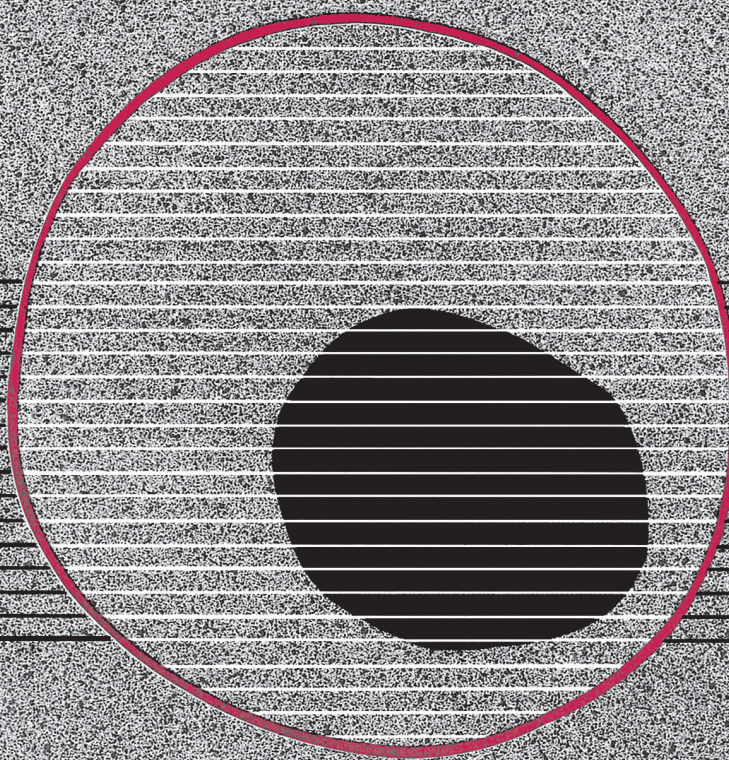


revisiones en

CANCER

TUMORES ASOCIADOS A LA INFECCION POR VIH

VOL. 22, NUM. 6, 2008



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2008. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28
<http://www.grupoaran.com>



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. MOVICOL 13,8 g sobre, polvo para solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada sobre de Movicol contiene los siguientes ingredientes activos: Macrogol 3350; 13,125g. Bicarbonato sódico; 0,1785g. Cloruro sódico; 0,3507g. Cloruro potásico; 0,0466g. El contenido de electrolitos por sobre cuando se lleva hasta 125ml de solución es el siguiente: Sodio: 65 mM. Potasio: 5,4 mM. Cloruro: 53 mM. Bicarbonato: 17 mM. Para excipientes, ver Apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución oral. Polvo blanco fluido. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del estreñimiento crónico. Movicol también es efectivo en resolver la impactación fecal, definida como estreñimiento refractario con carga fecal del recto y/o del colon confirmado mediante examen físico del abdomen y del recto. **4.2. Posología y forma de administración.** Estreñimiento crónico. Un tratamiento para el estreñimiento con Movicol no debe sobrepasar normalmente dos semanas, aunque puede repetirse si es necesario. Como para todos los laxantes, no se recomienda el uso prolongado aunque puede ser necesario en pacientes con estreñimiento crónico grave o resistente, secundario a esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson o inducido por fármacos que producen estreñimiento, en particular opiáceos, antimuscarínicos. **Adultos, adolescentes y ancianos:** 1-3 sobres al día en dosis divididas, según la respuesta. En uso prolongado, la dosis puede ser reducida a 1 o 2 sobres al día. **Niños (menores de 12 años):** No recomendado. Impactación fecal. Un tratamiento para la impactación fecal con MOVICOL no excederá normalmente de 3 días. **Adultos, adolescentes y ancianos:** 8 sobres al día. Todos deberán consumirse dentro de un periodo de tiempo de 6 horas. **Niños (menores de 12 años):** No recomendado. **Pacientes con función cardiovascular deteriorada:** Para el tratamiento de impactación fecal la dosis deberá dividirse para que no se tomen más de dos sobres en una hora. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se necesita cambio de dosificación para el tratamiento de cualquier estreñimiento o impactación fecal. **Administración:** Cada sobre debe disolverse en 125 ml de agua. Para el uso en impactación fecal pueden disolverse 8 sobres en 1 litro de agua. **4.3. Contraindicaciones.** Obstrucción o perforación intestinal debido a trastornos estructurales o funcionales de la pared del intestino, íleo y condiciones de inflamación aguda del tracto intestinal, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el megacolon tóxico. Conocida hipersensibilidad a cualquier sustancia activa o cualquier excipiente. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Pueden producirse reacciones adversas moderadas tal y como se indica en la Sección 4.8. Si los pacientes desarrollan cualquier síntoma de pérdida de fluido/electrolitos (e.g. edema, respiración débil, incremento de la fatiga, deshidratación, fallo cardíaco), deberá suspenderse rápidamente el uso de Movicol y medir los electrolitos, y cualquier otra anomalía deberá tratarse adecuadamente. No hay dato de estudio clínico sobre el uso de Movicol con los niños, por eso no es recomendado. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han registrado interacciones con otros medicamentos. El Macrogol aumenta la solubilidad de los medicamentos que son solubles en alcohol y relativamente insolubles en agua. Hay por lo tanto una posibilidad teórica de que la absorción de tales medicamentos pueda verse transitoriamente reducida. **4.6. Embarazo y Lactancia.** No hay experiencia del uso de Movicol durante el embarazo y la lactancia y sólo se utilizará si el médico lo considera necesario. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** No tiene efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. **4.8. Reacciones adversas.** Distensión abdominal y dolor, borborismo y náuseas, atribuibles a que puede producirse un aumento del contenido del tracto intestinal. Diarrea moderada en general responde a la reducción de la dosis. Pueden producirse reacciones alérgicas. **4.9. Sobredosificación.** El dolor agudo o distensión puede tratarse por aspiración nasogástrica. Una pérdida importante de líquidos por diarrea o vómitos puede requerir el tratamiento de los trastornos electrolíticos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Acesulfame K (E950). Saborizante lima y limón. **6.2. Incompatibilidades.** No se conocen. **6.3. Periodo de validez.** El periodo de validez de los sobres es de 3 años. Desechar las soluciones preparadas que no se hayan consumido antes de 6 horas. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Sobre: No conservar a temperatura superior a 25°C. Solución: Conservar bien tapada en el frigorífico. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** Sobre laminado compuesto de papel/polietileno de baja densidad/laminilla metálica/polietileno de baja densidad. Cajas de 2, 6, 8, 10, 20, 30, 50, 60 o 100 sobres conteniendo 13,8 g. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** NORGINE PHARMA, 87, avenue de la Grande Armée, 75.782 PARIS cedex 16. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** N° 61.494. **9. FECHA DE RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** MARZO DE 2001. (PRM con Reino Unido como estado de referencia). **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio de 2007. **PRESENTACIÓN Y PVP IVA.** Envase con 10 sobres, 5,30 €. Envase con 20 sobres, 9,70 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Sin receta médica.

revisiones en

CANCER

(6 núms. año)

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2008

DIRECCIÓN DE ENVÍO:

Nombre y apellidos.....

.....

Dirección.....

Tel.

E-mail:.....

Población

C. Postal.....Provincia.....

Especialidad.....

Centro.....

Cargo.....

revisiones en

CANCER

(6 núms. año)

SUSCRIPCIÓN POR UN AÑO

- MIR/Estudiante*: 46 €
- Médicos: 69 €
- Organismos y Empresas: 110 €
- Extranjeros (zona Euro): 269 €
- Resto de países: 365 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

TALÓN N.º QUE ADJUNTO

CONTRA REEMBOLSO

Más información o envíos a:

ARAN ediciones s.l.

