



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**RECuento de Linfocitos T CD4 como predictor de la
Respuesta a quimioterapia con paclitaxel en
Sarcoma de Kaposi asociado a VIH
Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2018-2022**

PRESENTADA POR
DIEGO CARLOS CABEZAS ORELLANA

ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
ONCOLÓGICA

LIMA – PERÚ
2020



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RECuento DE LINFOCITOS T CD4 COMO PREDICTOR DE LA
RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA CON PACLITAXEL EN
SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO A VIH
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2018-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA

PRESENTADO POR

DIEGO CARLOS CABEZAS ORELLANA

ASESOR

DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

LIMA, PERÚ

2020

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definiciones de términos básicos	19
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	27
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	29
FUENTES DE INFORMACIÓN	30
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El sarcoma de kaposi (SK) es un tumor angioproliferativo multifocal causado por el Herpes Virus Humano 8 (VHH-8), también conocido como herpes virus asociado al sarcoma de kaposi (HVSK). Sus lesiones purpúreas características, tienen histológicamente una proliferación de células fusiformes con marcadores de células linfáticas endoteliales, hendiduras vasculares permeables y un infiltrado inflamatorio (1).

El SK fue definido por primera vez en 1872, por Moritz Kaposi, como una enfermedad dermatológica indolente, caracterizada por la presencia de nódulos o placas purpúreas, que se ubicaban en las extremidades distales del cuerpo, la población en la que se describió esta enfermedad eran ancianos varones caucásicos, en su mayoría: austriacos, procedentes de Europa del este y descendientes de judíos (1).

El SK presenta 41 799 casos nuevos a nivel mundial con una mortalidad de 19 902 en el 2018, ubicándose en el puesto trigésimo tercero de 36 tipos de cáncer tanto en incidencia como en mortalidad. Representado de esta forma un cáncer relativamente raro a nivel mundial, pero es endémico en muchos países del sur y este de África. Se estima que es la principal causa tanto de la incidencia y mortalidad por cáncer en: Malawi, Mozambique, Uganda y Zambia. Las tasas en Malawi son las más altas del mundo en ambos sexos (2).

La prevalencia del SK epidémico aumentó desde 1980 como consecuencia de proliferación de la infección por VIH. Esta neoplasia es una enfermedad definitoria del estadio de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA). En la actualidad, el SK es una de las complicaciones más frecuentes del estadio SIDA en países industrializados. El SK epidémico se presenta en todos los grupos etarios, principalmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (3).

El SK es una de las tres neoplasias que definen el estadio de SIDA en el contexto de un paciente VIH (+), junto al linfoma No Hodgkin (Burkitt, primario de SNC, plasmablástico) y el carcinoma de cérvix Invasivo (4).

Para el 2016, vivían 36,7 millones de personas infectadas con VIH a nivel mundial, con una incidencia de 1,8 millones de casos. La mortalidad por causas relacionadas a este retrovirus a nivel mundial fue de un millón de personas. En África, se han registrado 25.6 millones de personas infectadas, siendo esta región la más afligida (5).

En Brasil existen alrededor de 800 000 personas viviendo con VIH/SIDA, y el SK es la neoplasia más frecuente en este grupo (6). Sin embargo, la prevalencia del HVS-K es diferente en las poblaciones: 1.1% en pacientes previamente sanos, 20.4 – 25.9 % en pacientes coinfectados con VIH, y 75.3% en pacientes que son descendientes de indios aborígenes de la región amazónica (7). No se cuentan con datos estadísticos sobre la prevalencia y mortalidad del SK en el Perú.

En Perú, 2700 nuevas infecciones por VIH y 2200 muertes relacionadas a SIDA. Hubieron alrededor de 70 000 personas viviendo con VIH en el 2016, de los cuales, solo el 60% tenía acceso a terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Entre las gestantes infectadas con VIH, el 85% tenía acceso al tratamiento o profilaxis para prevenir la transmisión de VIH a sus hijos. Se estima que menos de 100 recién nacidos fueron infectados por transmisión vertical en el 2016. Entre las personas que viven con VIH, aproximadamente el 35% tiene cargas virales indetectables (8).

Las poblaciones más afectadas por la prevalencia de VIH en el Perú son: trabajadoras sexuales (1.3%), hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (15.2%), transgéneros (13.8%), y reos (0.8%). Desde el 2010, la incidencia de infecciones por VIH incrementó en un 24%, mientras que las muertes relacionadas a SIDA incrementaron en un 14% (8).

En nuestro país, el primer estudio estadístico de VIH/SIDA fue publicado en 1985 por Patrucco. (9), y los primeros casos de SIDA autóctono y SK asociado a SIDA fueron reportados por Castillo, en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en

1986; desde dicha fecha se ha reportado a la Oficina General de Epidemiología del Ministerio de Salud (10). En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, la incidencia de VIH/SIDA es alta, se diagnostican aproximadamente entre 25-30 pacientes nuevos de manera mensual. Desde el 2004, han ingresado más de 2300 pacientes a recibir terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) (11).

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida el recuento de linfocitos T CD4 se asocia a la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en SK asociado a VIH en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2018-2022?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar si el recuento de linfocitos T CD4 predice la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en SK asociado a VIH en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el periodo 2018-2022.

Objetivos específicos

Determinar la incidencia de pacientes con SK asociado a VIH según grupo etario y sexo.

Determinar la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en SK asociado a VIH.

Identificar los efectos adversos más frecuentes de quimioterapia con paclitaxel en pacientes con SK asociado a VIH.

Determinar la prevalencia de comorbilidades en pacientes con SK asociado a VIH.

1.4 Justificación

La presente investigación es un estudio relevante, pues existe un elevado número de personas infectadas con VIH en nuestro medio, a su vez, el SK asociado a VIH es una neoplasia prevalente en esta población, que causa un gran compromiso en la salud del paciente, pudiendo causar desde un compromiso dérmico localizado hasta un compromiso visceral sistémico.

A su vez, el Hospital Nacional Arzobispo Loayza es un centro de referencia a nivel nacional, que maneja una población importante de pacientes VIH (+), debutando muchos de ellos en estadio SIDA. Y que a su vez presentan SK asociado este estadio de inmunodeficiencia.

La relación de las variables planteadas permitirá predecir la respuesta a quimioterapia con paclitaxel con la finalidad de decidir que pacientes son candidatos para recibir tratamiento citotóxico, y que un grupo de pacientes no se beneficiarían potencialmente de dicha terapia agresiva.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, ya que, la institución donde se brindará el tratamiento citotóxico ha autorizado la ejecución del presente proyecto. Se cuenta con los servicios de oncohematología, patología y radiología, que brindan: la quimioterapia, realizan el diagnóstico anatomopatológico, y realizan el estudio de imágenes respectivamente. Las muestras sanguíneas se enviarán al Instituto Nacional de Salud (INS) para la obtención del recuento de linfocitos T CD4 previo al inicio del tratamiento con quimioterapia.

