además, su administración consiste en una infusión de 3 horas de duración. La dosis recomendada es de 100mg/m² cada 2 semanas o 135mg/m² cada 3 semanas. Para evitar una reacción alérgica además deberá administrarse un tratamiento previo que incluye dexametasona, difenidramina y ranitidina o equivalente.

En caso de tomar tratamiento antirretroviral habrá que tener en cuenta también la posible interacción de paclitaxel con los inhibidores de la proteasa (IP) y los no análogos de nucleósido (ITINN), puesto que todos se metabolizan en el hígado por la misma vía (el citocromo P450) pudiendo resultar en un aumento de la toxicidad de paclitaxel. Aunque existen pocos datos al respecto, se ha informado de un incremento notable de la toxicidad en una persona que tomaba, además de paclitaxel, delavirdina (ITINN no disponible en España) y saquinavir. Por el contrario, en un estudio farmacocinético con una sola persona no se vieron diferencias estadísticamente significativas con grupos de control históricos cuando paclitaxel se administraba con indinavir, ritonavir, saquinavir y nevirapina.

Tratamientos en experimentación

✱ **Inhibidores de la angiogénesis.** Puesto que la angiogénesis juega un rol importante en la patogénesis del SK, no es de extrañar que la mayor parte de inhibidores de la angiogénesis que se desarrollan se estén probando en personas con SIDA y SK. Los siguientes productos han mostrado respuestas duraderas en ensayos clínicos: fumagillin, talidomida, metastat, IL-12 e imatinib.

✱ **Antiherpéticos.** Esta estrategia se basa en el tratamiento del virus del herpes asociado al SK (VHSK o VHH-8). En un análisis longitudinal de la cohorte MACS realizado en hombres gay se observó que en aquéllos con enfermedad por citomegalovirus (CMV) el uso de ganciclovir y foscarnet se asoció, aunque no de forma significativa, a una reducción del riesgo de SK. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos que puedan aportar datos más concluyentes sobre esta posible forma de tratar el SK.

REFERENCIA:

Resumen y adaptación al castellano de Dezube B.J., Pantanowitz L., Aboulafia D.M. Management of AIDS-Related Kaposi Sarcoma: Advances in Target Discovery and Treatment. AIDS Read 14(5):236-253, 200. Versión completa en inglés disponible en www.medscape.com