Castelló, 128 - 28006 Madrid
Telf. 91 745 17 27 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com
http://www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

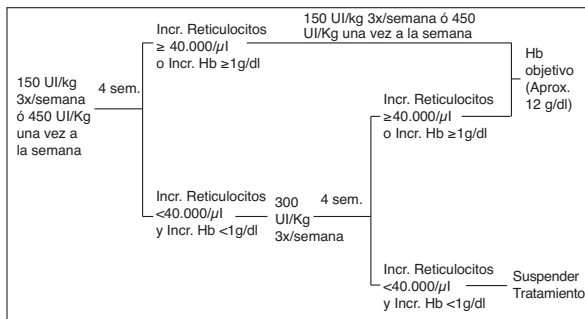
SUMARIO

VOL. 22

NÚM. 6

Etiopatogenia y epidemiología del sida M. N. Gutiérrez Zufiaurre	227
Tratamiento antirretrovírico en la infección por VIH J. L. Muñoz Bellido	241
Clínica y epidemiología de los tumores en el paciente con infección VIH V. J. Moreno Cuerda, R. Rubio García, M. Morales Conejo, J. Ruiz Galiana	250
Neoplasias linfoides en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana P. Miralles, J. Berenguer	260
Sarcoma de Kaposi (SK) asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) J. Fra Rodríguez, L. Caminal Montero, H. Suárez Casado, G. Crespo Herrero	274
Enfoque terapéutico de las neoplasias no linfoides asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana A. López Pousa, L. Fernández Morales	283

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Eपोetina alfa 40.000 UI o 336 microgramos por ml. Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI o 168 microgramos de epoetina alfa. Una jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI o 336 microgramos de epoetina alfa. Eपोetina alfa es producida en células de ovario de hamster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringas precargadas. Solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** – Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej. estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión. – EPREX se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser supervisado frente al riesgo conocido de eventos trombóticos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hb 10-13 g/dl, [6,2-8,1 mmol/l], sin déficit de hierro) si no se dispone de técnicas para la conservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones). – EPREX se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alométrica en pacientes adultos sin déficit de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso debe estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej. Hb 10-13 g/dl) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (300 a 1800 ml). Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito periquirúrgico. **4.2. Posología y forma de administración. Forma de administración.** Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color. a) inyección intravenosa: durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. Es preferible utilizar una inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gipales como reacción al tratamiento. No administrar en perfusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos. b) inyección subcutánea: por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 ml en el lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección. Las inyecciones se administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia.** Se deberá utilizar la vía subcutánea. La terapia con epoetina alfa deberá administrarse a pacientes con anemia (p.ej. Hb <11 g/dl [6,8 mmol/l]). La concentración de hemoglobina objetivo que pretende conseguirse es aproximadamente de 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debería exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l) (ver Sección 5.1). La terapia con epoetina alfa debería continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia. La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Alternativamente, EPREX puede ser administrado con una dosis inicial de 450 UI/kg subcutáneamente una vez a la semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado ≥ 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, la dosis deberá mantenerse en 150 UI/kg 3 veces a la semana o 450 UI/kg una vez a la semana. Si el aumento de la hemoglobina es < 1 g/dl (<0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado < 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, se incrementará la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg 3 veces por semana, la hemoglobina ha aumentado ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado ≥ 40.000 células/ μ l, la dosis deberá mantenerse en 300 UI/kg 3 veces por semana. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado ≥ 1 g/dl (<0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado < 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, es poco probable que se produzca una respuesta y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama: **Ajuste de dosis:** Si la hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, reducir la dosis de epoetina alfa en un 25-50%. Si la hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrumpir el tratamiento hasta que disminuya a 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después volver a administrar el tratamiento con epoetina alfa con una dosis un 25% inferior a la dosis previa. **Pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga.** Se deberá utilizar la vía de administración intravenosa. Cuando llegue el momento de la donación de sangre, epoetina alfa se deberá administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre. Los pacientes con anemia leve (hematocrito de 33-39%) que necesiten un predepósito ≥ 4 unidades de sangre deberán ser tratados con epoetina alfa a la dosis de 600 UI/kg 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Utilizando este régimen, fue posible extraer ≥ 4 unidades de sangre en el 81% de los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el grupo de control que no recibió epoetina alfa. Todos los pacientes que estén siendo tratados con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej. 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso del tratamiento con epoetina alfa. El suplemento de hierro deberá iniciarse lo antes posible, incluso varias semanas antes de que comience la predonación de sangre autóloga, con el fin de conseguir unas reservas elevadas de hierro antes de comenzar la terapia con epoetina alfa. **Pacientes adultos programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** Se deberá utilizar la vía de administración subcutánea. El régimen de dosificación recomendado es de 600 UI/kg de epoetina alfa, administrado semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía. Si por necesidades médicas, el tiempo previo antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se administrarán 300 UI/kg de epoetina alfa diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores. Si al realizar evaluaciones hematológicas durante el período preoperatorio, el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl o superior, se interrumpirá la administración de epoetina alfa y no se administrarán las dosis posteriores. Se deberá tener en cuenta que los pacientes no presentan deficiencia de hierro al comienzo del tratamiento. Todos los pacientes en tratamiento con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej. 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el tratamiento con epoetina alfa. Si es posible, se administrará el suplemento de hierro antes de iniciar la terapia con epoetina alfa, para alcanzar unas reservas de hierro adecuadas. **4.3. Contraindicaciones.** Los pacientes que desarrollen alopasia pura de células rojas (APCR) siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina, no deberán recibir EPREX o cualquier otra eritropoyetina (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Hipertensión no controlada. Todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga deberán ser respetadas en los pacientes que reciben epoetina alfa. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso de epoetina alfa en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no estén participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo epoetina alfa, se deberán determinar los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica. En todos los pacientes tratados con epoetina alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada necesariamente. Eपोetina alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epoetina alfa. Eपोetina alfa debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica. Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemolisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados. • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina está por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral a 200-300 mg/día. También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epoetina alfa en los pacientes oncológicos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con epoetina. En pacientes que desarrollan repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/l por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej. déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el 'índice' de reticulocitos) es bajo (< 20.000/mm³ o < 20.000/microлитro o <0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, deberá suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epoetina alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos trombóticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debería seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia.** Ajuste de dosis. Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos trombóticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epoetina alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p.e. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución nutricional del mismo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epoetina alfa. Los sucesos trombóticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombos y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal >13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplicable exceso de mortalidad. (ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, se deberán controlar los niveles de ciclosporina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosporina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicos embarazadas o en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Generales.** Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epoetina alfa. Pueden ocurrir síntomas gipales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consulta la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo epoetinas que reciben EPREX, se ha notificado acontecimientos trombóticos vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retina y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con epoetina alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epoetina alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos trombóticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.6 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con epoetina alfa, pueden aparecer sucesos trombóticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos trombóticos vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epoetina alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetina alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miética y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La epoetina alfa obtenida por tecnología genética es glicosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Eपोetina alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utilizan en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epoetina alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones polictémicos). Después de la administración de epoetina alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹. Tras la incubación con epoetina alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del ³H-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epoetina alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epoetina alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos ensayos estudios abiertos se incluyeron 2897 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej. fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general 'Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia' (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epoetina alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizada, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener niveles los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (6% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epoetina alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epoetina alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epoetina beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco del estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo epoetina beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación ECOG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza epoetina alfa; localización tumoral, condición de tumorador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza epoetina beta). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Vía IV. La determinación de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente. Vía SC. Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa son más inferiores a las 4 horas alcanzadas tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/2 del valor). No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección. La vida media resulta difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas. La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de epoetina alfa es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: el 20% aproximadamente. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** En algunos estudios toxicológicos preclínicos en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epoetina alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea (la fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos). La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodialisis que fueron tratados con epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetina alfa. En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre. Eपोetina alfa no mostró ningún cambio en los tests de mutagenicidad en cultivos de células bacterianas y mamarias y en test de micronúcleos *in vivo* en ratones. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes conflictivos sobre si las eritropoyetinas podrían actuar como promotores de tumores. Estos informes están basados en hallazgos *in vitro* de muestras de tumores humanos, pero su importancia clínica es dudosa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Fosfato de sodio monobásico dihidratado. Fosfato de sodio dibásico dihidratado. Cloruro de sodio. Glicerina. Polisorbato 80. Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Período de validez.** 18 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Almacena entre 2° y 8°C. Este intervalo de temperatura debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. No congelar ni agitar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5 ml (20.000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja- envase de 1, 4 o 6. Puede que no todos los formatos estén comercializados. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** No administrar por perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones medicamentosas. El producto es para un único uso. El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado si: - el precinto está rot; - el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él; - sabe o cree que puede haber sido congelado accidentalmente; - sabe o sospecha que EPREX ha permanecido a temperatura ambiente más de 60 minutos antes de la inyección; - se ha producido una avería en el frigorífico. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Dos Estrellas, 5-7, 28042 Madrid. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº de registro: 67.861. 9. PRESENTACIONES Y PRECIOS: 1) jeringa 40.000 UI/ml de epoetina alfa: P.V.P + IVA 394,10€. 1) jeringa 20.000 UI/0,5 ml de epoetina alfa: P.V.P + IVA 220,67€. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Junio de 2006. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril de 2007.



normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemolisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados. • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina está por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral a 200-300 mg/día. También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epoetina alfa en los pacientes oncológicos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con epoetina. En pacientes que desarrollan repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/l por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej. déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el 'índice' de reticulocitos) es bajo (< 20.000/mm³ o < 20.000/microлитro o <0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, deberá suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epoetina alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos trombóticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debería seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia.** Ajuste de dosis. Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos trombóticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epoetina alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p.e. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución nutricional del mismo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epoetina alfa. Los sucesos trombóticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombos y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal >13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplicable exceso de mortalidad. (ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, se deberán controlar los niveles de ciclosporina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosporina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicos embarazadas o en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Generales.** Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epoetina alfa. Pueden ocurrir síntomas gipales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consulta la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo epoetinas que reciben EPREX, se ha notificado acontecimientos trombóticos vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retina y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con epoetina alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epoetina alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos trombóticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.6 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con epoetina alfa, pueden aparecer sucesos trombóticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos trombóticos vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epoetina alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetina alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miética y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La epoetina alfa obtenida por tecnología genética es glicosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Eपोetina alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utilizan en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epoetina alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones polictémicos). Después de la administración de epoetina alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹. Tras la incubación con epoetina alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del ³H-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epoetina alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epoetina alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos ensayos estudios abiertos se incluyeron 2897 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej. fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general 'Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia' (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epoetina alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizada, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener niveles los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (6% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epoetina alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epoetina alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epoetina beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco del estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo epoetina beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación ECOG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza epoetina alfa; localización tumoral, condición de tumorador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza epoetina beta). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Vía IV. La determinación de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente. Vía SC. Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa son más inferiores a las 4 horas alcanzadas tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 22

No. 6

Epidemiology and pathogenesis of AIDS M. N. Gutiérrez Zufiaurre	227
Antirretroviral treatment of HIV infection J. L. Muñoz Bellido	241
Clinical and epidemiological features of tumours in HIV infected patients V. J. Moreno Cuerda, R. Rubio García, M. Morales Conejo, J. Ruiz Galiana	250
Lymphoid malignancies in human immunodeficiency virus infected patients P. Miralles, J. Berenguer	260
Kaposi's sarcoma (KS) associated with human immunodeficiency virus infection (HIV) J. Fra Rodríguez, L. Caminal Montero, H. Suárez Casado, G. Crespo Herrero	274
Therapeutic approach to non-lymphoid neoplasms associated with human immunodeficiency virus A. López Pousa, L. Fernández Morales	283

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5 mg; 25 mg o 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg o 50 mg de sunitinib, respectivamente. Expiciente(s): 80,0 mg; 39,663 mg o 79,326 mg de manitol, respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de Excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST):** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios de GIST

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12,8%)	13 (5,1%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Neutropenia	24 (9,3%)	15 (5,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8,9%)	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	44 (17,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Cefalea	27 (10,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16,7%)	18 (7,0%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35,0%)	13 (5,1%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	69 (26,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19,1%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17,9%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11,7%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25,3%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Síndrome de eritodisestesia palmo-plantar	55 (21,4%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Erupción***	39 (15,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Cambio de coloración del pelo	22 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Artralgia	15 (5,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Fatiga/astenia	135 (52,5%)	25 (9,7%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyeción	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5,1%)	5 (1,9%)	4 (1,6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	222 (86,4%)	88 (34,2%)	24 (9,3%)

*Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo.

**Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

***Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa.

concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Piel y tejidos. La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Hemorragia. La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 28% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Siete pacientes (1,9%) en tratamiento con malato de sunitinib versus el 0% de pacientes que recibieron interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con malato de sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos fue grave, si bien muy raramente fatales. **Acontecimientos gastrointestinales.** Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. El tratamiento de soporte de los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con antieméticos o antidiarreicos. **Tracto gastrointestinal.** Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento. **Hipertensión.** Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían con el tratamiento. Esta fue grave en el 5% de los pacientes que recibieron malato de sunitinib sin tratamiento previo y en el 1% de los pacientes con IFN- α . Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Hematología.** Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de intensidad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT. **Cardiovascular.** Se produjeron disminuciones en la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (LVEF) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 21% de los pacientes tratados con SUTENT y el 12% de los tratados con interferón- α (IFN- α), tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A un paciente (<1% que recibió SUTENT se le diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. En el ensayo en fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de acontecimientos cardíacos fatales relacionados con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de SUTENT como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardíacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- α y 0 pacientes en el brazo de SUTENT. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina kinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con SUTENT los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente está recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyeción. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyeción <50% y >20% por debajo del nivel basal. Prolongación del intervalo QT. Se estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, SUTENT prolonga el intervalo QTcF (Corrección de Frederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) ni con arritmia cardíaca. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a SUTENT. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrofisiológicas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 podría incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, por lo que debe ser utilizado con precaución y reducirse la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Acontecimientos tromboembólicos venosos.** Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Siete pacientes (2%) en tratamiento con SUTENT para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Seis de estos pacientes sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 3 y cinco de grado 4, y cinco pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, otro de grado 2 y tres de grado 3. Se interrumpió la dosificación en uno de estos casos. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- α , seis (2%) tuvieron acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4. **Embolismo pulmonar.** Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; no obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. **Hipotiroidismo.** Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Todos los

intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CCRM):** SUTENT está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM). **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST. La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas. **Ajuste de dosis. Seguridad y tolerabilidad.** Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. **Inhibidores/inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles. **Uso en pacientes ancianos:** Aproximadamente un 34% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar ajuste de dosis cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). SUTENT no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C. **Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal. SUTENT puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, puede reducir las

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	74 (14%)	30 (6%)	4 (1%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	71 (13%)	34 (6%)	3 (1%)	
	Frecuente	Leucopenia	35 (6%)	11 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Anemia	34 (6%)	8 (2%)	0 (0%)	
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento del lagrimeo	29 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	146 (27%)	5 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	33 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Deshidratación	31 (6%)	8 (2%)	1 (<1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	210 (39%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	61 (11%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mareos	29 (5%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	115 (21%)	37 (7%)	0 (0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	63 (12%)	3 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disnea	39 (7%)	4 (1%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	295 (54%)	23 (4%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	257 (47%)	14 (3%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	165 (30%)	3 (1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	165 (30%)	11 (2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	122 (22%)	13 (2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estreñimiento	68 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	60 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	55 (10%)	5 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	51 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Flatulencia	45 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor bucal	44 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	38 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción**	118 (22%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Muy frecuente	Decoloración de la piel	112 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar	107 (20%)	31 (6%)	0 (0%)
Muy frecuente		Sequedad de piel	86 (16%)	1 (<1%)	0 (0%)	
Muy frecuente		Cambio de coloración del pelo	79 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuente		Alopecia	45 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuente		Eritema	38 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa	34 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Frecuente		Prurito	31 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Muy frecuente	Dolor en las extremidades	70 (13%)	3 (1%)	0 (0%)
	Frecuente	Artralgia	40 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mialgia	36 (7%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	365 (67%)	66 (12%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	100 (18%)	7 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Edema***	37 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pirexia	33 (6%)	3 (1%)	0 (0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Escalofríos	30 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Disminución de la fracción de eyección	52 (10%)	12 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del peso	46 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	36 (7%)	13 (2%)	2 (<1%)	
	Frecuente	Lipasa elevada	31 (6%)	15 (3%)	11 (2%)	
		Cualquier acontecimiento adverso	522 (96%)	256 (47%)	48 (9%)	

* Dolor abdominal alto incluido.

** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular-papular y erupción en forma de psoriasis.

*** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección *Posología y forma de administración*). Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib: El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección *Posología y forma de administración*). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT.

Reacciones adversas. Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombotocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 3, más frecuentes, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 4, más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver sección). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo* que se consideraron como posiblemente debidos al fármaco en estudio incluyeron fallo multiorgánico, isquemia aguda cerebral y muerte repentina por causa desconocida (un acontecimiento cada uno). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Trastornos cardíacos:	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
Raras:	Prolongación del intervalo QT, <i>torsade de pointes</i>
Trastornos gastrointestinales:	
Poco frecuentes:	Pancreatitis
Raras:	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares:	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
Exploraciones complementarias:	
Frecuentes:	Tirotrópina (TSH) elevada
Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia no conocida:	Infecciones (con o sin neutropenia)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuencia no conocida:	Miopatía y/o rhabdomiólisis

Infecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), en algunos casos con desenlace fatal. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Se han notificado casos raros de miopatía y/o rhabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse acuerdo a la práctica médica habitual. **Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. Cubierta naranja de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). Cubierta caramelo de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Tinta de impresión: Shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ - Reino Unido. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Texto revisado en enero de 2008. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5 mg, 30 cápsulas: 1.372,70 €; SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.698,70 €; SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.350,70 €. **CONDICIONES DE INFORMACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. *Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Dispensación Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.*

pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de hipotiroidismo. En los pacientes con signos y síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN-α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. **Función pancreática y hepática.** Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Raramente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos graves de acontecimientos hepato-biliares relacionados con SUTENT en pacientes con tumores sólidos; se observó insuficiencia hepática en <1% de estos pacientes. Si se presentan síntomas de pancreatitis o insuficiencia hepática, los pacientes deben suspender el tratamiento con SUTENT y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes que presentaban evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones raras (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección *Posología y forma de administración*). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT.