Asimismo, este estudio es factible, porque se cuenta tanto con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación de manera óptima.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Cook M et al., en 2019, realizaron un estudio con el objetivo de resumir la seguridad y eficacia de la terapia con inhibidor de punto de control inmunitario (ICI) en pacientes infectados por VIH con cáncer en estadio avanzado, incluido el SK. El tipo de estudio es revisión sistemática. Se encontró que el 42.5% de los pacientes contaba con cargas virales y conteos de linfocitos T CD4 previos al inicio de la terapia con ICIs, se tomaron controles posteriores al tratamiento, y se obtuvieron los siguientes resultados: la carga viral se mantuvo indetectable en el 93% de pacientes, mientras que el conteo T CD4 aumentó. Se concluyó que la terapia con ICIs parece ser segura y eficaz en personas infectadas por VIH con estadio avanzado de cáncer, ya que no tuvo asociación con cambios adversos en la carga viral y recuento de linfocitos T CD4 (12).

Chang E et al., en 2018, elaboraron un estudio con el objetivo de evaluar la incidencia de SK asociado a VIH de acuerdo al tratamiento antirretroviral (TAR) escogido. El tipo de estudio es revisión sistemática. Los autores identificaron tres estudios retrospectivos tipo cohorte, y los suplementaron uno de los estudios con resultados de seis previos reportes de subgrupos. Se concluyó que el riesgo de incidencia de SK en pacientes VIH (+) fue significativamente reducido, independientemente de la clase TAR, incluso después de ajustar el recuento de T CD4. Sin embargo, los diseños de los estudios publicados no permiten una comparación precisa de los efectos entre las clases de TAR, recomiendan estudios prospectivos para precisar dichos datos (13).

Galanina N et al., en 2018, publicaron un estudio con el objetivo de determinar la tasa de respuesta a ICIs. El estudio es descriptivo, retrospectivo, multicéntrico. Encontraron que el 67% de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento, en 77.8% de los pacientes se evidenció un aumento del recuento de linfocitos T CD4. Se concluyó que los pacientes con SK asociado a VIH tienen una mayor respuesta al bloqueo de punto de control con ICIs, con baja toxicidad. No observaron supresión del conteo de eritrocitos, plaquetas ni leucocitos. El conteo de linfocitos T CD4 tampoco fue afectado con la terapia empleada (14).

Etta M et al., en 2018, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la seroprevalencia y distribución genotípica del VHH-8 en África. El estudio es de tipo revisión sistemática, incluyó más de 100 artículos de más de 50 países africanos. Se concluyó que la alta prevalencia de infección por VHH-8 presente en varios países africanos puede sugerir una infección generalizada a lo largo de todo el continente. Y que la co-infección con VIH puede ser más común en aquellos países endémicos para VHH-8. A su vez, se determinó que los genotipos más prevalentes fueron: A5, B, P y M (15).

Hogan L et al., en 2018, realizaron un estudio con el objetivo de examinar las asociaciones entre neoplasias malignas, quimioterapia, fenotipos de linfocitos T y el ADN del VHH-8 circulante en pacientes con SK asociado a VIH. El estudio es tipo investigación original, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado. Donde se cuantificaron las cargas virales séricas de VHH-8, ADN de células asociadas a VHH-8 y recuento de linfocitos T CD4. Encontraron que no hubo diferencia significativa en los niveles de ADN de VHH-8 pre y pos-quimioterapia. A pesar que los pacientes con SK tenían un promedio de recuento T CD4 menor, no hubo asociaciones significativas con niveles de ADN de VHH-8 séricos. Se concluyó que el diagnóstico concomitante de cáncer en pacientes infectados con VIH, quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas tienen asociaciones variables con la presencia y niveles de ADN circulante de VHH-8, pero que el VHH-8 plasmático se asocia con marcadores tempranos de activación y agotamiento linfocitario (16).

Liu Z et al., en 2017, publicaron un estudio con el objetivo de evaluar la carga de VHH-8 en HSH. El estudio es de tipo revisión sistemática, se aplicó un meta-análisis aleatorizado para combinar la seroprevalencia de VHH-8 en HSH y odds ratio (OR) para factores de riesgo asociados. Los autores encontraron una prevalencia de VHH-8 del 33%, factores asociados significativos, incluyeron: co-infección con VIH, otras ETS, conductas sexuales de riesgo y múltiples parejas sexuales. Se concluyó que el VHH-8 es altamente prevalente entre los HSH y las conductas de riesgo pueden facilitar la transmisión del virus, llegando a ser un problema de salud pública de gran relevancia, especialmente en el contexto de co-infección con VIH (17).

Almeida V et al., en 2017, elaboraron un estudio con el objetivo de determinar si la TARGA se asocia con prevalencia de lesiones orales en pacientes VIH (+). El estudio es de tipo revisión sistemática y meta-análisis, que estimó el riesgo relativo usando el método de Mantel-Haenszel y DerSimonian para determinar la varianza entre los estudios en el modelo de efectos aleatorios. Encontraron resultados significativos a favor del grupo que recibió TARGA, con menor prevalencia de: queilitis angular, candidiasis eritematosa, herpes oral, SK y leucoplasia vellosa oral. Se concluyó que la presencia de lesiones orales en pacientes VIH (+) que reciben TARGA es más baja que en aquellos que no reciben dicha terapia, y que esto podría ocurrir debido a la mejoría en la inmunidad proporcionada por la terapia antirretroviral (18).

Goncalves P et al., en 2017, desarrollaron un estudio con el objetivo de analizar la patogénesis y avances recientes en el tratamiento del SK asociado al VHH-8. El tipo de estudio es revisión sistemática. Se concluyó que las enfermedades asociadas al HVSK representan un grupo de desórdenes heterogéneos, siendo la manifestación principal: la formación tumoral y el exceso de citoquinas. Así mismo, concluyeron que es esencial una mejor comprensión y reconocimiento de esta patología para desarrollar mejores enfoques de prevención y tratamiento (19).

Begré L et al., en 2016, publicaron un estudio con el objetivo de examinar la asociación entre la seropositividad a VHH-8 y sexo en la población general de Sudáfrica, los autores, excluyeron los siguientes grupos: donantes sanguíneos, pacientes hospitalizados y HSH. El tipo de estudio es revisión sistemática y meta-análisis, usando este último para agrupar los odds ratios (OR) de la asociación entre HHV-8 y sexo. Así como metaregresión para identificar modificadores de efectos, como: edad, región geográfica y tipo de prueba de anticuerpos contra el HHV-8. Se concluyó que los varones tenían más probabilidades de ser seropositivos al VHH-8 que las mujeres, dicha prevalencia podría explicar porque los varones tienen un mayor riesgo de desarrollar SK (20).

Rohner E et al., en 2015, desarrollaron un estudio con el objetivo de determinar el riesgo de co-infección con VHH-8 en pacientes infectados con VIH. El estudio es de tipo revisión sistemática y meta-análisis, incluyeron 93 estudios de más de 30 países, Los autores encontraron que los pacientes VIH (+) tenían mayor riesgo de presentar

seropositividad a VHH-8 que los pacientes no infectados con VIH (OR 1.99, 95% intervalo de confianza [IC] 1.70–2.34). Se concluyó que la presencia de VIH se asocia con una mayor seroprevalencia de VHH-8 en todos los grupos etarios y sexos, siendo la relación más fuerte en HSH y niños. (21)

2.2 Bases teóricas

Sarcoma de Kaposi

El SK es un tumor angioproliferativo multifocal cuyo agente etiológico es VHH-8, se caracteriza por presentar una sintomatología sistémica, que puede abarcar desde lesiones cutáneas a compromiso visceral. Las lesiones dérmicas se presentan como nódulos y placas purpúreas características, caracterizándose histopatológicamente por una proliferación de células fusiformes con hendiduras vasculares permeables y un infiltrado inflamatorio importante (1, 22).