1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.**  Yondelis® 0,25 mg o 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. 1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo blanco o blanquecino. 4. **DATOS CLÍNICOS.** 4.1 **Indicaciones terapéuticas.** Yondelis® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estado avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antirraúncanos e ifostamidina, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomas. 4.2 **Posología y forma de administración.** Yondelis® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central. 30 minutos antes de recibir Yondelis®, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa. Se pueden administrar además otros antineoplásicos. Para permitir el tratamiento con Yondelis®, es necesario que se cumplan los siguientes criterios: - Recuento absoluto de neutrófilos (NAN) $\geq 1.500/mm^3$. - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. - Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN). - Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo), se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT). - Albumina ≥ 25 g/l. - ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN. - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. - Creatinina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ LSN. - Hemoglobina ≥ 9 g/dl. Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse un periodo máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios. Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los 2 primeros ciclos, y en ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos. En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento. **Ajuste de la dosis durante el tratamiento.** Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales ya definidos. En caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse a 1,2 mg/m² para los ciclos siguientes: - Neutropenia $< 500/mm^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección. - Trombocitopenia $< 25.000/mm^3$. - Incremento de los valores de bilirrubina $>$ LSN y/o fosfatasa alcalina $> 2,5$ x LSN. - Incremento de AST o ALT $> 2,5$ x LSN que no haya recuperado en el día 21. - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (náuseas, vómitos, cansancio). Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguna de estas toxicidades reaparece en ciclos posteriores en un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podrá reducirse hasta 1 mg/m². En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento. **Duración del tratamiento.** En los ensayos clínicos no hubo límites predefinidos en cuanto al n.º de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. No se han observado toxicidades acumuladas tras múltiples ciclos. **Poblaciones de pacientes especiales.** **Pacientes pediátricos.** No debe utilizarse en niños ni adolescentes. **Pacientes ancianos.** No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. No se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con distensión hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis®. **Pacientes con insuficiencia renal.** No debe utilizarse si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 4.3 **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a trabectedina o a alguno de los excipientes. - Infección concurrente grave o controlada. - Lactancia. - Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla.

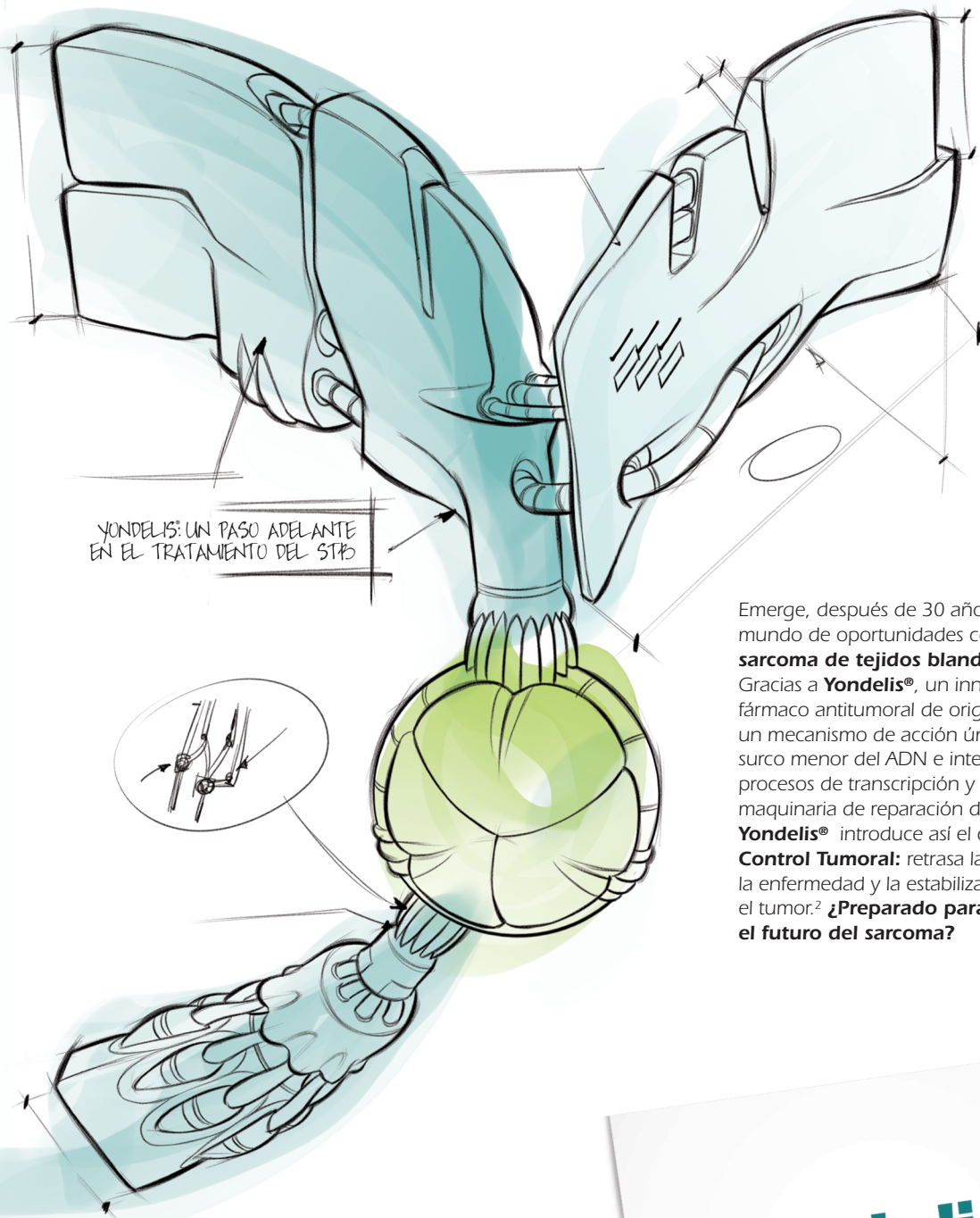
4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Insuficiencia hepática.** Es probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben recibir trabectedina. **Insuficiencia renal.** El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. **Neutropenia y trombocitopenia.** Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4. Se deben realizar hemogramas completos, antes de iniciar el tratamiento, cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos. Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. **Náuseas y vómitos.** Todos los pacientes deberán recibir profilaxis antiemética con dexametasona. **Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK.** > 10 x LSN. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK $> 2,5$ LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asocian con mieloitoxia, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis® hasta que el paciente se recupere por completo. Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis. **Anomalías en las pruebas de la función hepática.** En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de AST y ALT. Yondelis® no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis. **Reacciones en el punto de inyección.** Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección. **Otros.** Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de la dosis de trabectedina. Precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla. Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol. Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina.** No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketozolazol, fluconazol, ritonavir o claritromicina, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estrecho de las toxicidades (ver sección 4.4). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., ritonavir, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina. Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento. Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, por ejemplo clofazimina y verapamil, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación. Todavía no se ha establecido la relevancia de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el SNC. En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución. 4.6 **Embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo. No obstante, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. La trabectedina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos. **Fertilidad.** Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis®. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. **Lactancia.** Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo. 4.7 **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado la aparición de cansancio y ataxia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas. 4.8 **Reacciones adversas.** Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis® mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de tejidos blandos, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal. Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado. Cabe esperar que aproximadamente el 40 % de los pacientes presente reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT. Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % de los pacientes. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal y rabdomiolisis. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en ≥ 1 % de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MEDDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Reacciones adversas más frecuentes.** **Trastornos hematológicos y del sistema linfático.** **Neutropenia:** En el 77 % de los pacientes. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección. **Trombocitopenia:** en el 1 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia. **Anemia:** en el 93 % de los pacientes se produjo anemia, aunque el 46 % de estos pacientes ya la presentaban en el momento basal. En el 10 % y el 3 % de los pacientes se produjo anemia de grados 3 y 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la anemia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente. **Trastornos hepato biliares.** **Incrementos de los niveles de AST/ALT:** incrementos transitorios de grado 3 de AST y ALT en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 7 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo. **Hiperbilirrubinemia:** en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. Los valores máximos de bilirrubina aparecieron aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resolvieron en aproximadamente dos semanas después de su aparición. **Las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes. Otras reacciones adversas:** Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento: se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y estreñimiento de grado 3-4. **Estomatitis:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4. **Cansancio/astenia:** en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/astenia de grado 3-4. **Anorexia:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4. **Elevaciones de CPK y rabdomiolisis:** en el 26 % de los pacientes se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis. **Disnea:** en el 2 % de los pacientes se produjo disnea de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina. **Alcopecia:** se notificó alopecia en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la alopecia fue de grado 1. 4.9 **Sobredosis.** Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomático cuando sea necesario. 5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 5.1 **Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01. **Mecanismo de acción.** La trabectedina se une al suero menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el suero mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y animales experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma. **Eficacia clínica.** La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomas como metástasis o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o reidificado después del tratamiento con al menos antirraúncanos e ifostamidina. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m² de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis retrospectivo en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h o 3 semanas (HR = 0,734 (IC: 0,554-0,974)). Las medianas del TTP fueron 3,7 meses (IC: 2,15-4,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h o 3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de perfusión 24 h o 3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0 %-68,5%). Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con tipo I leiomiomas (n = 83) pacientes con otros tipos de sarcoma. Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de autorización significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará nuevamente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. 5.2 **Propiedades farmacocinéticas.** La exposición sistémica tras una administración en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental. Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94%-96% de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el valor de 5.000 L. La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otros enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450. La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intraindividual fue del 28 %. **Poblaciones especiales.** Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina. **Insuficiencia renal.** En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores = (34,4 ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 34,4 ml/min. La baja recuperación (< 9% en todos los pacientes estudiados) de la radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos. **Insuficiencia hepática.** Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha de la toxicidad. 5.3 **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC. Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos Cynomolgus anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de C_{max}) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron 10,6 ± 5,4 (C_{max}), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de 1.500 µg/m² durante 24 h (C_{max} de 1,8 ± 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas (C_{max} de 10,8 ± 3,7 ng/ml). La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depleción linfática) y de médula ósea, así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina, no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estas hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento. La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en las gónadas. Dada la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutágeno), es probable que afecte a la capacidad de reproducción. 6. **DATOS FARMACÉUTICOS.** 6.1 **Lista de excipientes.** Sacarosa. Dihidrogenotato de potasio. Ácido fólico. Hidróxido de potasio. 6.2 **Incompatibilidades.** Yondelis® no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6. 6.3 **Periodo de validez.** Viales sin abrir: 36 meses. Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberán ser superiores a 24 horas 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C. 6.4 **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3. 6.5 **Naturaleza y contenido del envase.** Yondelis® se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off. Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. Cada envase contiene un vial. 6.6 **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Preparación para perfusión intravenosa.** Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis® debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cada vial con 0,25 mg se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Cada vial con 1 mg se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Las soluciones obtenidas poseen una concentración de 0,05 mg/ml y están destinadas aun solo uso. **Instrucciones para la reconstitución.** Debe utilizarse una jeringa para inyectar 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles. Esta solución reconstituida contiene 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso. **Instrucciones para la dilución.** La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:

Volumen (ml) = $\frac{SC (mg^2) \times dosis individual (mg/m^2)}{0,05 mg/ml}$ Se debe extraer del vial la cantidad de solución adecuada y añadirla a una bolsa de perfusión que contenga = 500 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión) si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central. Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión). Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato. **Instrucciones de manipulación y eliminación.** Yondelis®

es un medicamento antineoplásico citotóxico y debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliolefino de vinilo (PVO) y poliolefino (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de titanio. 7. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Milla. 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. 8. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EUJ107417002.1; Yondelis® 1mg C.N. 659927.3. PVL 530.e; Yondelis® 1mg C.N. 659928.0. PVL 1.994.e. 10. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. 11. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. 12. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase I study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. J Clin Oncol 2007; 25(16S): Abstract 10600.

POR FIN, EMERGE UNA NUEVA CLASE TERAPÉUTICA
▲ **YONDELIS**[®] (trabectedina) REDISEÑA
EL FUTURO DEL SARCOMA
DE TEJIDOS BLANDOS AVANZADO



YONDELIS: UN PASO ADELANTE
EN EL TRATAMIENTO DEL STB

Emerge, después de 30 años, un nuevo mundo de oportunidades contra el **sarcoma de tejidos blandos** avanzado. Gracias a **Yondelis**[®], un innovador fármaco antitumoral de origen marino con un mecanismo de acción único. Se une al surco menor del ADN e interfiere con los procesos de transcripción y con la maquinaria de reparación del ADN.¹ **Yondelis**[®] introduce así el concepto de **Control Tumoral**: retrasa la progresión de la enfermedad y la estabiliza controlando el tumor.² **¿Preparado para rediseñar el futuro del sarcoma?**

www.yondelis.com

Pharma
Mar
Grupo Zeltia

Yondelis[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.
Ficha Técnica completa al dorso.

Yondelis[®]
trabectedina
Control de la enfermedad

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Actiq 200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 400 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 800 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido contiene: Actiq 200 microgramos: 200 microgramos de fentanilo equivalente a 314,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 400 microgramos: 400 microgramos de fentanilo equivalente a 628,4 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 600 microgramos: 600 microgramos de fentanilo equivalente a 942,6 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 800 microgramos: 800 microgramos de fentanilo equivalente a 1.256,8 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1200 microgramos: 1200 microgramos de fentanilo equivalente a 1.885,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1600 microgramos: 1600 microgramos de fentanilo equivalente a 2.513,6 microgramos de citrato de fentanilo. Ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq está formulado como una matriz farmacéutica de polvo comprimido de color blanco a blanquecino, unido con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco resistente a la rotura, en el que figura la concentración de dosificación. **DATOS CLÍNICOS:** **Indicaciones terapéuticas:** Actiq está indicado para el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. **Posología y forma de administración:** Con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos relacionados con los opiáceos y para establecer una dosis "satisfactoria", es indispensable que los profesionales sanitarios lleven un control riguroso de los pacientes durante el proceso de titulación o ajuste de la dosis. Las unidades de Actiq no usadas que el paciente ya no necesita deben desecharse adecuadamente. Debe recordarse a los pacientes la necesidad de mantener Actiq en un lugar fuera del alcance y de la vista de los niños. **Forma de administración:** Actiq está destinado para la administración bucofaringea y, por tanto, debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto. La unidad de Actiq debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible, y no masticarse, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral. La unidad de Actiq debe consumirse en el transcurso de 15 minutos. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad de Actiq, ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción de las dosificaciones posteriores. **Titulación o Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento:** Actiq debe ajustarse de forma individual hasta obtener una dosis eficaz que proporcione la analgesia adecuada y que minimice los efectos adversos. En los ensayos clínicos, la dosis satisfactoria de Actiq para el dolor irruptivo no se predijo a partir de la dosis diaria de mantenimiento de opiáceos. a) Titulación o Ajuste de la dosis: Antes de proceder a la titulación de la dosis del paciente con Actiq, se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado con el uso de terapia con opiáceos y que, en general, el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo al día. La dosis inicial de Actiq debe ser de 200 microgramos, con aumento de la dosis según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos). Debe llevarse un control riguroso del paciente hasta que se llegue a una dosis que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables utilizando una sola unidad de dosis por episodio de dolor irruptivo. Así se define la dosis eficaz. Durante la titulación de la dosis, si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15 minutos siguientes después del consumo completo de una sola unidad de Actiq, el paciente podrá consumir una segunda unidad de Actiq de la misma concentración. No deben utilizarse más de dos unidades de Actiq para tratar un solo episodio de dolor. Con la dosis de 1600 microgramos, sólo es probable que se necesite una segunda dosis en una minoría de pacientes. Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa más de una unidad de dosificación por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible. b) Mantenimiento: Una vez determinada la dosis eficaz (es decir, aquella que, en términos medios, permita tratar con eficacia un episodio con una sola unidad), debe mantenerse dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de Actiq al día. El profesional sanitario deberá llevar un control del paciente para garantizar que no se exceda el consumo máximo de cuatro unidades de Actiq al día. c) Reajuste de la dosis: Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un período de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se aumenta la dosis del opiáceo de acción prolongada, puede que sea preciso revisar la dosis de Actiq para tratar el dolor irruptivo. Cualquier reajuste de dosis de cualquier analgésico debe ser supervisado obligatoriamente por un profesional sanitario. **Suspensión del tratamiento:** En general, en pacientes que continúan con una terapia con opiáceos crónica para el dolor persistente, el tratamiento con Actiq puede suspenderse inmediatamente si deja de ser necesario para el dolor irruptivo. En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de Actiq a la hora de estudiar una disminución gradual de la dosis de opiáceos para descartar la posibilidad de efectos repentinos de abstinencia. **Uso en niños:** No se ha establecido la posología adecuada ni la seguridad de Actiq en niños y adolescentes. **Uso en ancianos:** Se ha constatado que los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos del fentanilo administrado por vía intravenosa. Por lo tanto, la titulación de la dosis debe abordarse con especial precaución. En el anciano, la eliminación de fentanilo es más lenta y la vida media de eliminación terminal es mayor, lo cual puede producir una acumulación del principio activo y un mayor riesgo de efectos indeseables. No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales con Actiq en ancianos. No obstante, se ha observado en los ensayos clínicos que los pacientes mayores de 65 años necesitan dosis más bajas de Actiq para lograr un alivio eficaz del dolor irruptivo. **Uso en grupos específicos de población:** Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de titulación en pacientes con disfunción renal o hepática. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a cualquiera de los excipientes. Empleo simultáneo de inhibidores de monoamina-oxidasa (MAO), o tras 2 semanas después de cesar el empleo de los inhibidores MAO. Depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Es importante que el tratamiento con opiáceos de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente haya sido establecido antes de iniciar la terapia de Actiq. Con la administración repetida de opiáceos como el fentanilo, se puede desarrollar tolerancia o dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, raramente se produce adicción yotrogénica por el uso terapéutico de opiáceos. Como con todos los opiáceos, hay riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de Actiq. Debe prestarse especial atención durante el ajuste de la dosis de Actiq en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no severa u otros trastornos médicos que les predispongan a una depresión respiratoria, ya que incluso las dosis normalmente terapéuticas de Actiq pueden reducir el impulso respiratorio hasta provocar insuficiencia respiratoria. El medicamento no debe administrarse a pacientes que nunca hayan recibido opiáceos, debido a que se incrementa el riesgo de depresión respiratoria y no se ha determinado todavía la dosis apropiada en esta población de pacientes. Actiq debe administrarse sólo con precaución extrema en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos neurológicos de la retención de CO₂, como aquellos con un aumento constatado de la presión intracraneal o con alteración del estado de conciencia. Los opiáceos pueden enmascarar la evolución clínica de un paciente con lesiones en la cabeza y sólo deben utilizarse si están clínicamente justificados. El fentanilo intravenoso puede provocar bradicardia, por lo que Actiq debe utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias. Además, Actiq debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha valorado la influencia de la lesión hepática o renal sobre la farmacocinética del medicamento, sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa se ha comprobado que el aclaramiento del fentanilo está alterado en las enfermedades hepática y renal debido a la alteración del aclaramiento metabólico y de las proteínas plasmáticas. Después de la administración de Actiq, la función hepática y renal alteradas pueden ambas incrementar la biodisponibilidad del fentanilo tragado y disminuir sus aclaramiento sistémico, lo cual podría conducir a un aumento y prolongación de los efectos opiáceos. Así pues, debe prestarse especial cuidado durante el proceso de titulación de dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal moderada o grave. Se deberían tomar precauciones especiales en pacientes con hipovolemia e hipertensión. Se debería advertir a los pacientes diabéticos que el medicamento contiene dextratos (los dextratos están compuestos de un 93% de monohidrato de dextrosa y un 7% de