El HVSK es un factor necesario para el desarrollo de SK. En ausencia de cofactores, como: VIH o inmunosupresión iatrogénica, el riesgo de desarrollar SK en pacientes infectados con HVSK es relativamente bajo (1).

Subtipos

Existen cuatro subtipos de SK: clásico, endémico, iatrogénico y. El comportamiento clínico varía entre los subtipos epidemiológicos y puede estar relacionado con la etiología de la inmunodepresión subyacente (1, 22).

Manifestaciones clínicas

El SK clásico se caracteriza por presentarse en ancianos varones caucásicos del mediterráneo, y se presenta usualmente como nódulos y placas purpúreas en las partes distales de las extremidades inferiores; el contraste, el subtipo endémico afecta mayormente a jóvenes de ambos sexos, y la forma de presentación es compromiso linfadenopático agresivo con rápida tendencia a la ulceración; por su lado, el subtipo iatrogénico se presenta en pacientes inmunosuprimidos, especialmente en los postrasplantados renales que han sido expuestos a regímenes inmunosupresores; por último, el subtipo endémico se presenta en pacientes

infectados con VIH, específicamente en aquellos que se encuentran en estadio SIDA, la forma de presentación es un patrón agresivo dérmico que compromete las cuatro extremidades, tronco y cara, además de causar compromiso visceral, usualmente a nivel de tracto gastrointestinal (22).

Patogenia

La hiperproliferación de células fusiformes infectadas con VHH-8 es lo característico del SK. El HVSK modifica las vías celulares del huésped mediante múltiples mecanismos, en parte a través de la expresión del HVSK codificado imitador de genes humanos, micro ARN Viral, y activación de genes celulares. A través de estos mecanismos, el VHH – 8 activa mecanismo pro-angiogénicos y pro-supervivencia. En particular, el receptor acoplado de la proteína G (vGPCR) del HVSK induce la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) Y otros factores angiogénicos (1, 22).

Otras proteínas virales importantes, incluyen homólogos de una proteína inhibidora de macrófagos con actividad angiogénica y una interleucina viral (IL-6) con efectos inflamatorios y pro-supervivencia. El HVSK también induce al c-Kit y transformación endotelial a mesenquimal, junto a la sobreproducción de citoquinas humanas y factores de crecimiento tales como VEGF y factor de crecimiento derivado de plaquetas por células infectadas por HVSK, contribuyen a la proliferación de células fusiformes y angiogénesis (1, 22).

El SK es un tumor multifocal sin evidencia de expansión clonal y diseminación. Puede surgir simultáneamente en múltiples lugares anatómicos, sin embargo, no por ello debe estadificarse como metastásico. El estadiaje oncológico estándar y los criterios de respuesta no son aplicables en esta neoplasia (22).

Estadiaje

Por ello, para SK se emplea el sistema de estadiaje: TIS, del Comité Oncológico del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA. La estratificación del riesgo se basa en tres parámetros: carga tumoral (T0 o 1), estado inmunológico (I0 o 1), presencia de cualquier enfermedad sistémica concomitante (S0 o 1). Para cada categoría, un mal pronóstico (subíndice 1) se define respectivamente por: la presencia de enfermedad

cutánea u oral extensa, edema asociado al tumor, ulceración o enfermedad visceral (T1); CD4 <150 células / mm³ (I1); y la presencia de otras infecciones oportunistas, síntomas constitucionales o mal estado general (S1) (1, 22).

Antes del TARGA, un pobre riesgo en una o más categorías era considerado como mal pronóstico. En la era de los antirretrovirales, un punto de corte de conteo de linfocitos T CD4 de 150 células/mm³ no es tan importante para el pronóstico, y dos categorías principales de riesgo han sido definidas: buen pronóstico (T0S0, T1S0 o T0S1) y mal pronóstico (T1S1). Se ha establecido que la afección pulmonar conlleva un riesgo particularmente elevado de muerte. Además, las mujeres que desarrollan SK asociado al VIH tienen un peor pronóstico independiente de otros factores de riesgo de TIS (1, 22).

Al evaluar la respuesta del SK a la terapia, la mayoría de ensayos clínicos utilizan alguna modificación de los criterios establecidos por el Comité Oncológico del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA. Los criterios para una respuesta parcial, incluyen: una disminución del 50% del número total de lesiones, o una disminución del 50% del área de las lesiones cutáneas o el aplanamiento del 50% de lesiones nodulares, en ausencia de progresión de enfermedad. Mientras que la respuesta completa requiere la resolución de todo rastro de enfermedad medible, aunque la hiperpigmentación residual de la piel es común (22).

Tratamiento

El tratamiento con TARGA es esencial para el tratamiento del SK asociado a VIH, y generalmente debe ser la primera indicación terapéutica. Las drogas asociadas con SK iatrogénico, como: corticoides, ciclosporina y rituximab, idealmente deben evitarse o minimizarse en su defecto (1).

El tratamiento específico para SK se emplea para casos específicos, particularmente en pacientes con SK avanzado (T1) que generalmente no tendrán respuestas adecuadas y oportunas a solo tratamiento antirretroviral, o pacientes que tienen la necesidad de una respuesta rápida al tratamiento. En pacientes con compromiso pulmonar, la quimioterapia puede ser requerida con urgencia. Además, la terapia específica para SK se emplea en pacientes con SK no relacionado con el VIH que

requiere terapia, así como en pacientes postrasplantados que no responden a cambios con terapia inmunosupresora (1).

La regresión del SK con solo tratamiento antirretroviral se ha documentado hasta en un 80% de pacientes sin tratamiento previo con TARGA que presentan enfermedad precoz (T0). El control de la viremia del VIH y la reconstitución inmune son determinantes fundamentales del efecto anti-SK de los antirretrovirales. Algunos estudios de laboratorio han sugerido que los inhibidores de proteasa del VIH pueden tener actividad contra SK. Sin embargo, los ensayos clínicos no han mostrado ningún beneficio de TARGA basado en inhibidores de proteasa para prevenir o tratar el SK (1, 22).

El tiempo para una respuesta parcial o total con solo TARGA suele suceder entre 6-12 meses de tratamiento regular, y muchas respuestas son incompletas. En un ensayo aleatorizado en Sudáfrica de TARGA versus TARGA más quimioterapia temprana en pacientes sin tratamiento previo con enfermedad extensa (T1), el grupo que recibió quimioterapia mostró una respuesta significativamente mayor del SK a los 12 meses, apoyando de esta manera el empleo de la terapia específica para SK. Sin embargo, la supervivencia fue similar en ambos grupos (22).

Ocasionalmente, los pacientes infectados con VIH, demuestran progresión del SK o la aparición de un nuevo SK poco después de la iniciación de TARGA. Se ha sugerido que un síndrome de reconstitución inmune inflamatorio puede contribuir a la progresión del SK. Sin embargo, la patogénesis del deterioro o desarrollo inicial del SK en el contexto del inicio de antirretrovirales sigue siendo confuso. Tales pacientes deben ser considerados para terapia adicional contra SK (1, 22).