maltodextrina. El contenido de glucosa total por unidad de dosis es aproximadamente 1,89 gramos por dosis). Se recomienda una higiene bucal normal para evitar cualquier lesión potencial a los dientes. Se debería efectuar una valoración de cada paciente ambulatorio con respecto a las posibles exposiciones accidentales de niños. Los comprimidos deben ser mantenidos fuera del alcance y vista de los niños y siempre de personas que no sean pacientes, antes y después de su empleo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El fentanilo se metaboliza por medio del isoenzima CYP3A4 en el hígado y mucosa intestinal. Los potentes inhibidores del CYP3A4 tales como los antibióticos macrólidos, por ejemplo, la eritromicina, ketoconazol y ciertos inhibidores de proteasa, por ejemplo, ritonavir, pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo ingerido y pueden también disminuir su aclaramiento sistémico el cual puede producir un aumento o prolongación de los efectos opiáceos. Se pueden observar efectos similares después de la ingestión simultánea de zumo de pomelo, cuya actividad inhibidora del CYP3A4 es conocida. Por eso se aconseja precaución si se administra el fentanilo concomitantemente con inhibidores del CYP3A4. El uso concomitante de otros antidepresivos del SNC, incluyendo otros opiáceos, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistaminas sedantes y alcohol puede producir efectos depresivos aditivos. Los síntomas de la retirada pueden precipitarse mediante la administración de fármacos con actividad antagonista opiácea, p. ej. naloxona, o mezclas de analgésicos agonistas/antagonistas (p. ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina). **Embarazo y lactancia:** No se disponen de datos suficientes sobre el empleo del fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Los analgésicos opiáceos pueden causar depresión respiratoria neonatal. Con un empleo prolongado durante el embarazo existe riesgo de que se produzcan síntomas de abstinencia neonatales. El Actiq no debería usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Se aconseja que no se administre fentanilo durante el parto ya que el fentanilo pasa por la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto. El índice de transferencia de la placenta es 0,44 (relación fetal-maternal: 1,00:2,27). El fentanilo pasa a la leche materna, por tanto, no se debe amamantar mientras se tome Actiq debido a la posibilidad de sedación y/o depresión respiratoria en el lactante. No se debe reanudar el amamantamiento hasta por lo menos 24 horas después de la última administración de fentanilo. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No obstante, los analgésicos opiáceos pueden perjudicar la capacidad mental y/o física necesaria para la realización de tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si sienten somnolencia o mareos mientras toman Actiq. **Reacciones adversas:** Los efectos adversos observados con Actiq son típicos de los opiáceos. A menudo estos efectos adversos propios de los opiáceos cesan o disminuyen en intensidad con el uso continuado de Actiq, o con el ajuste del paciente a la dosis adecuada. Deben verse efectos adversos opiáceos y tratarlos según corresponda. Debido a que los ensayos clínicos con Actiq han sido diseñados para valorar la seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo, todos los pacientes tomaban también opiáceos concomitantes, tales como morfina de liberación prolongada o fentanilo transdérmico, para su dolor persistente. De esta manera no es posible distinguir con seguridad los efectos del Actiq solo. Los efectos secundarios observados durante los ensayos clínicos con 659 pacientes que tomaban Actiq que se consideraron que estaban por lo menos relacionados posiblemente con el tratamiento fueron los siguientes (muy común >10%, común >1-10 %, poco común >0-1 %): **Corporales:** Común: astenia, cefalea. Poco común: abdomen dilatado, dolor abdominal, lesión causal, efecto de resaca, indisposición. **Sistema cardiovascular:** Poco común: hipotensión, taquicardia, vasodilatación. **Sistema digestivo:** Muy común: náuseas/vómitos. Común: estreñimiento, dispepsia. Poco común: anorexia, queilitis, disfgia, eructación, flatulencia, gingivitis, hemorragia encías, aumento salivación, obstrucción intestinal, ictericia, úlceras bucales, esomatitis, afección de la lengua. **Trastornos metabólicos y nutricionales:** Poco común: sed. **Sistema nervioso:** Común: ansiedad, confusión, mareo, sequedad de boca, insomnio, somnolencia. Poco común: coordinación anormal, sueños anormales, pensamientos anormales, agitación, amnesia, ataxia, parestesia peribulbar, reflejos disminuidos, delirio, despersonalización, depresión, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, hiperestesia, hipocinesia, mioclonus, estupor. **Sistema respiratorio:** Común: disnea. Poco común: asma, hipoventilación, faringitis, insuficiencia respiratoria. **Piel y apéndices:** Común: prurito, sudoración. Poco común: erupción, urticaria. **Sentidos especiales:** Común: visión anormal. Poco común: mal sabor. **Sistema urogenital:** Poco común: retención urinaria. Los efectos secundarios más graves asociados a todos los opiáceos son depresión respiratoria (que lleva potencialmente a apnea o paro respiratorio), depresión circulatoria, hipotensión y colapso. Debe efectuarse un seguimiento de los síntomas de depresión respiratoria en los pacientes. **Sobredosificación:** Los síntomas de sobredosificación con fentanilo son de naturaleza similar a los de fentanilo intravenoso y a los de otros opiáceos, y son una prolongación de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto significativo más grave la depresión respiratoria. El tratamiento inmediato en caso de sobredosis de opiáceos consiste en retirar la unidad de Actiq con ayuda del aplicador si el paciente todavía la tiene en la boca, asegurando la apertura de la vía respiratoria; estimulación física y verbal del paciente; valoración del grado de conciencia, estado ventilatorio y circulatorio; y ventilación asistida (soporte ventilatorio) si es necesario. Para el tratamiento de una sobredosificación (ingestión accidental) en una persona que nunca haya tomado opiáceos anteriormente, se debe colocar una vía intravenosa y utilizarse naloxona u otros antagonistas opiáceos según esté clínicamente indicado. La depresión respiratoria debida a la sobredosis puede durar más que los efectos de la acción del antagonista opiáceo (p. ej. la semivida de la naloxona varía de 30 a 81 minutos) por lo que puede ser necesaria la administración repetida. Consulte el Resumen de las características del producto del antagonista opiáceo concreto para la información sobre dicho uso. Para el tratamiento de una sobredosis en pacientes mantenidos con opiáceos, debe colocarse una vía intravenosa. El uso moderado de naloxona u otro antagonista opiáceo puede estar justificado en algunos casos, pero está asociado al riesgo de precipitar la aparición de un síndrome de abstinencia agudo. Si bien no se ha observado rigidez muscular que interfiera con la respiración después del uso de Actiq, puede manifestarse con fentanilo y otros opiáceos. Si así fuera, debe tratarse con respiración asistida, con un antagonista opiáceo y, como último recurso, con un agente bloqueante neuromuscular. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** El fentanilo, agonista puro opiáceo, actúa principalmente a través de la interacción con los receptores mu-opiáceos situados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción terapéutica es el sistema nervioso central (SNC). El efecto farmacológico clínicamente más útil que produce la interacción del fentanilo con los receptores mu-opiáceos es la analgesia. Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con el nivel de sustancia activa en sangre, teniendo en cuenta el retraso de entrada y salida del SNC (un proceso con una semivida de 3-5 minutos). **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Comprimido para chupar: Dextratos (93% de monohidrato de dextrosa, como D-glucosa, y 7% de maltodextrina), Ácido cítrico, Fosfato sódico dibásico, Aroma artificial de baya (maltodextrina, propilenglicol, sabores artificiales y trietilcitrat), Estearato de magnesio. Goma comestible utilizada para unir el comprimido al aplicador: Goma Purity B (E1450, un almidón comestible a base de maíz modificado), Azúcar gaseado (sucrosa y almidón de maíz), Agua destilada. Tinta de impresión: Etanol, Agua desionizada, Goma laca blanca desecerrada, Propilenglicol, Azul FD & C N° 1 (E133). **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener Actiq almacenado en un lugar, fuera del alcance de los niños en todas las ocasiones. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Cada unidad de dosificación de Actiq está contenida en un envoltorio de tipo blister termosellado que consta de una tapa laminada con papel/lámina metálica y un blister termoformado de PVC/Aclar, suministrado en cajas de 3 y 15 unidades individuales. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** Debe comunicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que la cantidad de fármaco que contiene Actiq puede resultar mortal para un niño. Igualmente, debe indicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que mantengan todas las unidades fuera del alcance y de la vista de los niños y que desechen apropiadamente las unidades abiertas. Las pastillas con sustancia activa residual no deben ser descartadas o extraviadas. Cualquier producto utilizado o residuo debe desecharse de acuerdo con los requisitos oficiales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Cephalon UK Ltd. 11/13 Frederick Sanger Road Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YD, Reino Unido. Laboratorio comercializador: Furrey Farma. Gran Vía Carlos III, 94. 08028 Barcelona. P.V.P. (IVA) Y CARACTERÍSTICAS DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO: Cajas de 3 unidades 36,69 €. Cajas de 15 unidades 145,46 €. Con receta médica. Con receta de estupefacientes. Reembolsable por SNS. Aportación reducida.



ACTIQ®

Fentanilo (citrato)



ACTIQ® , control
RÁPIDO y ESPECÍFICO
del DOLOR IRRUPTIVO
oncológico, con
EVIDENCIA científica
de nivel "A" ⁽¹⁾

1. Hanks GW, de Conno F et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British Journal of Cancer (2001) 84(5), 587-593.



 **CAELYX**[®]
doxorubicina liposomal pegilada

 Schering-Plough

Etiopatogenia y epidemiología del sida

M. N. GUTIÉRREZ ZUFIAURRE

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Hospital Universitario de Salamanca

RESUMEN

Desde que se describe el primer caso en 1981, la infección por VIH/SIDA se ha convertido en una pandemia, aunque en el África subsahariana se concentra el 68% de los casos. La OMS/UNAIDS estima que a finales de 2007 el número de personas con infección por VIH era de 33,2 millones, declarándose 6.800 casos nuevos y 5.700 muertes por sida diarios. En los países en vías de desarrollo, las relaciones heterosexuales continúan siendo el mecanismo más frecuentemente implicado en su transmisión, y en los países desarrollados, en los que inicialmente los casos se concentraban en homosexuales y UDVP, el número de infectados por relaciones heterosexuales está cobrando especial importancia, sobre todo en mujeres. El conocimiento de la biología del VIH-1, su variabilidad genética, y la implicación de proteínas virales (Vif, Vpu, Tat, Nef) y proteínas celulares (TRIM5 α , APOBEC3G) en su principal mecanismo patogénico, la destrucción de linfocitos CD4, es fundamental para el desarrollo de terapias antirretrovirales eficaces, la prevención de resistencias y la síntesis de vacunas.

PALABRAS CLAVE: SIDA. VIH. Epidemiología. Patogenia.

ABSTRACT

Since the first case of HIV/AIDS was described in 1981, this infection has become pandemic, though 68% of cases are accumulated in the sub-Saharan Africa. The WHO/UNAIDS estimates that, at the end of 2007, 33.2 million people were infected with HIV, and 6.800 new cases of infection and 5.700 AIDS-associated deaths were reported daily. Heterosexual sex intercourse remains to be the main mechanism of transmission in developing countries. In developed countries, where infections emerged mainly among homosexuals and parenteral drug abusers initially, the rate of infections acquired through heterosexual intercourses is increasing, mainly in women. The knowledge of HIV-1 biology, of its genetic variability, and the involvement of viral proteins (Vif, Vpu, Tat, Nef) and cell proteins (TRIM 5 α , APOBEC3G) in its main pathogenic mechanism, CD4 lymphocytes killing, will be decisive for the development of newer, more efficacious anti-retroviral therapies, resistance prevention and vaccine synthesis.

KEY WORDS: AIDS. HIV. Epidemiology. Pathogenesis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la manifestación clínica más grave de un grupo de enfermedades causadas por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este síndrome se caracteriza por la presencia de infecciones y neoplasias oportunistas y otras manifestaciones como consecuencia de una inmunodepresión progresiva inducida por este virus.

En 1981 se describen los primeros casos de sarcoma de Kaposi y neumonía por *P. jiroveci* en jóvenes sanos

en Los Ángeles y San Francisco (1). A partir de ese momento se comienza a estudiar la posible etiología de estos procesos impropios de individuos sanos. En 1983 se identifica un retrovirus denominado inicialmente LAV (*linfadenopathy associated virus*), más tarde, HTLV-III y posteriormente, VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana) al demostrarse su implicación en el sida. Aunque el primer caso conocido data de 1959 en la República Democrática del Congo (2), los estudios filogenéticos indican que el origen se remonta a 1930, en África Central, a partir de los virus de inmunodeficiencia de monos (VIS) aislados en chimpancés que habitan

en esta área, y que posiblemente pasaron al ser humano por contacto con sangre de monos en cacerías.

La infección por el VIH-2 se detectó por primera vez en 1986 en África occidental (3) y desde entonces se describen casos fundamentalmente en esta región (4), aunque también en países como Canadá, Estados Unidos, Brasil o India (5).

Actualmente, la infección por VIH se ha convertido en una pandemia y en una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo. El conocimiento del virus y de sus vías de transmisión ha contribuido al desarrollo de antirretrovirales eficaces y a la adopción de medidas preventivas que se traducen en un descenso notable del número de nuevos casos y de muertes por sida en los últimos años, aunque también, este aumento de la supervivencia ha incrementado el número de personas que viven con la infección por el virus.

Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con el programa de SIDA de las Naciones Unidas (UNAIDS) estiman que en 2007, el número de personas infectadas por VIH es de 33,2 millones (30,6-36,1 millones), el número de personas infectadas en ese año, de 2,5 millones (1,8-4,1 millones) y el número de muertes por SIDA, de 2,1 millones (1,9-2,4 millones). África subsahariana agrupa el mayor número de casos con 22,5 millones de infectados, lo que corresponde al 68%, siendo 8 países de esa región los que cuentan con casi la tercera parte de los casos nuevos de infección y muertes por sida (6).

El hecho de que, a pesar de todos los avances realizados, se declaren más de 6.800 nuevos casos de infección por VIH y 5.700 muertes por sida diarios, obliga a mantener actualizados los conocimientos sobre este virus, y a la investigación de nuevas fórmulas (vacunas, nuevos antirretrovirales...) para disminuir significativamente el impacto de sida en el mundo.

El objetivo fundamental de esta revisión es el conocimiento del agente etiológico del sida, así como el de la situación mundial actual de la infección por VIH, especialmente en España.

ETIOPATOGENIA DEL SIDA

El síndrome de la inmunodeficiencia humana es causado por dos retrovirus, VIH-1 y VIH-2, aunque el más extendido y virulento es el VIH-1. Según el análisis filogenético de secuencias, el VIH-1 se clasifica en tres grupos distintos, M, N (sólo 6 casos en Camerún) y O (*outlier*, o marginal) que, al parecer se originaron en diferentes episodios a partir del virus de inmunodeficiencia VIScpz de chimpancé en el África Ecuatorial occidental (7).