Las terapias localizadas, generalmente son de utilidad limitada en el SK y pueden asociarse a toxicidad de difícil manejo. Sin embargo, para los pacientes con enfermedad sintomática en un área cutánea limitada, las terapias tópicas tienen actividad. Se necesita de una biopsia para confirmar el diagnóstico de SK, la resección quirúrgica es raramente indicada. Además, los márgenes quirúrgicos libres de enfermedad no sugieren cura, y el SK puede desarrollarse nuevamente en el sitio de la cicatriz quirúrgica (1).

El ácido 9-cis-retinoico tópico está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para uso en SK, se reporta una respuesta del 45% aproximadamente, no obstante, se reporta inflamación local frecuente y resultados cosméticos inadecuados. Otra alternativa tópica es la inyección intralesional de vinblastina a dosis baja o sulfato tetradecilo de sodio al 3%, así como la terapia láser y crioterapia también están descritas. La radioterapia es otra opción, muy eficaz, va desde una dosis única de 8 Gy hasta una terapia fraccionada hasta un total de 16-30 Gy; sin embargo, la progresión fuera del área afectada es frecuente. Las toxicidades locales pueden incluir dermatitis por radiación o ulceración, mientras que, a largo plazo, se puede desarrollar induración y fibrosis (1,22).

Las indicaciones para terapia sistémica en el SK asociado a VIH son imprecisas y deben ser individualizadas, siendo indicadas en los siguientes casos: SK potencialmente mortal, sintomatología visceral, afección cutánea extensa y ulcerante, asociada a edema o dolor. La terapia sistémica también está justificada en enfermedad más limitada en la que la respuesta a TARGA es insuficiente o mal tolerada. Aunque la resolución completa y duradera de enfermedad evidente puede ser realizada, este resultado no implica la cura. El tratamiento está dirigido a disminuir la carga tumoral y la paliación de síntomas, que pueden requerir administración crónica intermitente de quimioterapia sistémica (1, 22).

Varios agentes citotóxicos tienen actividad contra SK. Los agentes más utilizados son: la doxorubicina liposomal y el paclitaxel. La doxorubicina liposomal está aprobada por la FDA para SK y se ha convertido en la quimioterapia estándar de primera línea, generalmente la dosis es de 20 mg/m² cada tres semanas. Asociado a TARGA, las tasas de respuesta de son del 45% al 80%. La daunorrubicina liposomal también está aprobada para SK avanzado, aunque no suele usarse comúnmente. Una consideración importante con las antraciclinas es el riesgo de cardiotoxicidad acumulada, la FDA advierte que la dosis máxima acumulada durante la vida no debe superar los 550 mg/m². Por el otro lado, el paclitaxel está aprobado por la FDA como terapia de segunda línea para SK, siendo su dosis de 100 mg/m² cada dos semanas, que asociado a TARGA, presenta respuestas del 59% al 71% (22).

Un ensayo aleatorizado que compara doxorubicina liposomal a 20 mg/m² cada tres semanas con paclitaxel 100 mg/m² cada dos semanas en pacientes con SK avanzado, demostró una eficacia similar, pero se reportó un aumento de la toxicidad hematológica y neurológica en el grupo de pacientes que recibió paclitaxel. La progresión sintomática después de terminar la quimioterapia fue común, y la supervivencia global libre de progresión a los 12 meses fue de aproximadamente 70% (22).

Otros agentes, con actividad contra SK demostrada incluyen vincristina, vinblastina, doxorubicina, etopósido y bleomicina. Presentan una tasa de respuesta global del 36% en pacientes tratados previamente, la mayoría de los cuales no estaban recibiendo TARGA. Este enfoque puede ser útil en entornos de recursos limitados, aunque su administración aumenta el riesgo de desarrollar leucemia mieloide secundaria a largo plazo (1, 22).

Una opción sistémica adicional es el interferón alfa (IFN- α), una citoquina con actividad inmune moduladora y antiangiogénica. En SK asociado a VIH, es más activo en pacientes con enfermedad limitada y recuentos de linfocitos T CD4 conservados. Desafortunadamente, los efectos sistémicos secundarios lo vuelven una opción limitada para muchos pacientes, ocasiona la siguiente sintomatología: síntomas constitucionales, citopenias, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor e hipotiroidismo. La dosis usual de IFN- α es de 1-5 \times 10⁶ unidades de inyección subcutánea diaria, y aumentar gradualmente la dosis según lo tolere (22).

Existe una necesidad clínica insatisfecha respecto al SK, se requiere de agentes citotóxicos novedosos, menos tóxicos, ya que las terapias actuales establecidas tienen importantes limitaciones. En particular, hay pocos agentes orales efectivos, y aquellos más útiles suelen asociarse con neutropenia. El riesgo de cardiotoxicidad acumulada de antraciclinas puede limitar el uso de doxorubicina liposomal, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente. Mientras que el uso taxanos, como el paclitaxel se ve limitado, en aquellos pacientes que adolecen de neuropatía periférica previa al tratamiento, por la elevada toxicidad a este nivel de dicho citotóxico (1, 22).

Los agentes orales que interfieren con la replicación de VHH-8 han sido utilizados para prevenir el SK en pacientes con SIDA; un ensayo clínico aleatorizado de ganciclovir para infecciones por citomegalovirus, demostró que la administración sistémica se asoció con una menor tasa de desarrollo de SK. Sin embargo, la relación riesgo/beneficio de los agentes antiherpéticos para prevenir el SK no han sido evaluados y su uso puede ser desfavorable. Asimismo, el dirigir la terapia contra la replicación de HVSK con drogas antivirales ha demostrado poca utilidad en el tratamiento del SK. Otros antivirales, como ganciclovir y cidofovir han sido evaluados en pequeños estudios, pero no se ha encontrado una actividad significativa en ninguna asociación con SK clásico o epidémico (1).

Dada la naturaleza angiogénica del SK y su sensibilidad a los cambios en el estado inmune del huésped, tanto inmunomodulador como antiangiogénico. Las terapias han sido exploradas en ensayos clínicos. La citoquina IL-12 mostró resultados prometedores, sola y en combinación con quimioterapia. Por su lado, la talidomida, un agente oral con actividad inmunomoduladora y efectos antiangiogénicos, ha mostrado actividad en dos estudios fase 2, aunque su uso está limitado por la toxicidad. La inhibición dirigida de angiogénesis con el anticuerpo monoclonal contra VEGF: bevacizumab, e imatinib, un inhibidor de c-kit, y el factor receptor de crecimiento derivado de plaquetas, han mostrado actividad en estudios de fase 2 (23).

Virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (VHSK)

Es el único rhadinovirus humano conocido (herpesvirus gamma-2), existiendo otros virus de dicho género que infectan monos de África y Sudamérica; el virus de Epstein-Barr, un herpesvirus gamma-1, es el pariente más próximo del VHSK entre los virus humanos (23).

El VHSK tiene envoltura, mide 140 nm de diámetro y no es posible diferenciarlo de otros herpesvirus mediante microscopía electrónica. Se une a las células antes de su internalización mediante su fijación al heparansulfato, a integrinas y al transportador de cisteína, todos presentes en la superficie celular. Seguidamente, el virus unido se transloca a balsas lipídicas y se une al receptor EphA2, donde se produce la internalización (23).

El genoma del VHSV contiene una secuencia única de alrededor de 140 kb que codifica unos 100 marcos de lectura abiertos (ORF). Esta secuencia está flanqueada por unas 40 copias de elementos de repetición terminales de 0,8 kb ricos en guanina y citosina. Esto se traduce en que los elementos terminales engloban alrededor del 20% de la secuencia genética viral, una característica común a los herpes virus gamma-2. Es probable que esta gran cantidad de energía dedicada a las repeticiones terminales se deba a su papel central en la persistencia del VHSV durante la infección latente (22, 23).

El VHSV puede producir infecciones líticas y latentes. Debido a su capacidad para infectar de forma latente, la persistencia del VHSV en su huésped humano es de por vida, al igual que sucede con otros herpes virus. Durante la infección lítica, en el interior celular se produce una elevada progenie de virus encapsidados que más tarde se liberan al morir la célula infectada. Casi todos los genes de los cerca de 100 que tienen el VHSV se usan en la infección lítica, y solo se expresan durante la misma (23).

Estos genes codifican proteínas responsables de la replicación del ADN viral y de su incorporación en el interior de las cápsidas. Cuando se incorpora a la cápside viral, el genoma es lineal, con repeticiones terminales en cada extremo. Además de los genes involucrados en la replicación del virus, algunos que se expresan durante la infección lítica intervienen en la evasión del sistema inmunitario, lo que impide que la respuesta del huésped sea adecuada y que se dirija contra las células infectadas (23).

La infección latente por el VHSV se distingue claramente de la infección lítica. La infección latente predomina sobre la lítica en los tumores y líneas celulares infectadas por el VHSV, y solo una pequeña fracción de las células infectadas sufre infección lítica. En las células infectadas de forma latente, el genoma viral adopta una forma circular mediante la unión de los extremos de sus repeticiones terminales y persiste como un plásmido multicopia en el interior del núcleo (23).

Solo unos cinco genes del VHSV se expresan durante la infección latente. Más que causar la muerte celular, estos estimulan la supervivencia de la célula. Debido a que

la estimulación de la supervivencia de las células es también un rasgo destacado de las neoplasias malignas, no sorprende que el VHSK se asocie a determinados tumores (23).

Los genes que se expresan en la infección latente desempeñan papeles clave en la oncogénesis. Para persistir en la infección latente en células en fase de proliferación como las células tumorales, los episomas del VHSK deben replicarse y segregarse de modo eficaz entre los núcleos de la progenie. El gen del antígeno nuclear asociado a la latencia del virus (LANA u ORF73) actúa sobre una secuencia específica de la repetición terminal de ADN del virus para mediar la replicación del ADN del VHSK y para fijar los episomas a los cromosomas durante la mitosis, a fin de asegurar la segregación eficaz entre las células hijas. El LANA influye también en la regulación de la transcripción y el crecimiento celular (1, 23).

La ciclina D viral es homóloga de la ciclina D celular, y estimula la transición de G1 a S del ciclo celular. Esta proteína es resistente a múltiples inhibidores, que por lo general inhiben la ciclina D celular, lo que se traduce en un crecimiento celular incontrolado. La proteína viral inhibitoria de la enzima convertidora de interleucina-I del VHSK activa el factor nuclear kappa B (NF-kB) e inhibe la apoptosis, por lo que impide que la célula se autoelimine una vez que «detecta» que está infectada (23).

En especial, LANA, la ciclina viral y vFLIP se expresan de forma constante en todas las células con infección latente a partir de un promotor único. El locus de la kaposina codifica ORF solapantes, y este ARN transcrito y sus productos proteicos se inducen en la infección lítica. Se ha descrito que la kaposina A tiene efectos transformantes y la kaposina B incrementa la expresión de las citoquinas. Es posible que la función más importante del transcrito de kaposina sea la expresión de micro-ARN virales. Aunque solo un pequeño porcentaje de las células tumorales sufre infección lítica, dichas células también pueden desempeñar un papel esencial en la oncogénesis (22, 23).

Los modelos de cultivo celular y de transformación para el VHSK siguen siendo limitados. Las células endoteliales primarias de la médula ósea pueden infectarse y transformarse, pero solo se infectan alrededor del 5% de las células, que tienen

efectos paracrinicos estimulantes del crecimiento en las otras poblaciones celulares. El VHSK transforma eficazmente las células precursoras mesenquimatosas primarias de rata, que deberían ser una herramienta útil para evaluar la función de transformación de dicho virus, aunque la obtención de estas células requiere una gran experiencia (23).

Debido a la carencia de una línea celular permisiva para la replicación lítica del VHSK, la base de la producción de virus la constituyen líneas celulares derivadas de los linfomas primarios de cavidades asociados al VHSK. La inmensa mayoría de las células de estas líneas se encuentran infectadas de forma latente, pero la infección lítica se puede inducir por distintos métodos, como la incubación con ásteres de forbol. Sin embargo, este método produce títulos relativamente bajos del virus. Los modelos de células microvasculares dérmicos son los más usados en la actualidad para estudiar los efectos de la infección por el VHSK. Este virus induce cambios fenotípicos en dichas células, como la formación de células fusiformes, pero ni las inmortaliza ni las transforma por completo (23).

El VHSK tiene un papel etiológico en el SK, el linfoma primario de cavidades (LPC) y la enfermedad multicéntrica de Castleman. En general, el VHSK se adapta bien a su huésped humano y no suele causar enfermedad. Este tipo de situación es ideal desde el punto de vista del virus, porque una existencia como comensal sin lesionar al huésped aumenta su supervivencia a largo plazo. La inmunosupresión parece alterar este delicado equilibrio entre el VHSK y su huésped humano, y puede producir el desarrollo de neoplasias malignas asociadas al virus. No obstante, otros factores poco comprendidos también contribuyen a la carcinogénesis (1, 22, 23).

Las pruebas para identificar a las personas infectadas están todavía en fase de evolución. Los análisis serológicos para detectar los anticuerpos frente a los antígenos específicos del VHSK expresados durante la infección lítica o latente son los más utilizados. Estos análisis difieren en cuanto a sensibilidad y especificidad, de tal forma que algunos sobrestiman y otros subestiman la seropositividad. Teniendo presentes estas limitaciones, se pueden establecer algunas conclusiones generales con respecto a la prevalencia de la infección por VHSK. La detección del ADN del VHSK mediante análisis de PCR en sangre tiene menor sensibilidad que las pruebas

serológicas, lo que refleja la alta variabilidad de la viremia existente entre las personas con o sin enfermedad inducida por el VHSK (22, 23).

El VHSK se distingue de otros herpes virus porque no causa infección ubicua en todo el mundo. En su lugar, la prevalencia de la infección en la población general varía de forma significativa en las diferentes partes del mundo. En África subsahariana, donde alrededor del 50% de la población está infectada, se observa la mayor tasa de infección. En la región mediterránea la seroprevalencia es de alrededor del 10%, aunque en determinadas áreas de Italia se acerca al 30%. La seroprevalencia en Estados Unidos y el norte de Europa es de alrededor del 5%, pero en Japón sólo hay un 0,2% de personas positivas. A diferencia de la población general, alrededor del 90-100% de las personas con SK son seropositivas, lo que concuerda con el papel etiológico del VHSK en dicha enfermedad (23).

Existen varios patrones de transmisión del VHSK. En Estados Unidos, el virus se propaga predominantemente por contacto sexual entre varones homosexuales. En este grupo, la seropositividad con respecto al VHSK se asocia a un elevado número de parejas sexuales, una historia de enfermedades de transmisión sexual y el uso de nitrito de amilo. A diferencia de la transmisión sexual bien documentada en HSH, la evidencia de transmisión heterosexual del VHSK es contradictoria. En las zonas del mundo donde la infección por VHSK es más prevalente, la transmisión también se produce por vía no sexual, y la infección por VHSK aparece en niños antes de que tengan relaciones sexuales. Asimismo, se ha documentado la agrupación intrafamiliar de casos, lo que es otra prueba de la transmisión por vías distintas a la sexual. Es probable que la saliva sea un vehículo compartido por la transmisión sexual y no sexual del VHSK, ya que en dicho fluido de las personas infectadas se pueden hallar títulos relativamente altos del ADN del VHSK, originado probablemente a partir de la infección lítica en las células epiteliales orales, mientras que en otras localizaciones no se detectan títulos elevados (23).

En el trasplante de órganos sólidos se ha demostrado que el VHSK se transmite también de un donante seropositivo a un receptor seronegativo. La transmisión vertical, de la madre al hijo, es posible, pero parece poco frecuente. También puede ocurrir la transmisión por transfusiones de sangre y el riesgo es mayor en regiones

con alta seroprevalencia de VHSK. Existen controversias sobre si se debe analizar o no la sangre para transfusiones en Estados Unidos, donde la seroprevalencia es baja. Sin embargo, no existen en la actualidad pruebas diagnósticas de la infección por VHSK aprobadas por la FDA, lo que limita las posibles estrategias para el cribado de la infección por VHSK en la sangre y hemoderivados (1, 23).

Distintos fármacos son activos frente a la replicación lítica del VHSK, pero ninguno tiene efectos demostrados en las enfermedades asociadas al VHSK. El ganciclovir, el foscarnet, el cidofovir y el adefovir, pero no el aciclovir, inhiben la replicación lítica del VHSK. Probablemente la falta de eficacia de estos fármacos en las enfermedades asociadas al VHSK se deba a que atacan la replicación lítica del VHSK, más que la replicación latente. La inmensa mayoría de las células infectadas por VHSK en el SK, el LPC y la enfermedad multicéntrica de Castleman lo están de forma latente, no lítica. Por tanto, el desarrollo de fármacos dirigidos contra la infección latente se traduciría probablemente en un avance terapéutico considerable de las enfermedades asociadas al VHSK (23).

La infección lítica por VHSK interviene en la biología y la transmisión del VHSK. En especial, un estudio que investigaba la retinitis por citomegalovirus en el SIDA puso de manifiesto que el ganciclovir reducía la incidencia de SK. Además, un estudio aleatorizado mostró que el valganciclovir oral redujo la excreción orofaríngea del VHSK, lo que indica que la interferencia en la infección lítica podría reducir las tasas de transmisión del VHSK. Sin embargo, a pesar de que el valganciclovir se toleraba bien en este estudio, los efectos adversos del ganciclovir o del valganciclovir podrían aminorar la expectativa de su posible administración para la prevención de la transmisión del VHSK o de la enfermedad. La mejor prevención de la enfermedad asociada al VHSK sería una vacuna para prevenir la infección o el desarrollo de neoplasias malignas, no obstante, actualmente no se ha desarrollado ninguna vacuna (22, 23).

2.3 Definición de términos básicos

Neoplasia: También llamada tumor, es una formación anormal de tejido que aparece cuando las células presentan una proliferación mayor de lo debido y/o no se

destruyen periódicamente de acuerdo al ciclo celular. Puede ser benignas o malignas (22).

Carcinogénesis: Proceso en que la célula normal se transforma en maligna, y se caracteriza por una pérdida del control de la proliferación, diferenciación y muerte celular, por lo que las células anormales se acumulan; además, adquieren la capacidad de destruir los tejidos adyacentes, así como acceder al sistema circulatorio y/o linfático, pudiendo alcanzar tejidos distantes, y así formar nuevas colonias o metástasis (25).

Metástasis: Diseminación del cáncer del órgano primario donde se formó originalmente a otro órgano a distancia. El nuevo tumor metastásico es del mismo tipo de cáncer que el tumor primario, pudiendo existir una o múltiples metástasis (25).

Angiogénesis tumoral: Formación de vasos sanguíneos anómalos para el desarrollo del tumor (22).

Citotóxico: Fármaco con capacidad de eliminar células, tanto benignas como malignas. De tal manera que impide el crecimiento de las células cancerosas, por consiguiente, disminuye el tamaño y carga tumoral (24).

Inhibidor de punto de control inmunitario: Tipo de medicamento que impide la acción de ciertas proteínas producidas por células del sistema inmunitario, como las células T, y por algunas células cancerosas. Al impedir la acción de dichas proteínas, los linfocitos T pueden eliminar de manera óptima las células cancerosas (24).

Linfocito T CD4: También llamado linfocito T colaborador. Expresan en su superficie una proteína denominada CD4. Se encargan de activar otras células inmunes mediante la liberación de citoquinas, inhibiendo o regulando las respuestas inmunes. Cumplen un rol fundamental en las siguientes funciones: cambio de clase de anticuerpo en los linfocitos B, activación y crecimiento de linfocitos T citotóxicos y maximizar el efecto bactericida de los macrófagos (26).

Citoquina: Proteína de bajo peso molecular que tienen un rol esencial en la señalización celular, tanto endocrina, paracrina y autocrina. Son producidas y secretadas por una diversidad de células, como los linfocitos, que median las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Son las principales mediadoras de la comunicación entre las células del sistema inmunitario (26).

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF): Es una proteína señalizadora que desempeña un rol en la angiogénesis. Su efecto principal es en las células del endotelio vascular, a las cuales estimula para su división y migración. También tiene efecto vasodilatador (22).

Plásmido: Moléculas de ADN extracromosómico que se replica y transmite independiente del ADN cromosómico, suelen estar presentes en bacterias y algunos hongos. Pueden proporcionar beneficios al huésped, como resistencia antibiótica (23).

Inhibidor de proteasa: Fármaco antirretroviral que inhibe de manera competitiva la acción de la aspartil-proteasa del virus del VIH, que ocasiona la ruptura de polipéptidos, evitando de esta forma la multiplicación del virus (27).

Doxorrubicina: Agente citotóxico del grupo de las antraciclinas, que inhibe la topoisomerasa II, que lleva a la ruptura del ADN celular. Es un quimioterapéutico ampliamente usado en diversas neoplasias malignas, como: cáncer de mama, linfomas y SK (24).

Paclitaxel: Agente citotóxico del grupo de los taxanos, que se une a los microtúbulos del ADN celular, incrementando el ensamblaje tubular y de esta manera impide la despolimerización. Es un quimioterapéutico empleado en varias neoplasias malignas, como: cáncer de ovario, pulmón y SK (24).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general

El recuento de linfocitos T CD4 está asociado a la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en pacientes con SK asociado a VIH en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo 2018-2022.

Hipótesis específicas

La incidencia de pacientes con SK asociado a VIH es mayor en varones adolescentes y adultos.

La respuesta a quimioterapia con paclitaxel en pacientes con SK asociado a VIH es de tipo respuesta completa según criterios radiológicos.

Los efectos adversos más frecuentes producidos por quimioterapia con paclitaxel en pacientes con SK asociado a VIH son: mielosupresión, neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad.

Los pacientes con SK asociado a VIH presentan mayor prevalencia de comorbilidades.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Recuento de linfocitos T CD4	Cantidad de linfocitos T CD4 en torrente sanguíneo tomados por el INS hasta 2 meses previos al inicio de tratamiento con quimioterapia.	Cuantitativa	Número de células por milímetro cúbico de sangre.	Ordinal	Normal: > 500/mm ³	Análisis de laboratorio
					Bajo: 200 - 499/mm ³	
					SIDA: < 200/mm ³	
Quimioterapia con paclitaxel	Tratamiento citotóxico con paclitaxel 100 mg/m ² EV c/2 semanas.	Cualitativa	Sesiones de quimioterapia	Nominal	Dosis completa	Ficha de registro de quimioterapia
					Dosis reducida	

Respuesta a quimioterapia con paclitaxel	Comparación de medidas de lesión/es oncológicas previas y posterior a tratamiento con quimioterapia con paclitaxel.	Cuantitativa	Evaluación radiológica con Criterios RECIST 1.1	Ordinal	Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones iniciales o reducción de ganglio linfático menor a 10 mm en su eje corto.	Tomografía espiral multicorte (TEM)
					Respuesta parcial: disminución de al menos el 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones.	
					Progresión de enfermedad: aumento de al menos del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones o un aumento absoluto de al menos 5 mm o aparición de una o más nuevas lesiones.	
					Enfermedad estable: Ni la disminución suficiente para calificar como respuesta parcial o aumento suficiente para calificar como progresión de enfermedad.	
Edad	Tiempo de vida al momento de inicio de tratamiento con quimioterapia.	Cuantitativa	Años	Razón	1 a 100	DNI
				Ordinal	Niño: <1 a 14 Adolescente: 15 a 17 Adulto: 18 a 64 Adulto mayor: 65 o más	DNI
Sexo	Condición fenotípica que distingue varón de mujer.	Cualitativa	Pertenece al sexo biológico correspondiente	Nominal	Femenino	DNI
					Masculino	
Comorbilidad	Enfermedad que aqueja al paciente aparte de la enfermedad principal.	Cualitativa	Presencia de una o más enfermedades aparte de la enfermedad oncológica	Nominal	Presencia de comorbilidad	Historia clínica
					Ausencia de comorbilidad	
Efectos adversos asociados a quimioterapia	Respuesta nociva y no intencionada a paclitaxel endovenoso.	Cualitativa	Presencia de efectos adversos más comunes	Nominal	Mielosupresión: anemia, leucopenia, plaquetopenia.	Historia clínica

a con paclitaxel			asociados a paclitaxel		Neurotoxicidad: alteraciones sensoriales, entumecimiento y parestesias.	
					Reacciones de hipersensibilidad: rash cutáneo, enjorecimiento, disnea e hipotensión.	
					Alteraciones oculares y visuales.	
					Toxicidad gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea y mucositis.	
					Ausencia de efectos adversos.	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional, porque no existirá una interacción directa con los pacientes.

Según el alcance: Analítico, ya que, se establecerá una relación entre la respuesta a quimioterapia con paclitaxel con el recuento de linfocitos T CD4 de los pacientes.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal, porque se medirá en más de una ocasión a las variables designadas.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo, ya que, el estudio se realizará con datos a partir del 2018.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes que ingresen al Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo enero del 2018 a diciembre de 2022.

Población de estudio

Pacientes con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico anatómico-patológico de SK y serología positiva para VIH que ingresen al Hospital Nacional Arzobispo en el periodo enero del 2018 a diciembre de 2022.

Tamaño de la muestra

Según datos del departamento de estadística del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, la población que acude en total es de 6000 pacientes aproximadamente. De los cuales la población de estudio propuesta se compone de 90 pacientes aproximadamente, en tal sentido, se incluirá toda la población en el estudio, y no se realizará muestreo.

Muestreo o selección de la muestra

No se aplicará muestreo por lo mencionado anteriormente.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Edad mayor o igual a 18 años
- Ambos sexos
- Diagnóstico anatómico-patológico de SK
- Serología positiva para VIH
- No haber recibido quimioterapia previa

Criterios de exclusión

- Diagnóstico confirmatorio de segunda neoplasia maligna
- Haber recibido quimioterapia previa para SK
- Haber recibido radioterapia para lesión de SK
- Haber recibido algún tratamiento quirúrgico para lesión de SK

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se revisará las historias clínicas de los pacientes que cumplan con el dx anatómico-patológico de SK y tengan serología positiva para VIH. También se corroborará en la plataforma virtual del INS el recuento de linfocitos T CD4 de aquellos pacientes. Por último, se revisarán las cartillas de quimioterapia del servicio de oncología de aquellos pacientes que cumplan los criterios de selección para determinar los efectos adversos producidos.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se utilizará una hoja de recolección de datos donde se documentará los datos generales de cada paciente que cumpla los criterios de selección, su recuento de linfocitos T CD4, y los efectos adversos producidos por quimioterapia con paclitaxel.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se empleará la deducción estadística, en la cual el producto final será recopilado en tablas y gráficos mediante el soporte estadístico de Microsoft Excel, los datos serán analizados realizando el test de Chi Cuadrado por medio del programa estadístico SPSS Statistics 24 para determinar asociación entre el recuento de linfocitos T CD4 y la respuesta a quimioterapia con paclitaxel.

4.5 Aspectos éticos

Este estudio clínico controlado aleatorizado se realizará exclusivamente con fines investigativos, sin perturbar la privacidad de los pacientes que cumplan los criterios de selección, de tal manera que la información obtenida será únicamente empleada para interés científico.

Se presentará el proyecto de investigación ante el Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres, considerando que el estudio involucra seres humanos y la manipulación de datos clínicos.

CRONOGRAMA

Pasos	2018											
	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	
Redacción final del proyecto de tesis	X											
Aprobación del proyecto de tesis		X										
Recolección de datos			X	X								
Procesamiento y análisis de datos					X							
Elaboración del informe						X	X					
Revisión y aprobación del proyecto de tesis								X	X			
Sustentación										X		
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	500.00
Adquisición de diversas publicaciones	1000.00
Internet	300.00
Impresiones	500.00
Logística	500.00
Traslados y otros	1200.00
TOTAL	4000.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Yarchoan R, Uldrick T, Polizzotto M, Little R. Immunosuppression-Related Malignancies. En: De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10° Edition. United States of America, Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p.1780-1793.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68: 394-424.
3. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. J Am Acad Dermatol. 1993; 28:371-95.
4. Enfermedades Indicadoras de VIH: Guía para la Realización de Pruebas de VIH en Adultos en el Marco Sanitario. [Internet] 2018. Extraído el 11 de febrero de 2019. Disponible en: http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance/2012-014_CHIP_losark-ESPANIA.pdf.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA. [Internet] 2018. Extraído el 11 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
6. Souza VA, Sumita LM, Freire W, Sato HK, Grandi JL, Pierrotti LC, et al. Prevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in populations with and without risk for infection in São Paulo State. Braz J Med Biol Res.2004; 37:123-7.
7. Souza VA, Salzano FM, Petzl-Erler ML, Nascimento MC, Mayaud P, Borges JD, J et al. Variations in Human Herpesvirus Type 8

- Seroprevalence in Native Americans, South America. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16:1003-6.
8. ONUSIDA. Perú. [Internet] 2018. Extraído el 11 de febrero de 2019. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/peru/>
 9. Patrucco R. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Perú (SIDA), estudios inmunológicos. *Diagnóstico.* 1985; 16 (5): 122-35.
 10. Castillo R, W. A propósito de un caso de Sarcoma de Kaposi en un caso peruano de SIDA. VII Congreso Latinoamericano contra enfermedades de transmisión sexual. La Habana. 1989.
 11. Día Mundial de Lucha contra el VIH-SIDA. Situación en el Perú. [Internet] 2018. Extraído el 11 de febrero de 2019. Disponible en: http://www.hospitalloayza.gob.pe/MVC_Controlador/IndexC/indexC.php?acc=CAMPANNASESPE002&codcamp.
 12. Cook M, Kim Ch. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With HIV Infection and Advanced-Stage Cancer. A Systematic Review. *JAMA Oncology.* 2019.
 13. Chang E, Mapakshi S, Mbang P, El-Mallawany N, Kramer J, et al. Impact of Protease Inhibitors on HIV-Associated Kaposi Sarcoma Incidence: A Systematic Review. *Wolters Kluwer Health.* 2018; 79: 141-148.
 14. Galanina N, Goodman A, Cohen P, Frampton G, Kuzrock R. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunology Research.* 2018.
 15. Etta M, Alayande D, Mavhandu-Ramarumo L, Gachara G, Bessong P. HHV-8 Seroprevalence and Genotype Distribution in Africa, 1998–2017: A Systematic Review. *Viruses.* 2018.

16. Hogan L, Hanhauser E, Hobbs K, Palmner C, Robles Y, Jost S, et al. Human Herpes Virus 8 in HIV-1 infected individuals receiving cancer chemotherapy and stem cell transplantation. *PLOS ONE*. 2018; 1-9.
17. Liu Z, Fang Q, Zu J, Chen Y, Minhas V, Wood C, Zhang T. Global Epidemiology of Human Herpesvirus 8 in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2017.
18. Almeida V, Lima F, Ziegelmann P, Paranhos L, De Matos F. Impact of highly active antiretroviral therapy on the prevalence of oral lesions in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2017.
19. Goncalves P, Ziegelbauer J, Uldrick T, Yarchoan R. Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. *Wolters Kluwer Health*. 2017; 12: 47-56.
20. Bègré L, Rohner E, Mbulaiteye S, Egger M, Bohlius J. Is human herpesvirus 8 infection more common in men than in women? Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2016; 139: 776-783.
21. Rohner E, Wyss N, Heg Z, Faralli Z, Mbulaiteye S, Novak U, et al. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2015; 138: 45-54.
22. Rios A, Hagemester F. The Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Cancers. En: Kantajian H, Wolff R. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. 3^o Edition. United States of America, Texas: Mc Graw Hill; 2016. 933-957.

23. Kaye K. Virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (virus herpes humano de tipo 8). Bennett J, Dolin R, Blaser M. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica. 8° Edición. España, Barcelona: Elsevier Saunders; 2016. 1868-1873.
24. Haddadin S, Perry M. Chemotherapeutic Agents. Perry M. The Chemotherapy Source Book. 5° Edition. United States of America, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 659-739.
25. Soberón M, García C, León A, Soto B, Herrera L. Transformación maligna: causas y mecanismos. Granados M, Arrieta O, Cantú D. Oncología y cirugía. Bases y principios. México, México D. F: Manual Moderno; 2013. 17-41.
26. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8° Edición. España, Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. 1-12.
27. Flexner Ch. Antiretroviral Agents and Treatment of HIV Infection. Chabner B, Knollman B. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12° Edition. United States of America, New York: McGraw Hill; 2011. 1623-1664.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Recuento de linfocitos T CD4 como predictor de la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en sarcoma de kaposi asociado a VIH Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2018- 2022</p>	<p>¿En qué medida el recuento de linfocitos T CD4 se asocia a la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en SK asociado a VIH en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2018-2022?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar si el recuento de linfocitos T CD4 predice la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en SK asociado a VIH en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el periodo 2018-2022.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>El recuento de linfocitos T CD4 está asociado a la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en pacientes con SK asociado a VIH en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo 2018-2022.</p>	<p>Observacional Analítico Longitudinal Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico anatómico-patológico de SK y serología positiva para VIH que ingresen al Hospital Nacional Arzobispo en el periodo enero del 2018 a diciembre del 2022.</p>	<p>Historia clínica Hoja de recolección de datos</p>
		<p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar la incidencia de pacientes con SK asociado a VIH según grupo etario y sexo.</p> <p>Determinar la respuesta a quimioterapia con paclitaxel en SK asociado a VIH.</p> <p>Identificar efectos adversos más frecuentes de quimioterapia con paclitaxel en pacientes con SK</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>La incidencia de pacientes con SK asociado a VIH es mayor en varones adolescentes y adultos.</p> <p>La respuesta a quimioterapia con paclitaxel en SK asociado a VIH es de tipo respuesta completa según criterios radiológicos.</p> <p>Los efectos adversos más frecuentes producidos por quimioterapia con paclitaxel en pacientes</p>			

		<p>asociado a VIH.</p> <p>Determinar la presencia de comorbilidades en pacientes con SK asociado a VIH.</p>	<p>con SK asociado a VIH son: mielosupresión y neurotoxicidad.</p> <p>Los pacientes con SK asociado a VIH presentan mayor prevalencia de comorbilidades .</p>			
--	--	---	---	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos personales	
Iniciales de nombre completo:	N° de Historia clínica:
Edad:	Sexo:
Ocupación:	Raza:
Comorbilidades:	
Datos de la enfermedad	
Compromiso mucocutáneo:	Compromiso visceral:
Diagnóstico anatómo-patológico de SK	Actualmente con tratamiento TARGA
Número de sesiones de quimioterapia con paclitaxel:	Dosis de QT con paclitaxel: completa o reducida
Efectos adversos de QT con paclitaxel	
Conteo de linfocitos TCD 4 previo a quimioterapia <ul style="list-style-type: none">- Normal ($> 500/\text{mm}^3$)- Bajo ($200 - 499/\text{mm}^3$)- SIDA ($< 200/\text{mm}^3$)	Conteo de linfocitos T CD4 posterior a quimioterapia <ul style="list-style-type: none">- Normal ($> 500/\text{mm}^3$)- Bajo ($200 - 499/\text{mm}^3$)- SIDA ($< 200/\text{mm}^3$)
Tamaño de lesión más representativa previo a QT	Tamaño de lesión más representativa posterior a QT