AGENTE ETIOLÓGICO

El VIH-1 y VIH-2 pertenecen al género *Lentivirinae* de la familia *Retroviridae*. El VIH-1 es una partícula esférica de 80-100 nm con tres capas: una interna que contiene un ARN de cadena única con dos hebras de polaridad positiva, una nucleoproteína y enzimas, una cápside icosaédrica y una envoltura derivada de la célula

infectada, en la que se insertan las glicoproteínas en 72 proyecciones externas y los antígenos de histocompatibilidad clase I y II de la célula infectada (Fig. 1).

Tanto el VIH-1 como el VIH-2 poseen numerosos genes y proteínas que condicionan la interacción entre virus y célula. Contiene 3 genes estructurales (*gag*, *env* y *pol*), comunes a todos los retrovirus, y 6 genes, 2 reguladores (*tat* y *rev*) y 4 accesorios (*vif*, *vpr*, *vpu* y *nef*). A ambos extremos presentan dos secuencias repetitivas denominadas 3'LTR y 5'LTR (extremos terminales repetidos), extremos que se subdividen en dos regiones, esenciales para activar la replicación viral e iniciar la retrotranscripción: U3, rico en secuencias que reconocen factores de transcripción, como son los sitios NFκB Sp1 y la secuencia TATA, y U5 que finaliza en el lugar de unión del iniciador de la retrotranscripción. Las proteínas codificadas por estos genes y su principal función se recogen en la figura 1.

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

La replicación del VIH-1 se divide en varias fases (Fig. 2):

1. *Unión, fusión e internalización del virus*: en la superficie del virus se encuentra el complejo formado por las glicoproteínas gp120 (superficial) y gp41 (transmembrana) que van a permitir la unión del virión a las células diana, (linfocitos T, macrófagos, células dendríticas, y otras células presentadoras de antígeno) (8,9). La interacción de la gp120 con los receptores CD4, receptor específico de todos los subtipos de VIH, permite la unión del VIH a la célula. Esta unión ocasiona un cambio conformacional que facilita la interacción del virus principalmente con dos tipos de correceptores de quimiocinas (familia de mediadores inmunológicos): correceptores CCR5 y correceptores CXCR4, (10-14) interacción obligada para la internalización del virus (15). Estos definen el tropismo del virus hacia macrófagos y células dendríticas (cepas R5), linfocitos T (cepas X4) o hacia ambos (cepas R5X4), tropismo determinado por la conformación de la glicoproteína gp120, fundamentalmente el bucle V3 (16). En las etapas iniciales de la infección así como en la transmisión están implicadas principalmente cepas R5, (previamente denominadas *cepas no productoras de sincitios*) pero a medida que la infección avanza, aparecen cepas X4, y R5X4, denominadas clásicamente como *cepas inductoras de sincitios*, que condicionan la mayor depleción de linfocitos CD4 (17,18). Tras la fusión membrana-virus, se produce la entrada del genoma viral mediante un nuevo cambio conformacional en la estructura espacial de la gp41 que despliega los dominios heptaméricos de dicha proteína, exponiendo a la membrana plasmática el denominado "péptido de fusión" que se ancla en la misma de tal forma que la membrana vírica y celular permanecen unidas por gp41 permitiendo la entrada del genoma viral en el citoplasma (19). La acción de proteínas celulares, entre ellas TRIM5α, puede inhibir la decapsidación del virus, paso necesario para la replicación posterior (20).

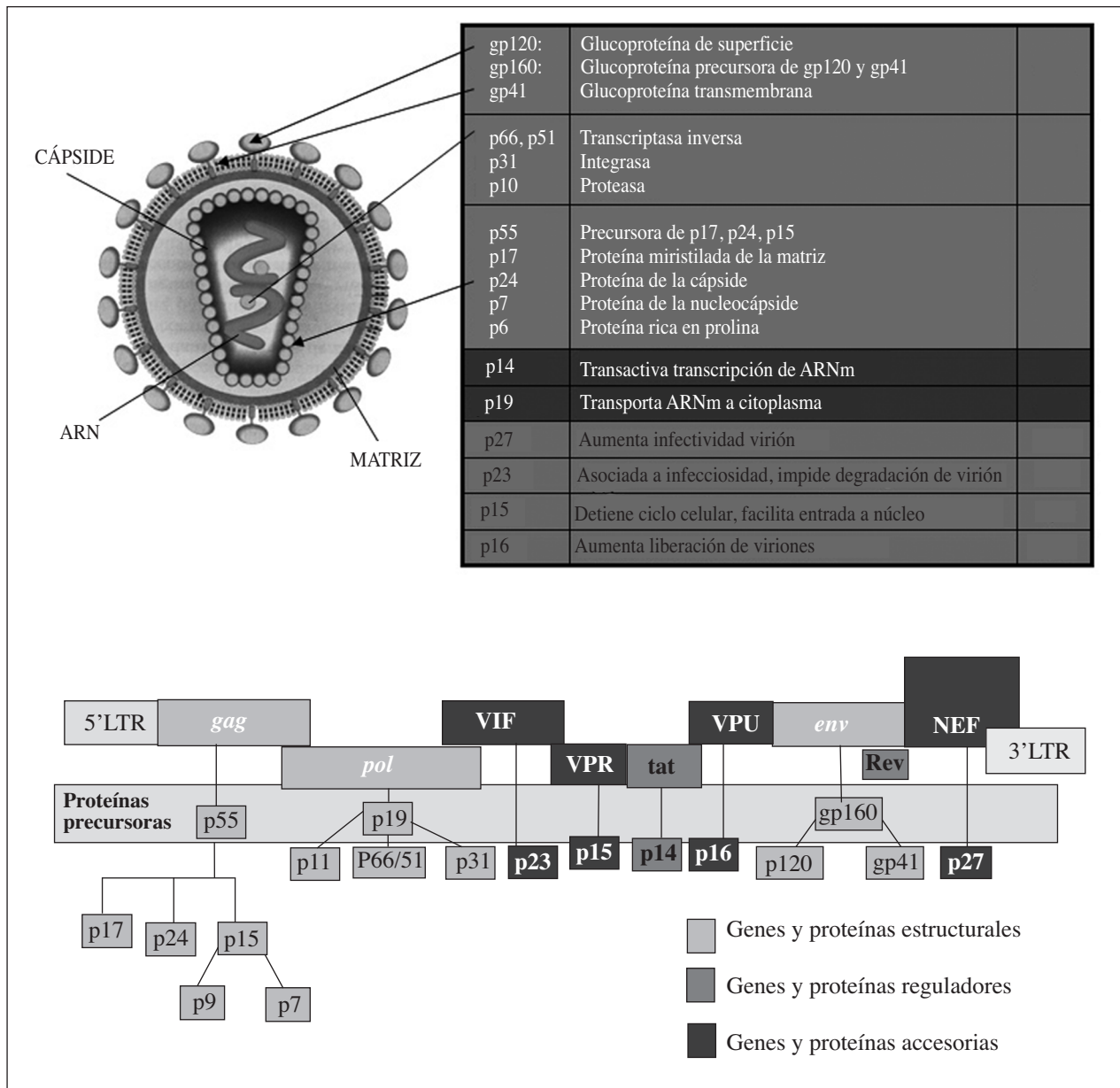


Fig. 1. Estructura de VIH-1, genes y proteínas.

2. *Transcripción inversa e integración*: una vez interiorizado, se produce la decapsidación del virus, proceso en el que las proteínas virales se desensamblan y se libera el genoma vírico. Proteínas celulares, entre ellas, TRIM5 α , inhiben este proceso de decapsidación, protegiendo de la infección viral.

El genoma vírico se dirige hacia el núcleo siguiendo un recorrido lineal asociado a los microtúbulos celulares. Se inicia la replicación por parte del complejo enzimático de la transcriptasa inversa (p66/p51), complejo con 3 funciones. Inicialmente actúa como retrotranscriptasa propiamente dicha, formando una primera cadena de ADNc a partir del molde ARN viral. Posteriormente actúa como ribonucleasa H (p15), degradando ese molde ARN del heterodúplex ARN-ADNc y,

finalmente como ADN polimerasa-ADN dependiente, sintetizando la segunda cadena de ADN complementaria a la primera.

No obstante, la retrotranscripción no finaliza la síntesis del ADN situado en el extremo 3' del genoma vírico, sino que se necesita la activación de la célula infectada para una retrotranscripción completa, proceso inducido por determinados factores de transcripción y por la entrada de la célula en la fase G1b del ciclo celular. El 90% del ADN proviral se encuentra no integrado, por lo que es destruido por ADNasas celulares, aunque la activación celular permite su integración en el genoma (21). La integración en el cromosoma celular lo realiza la integrasa (p31), originando el provirus. Para esta integración se requiere: a) la unión del complejo de preinte-

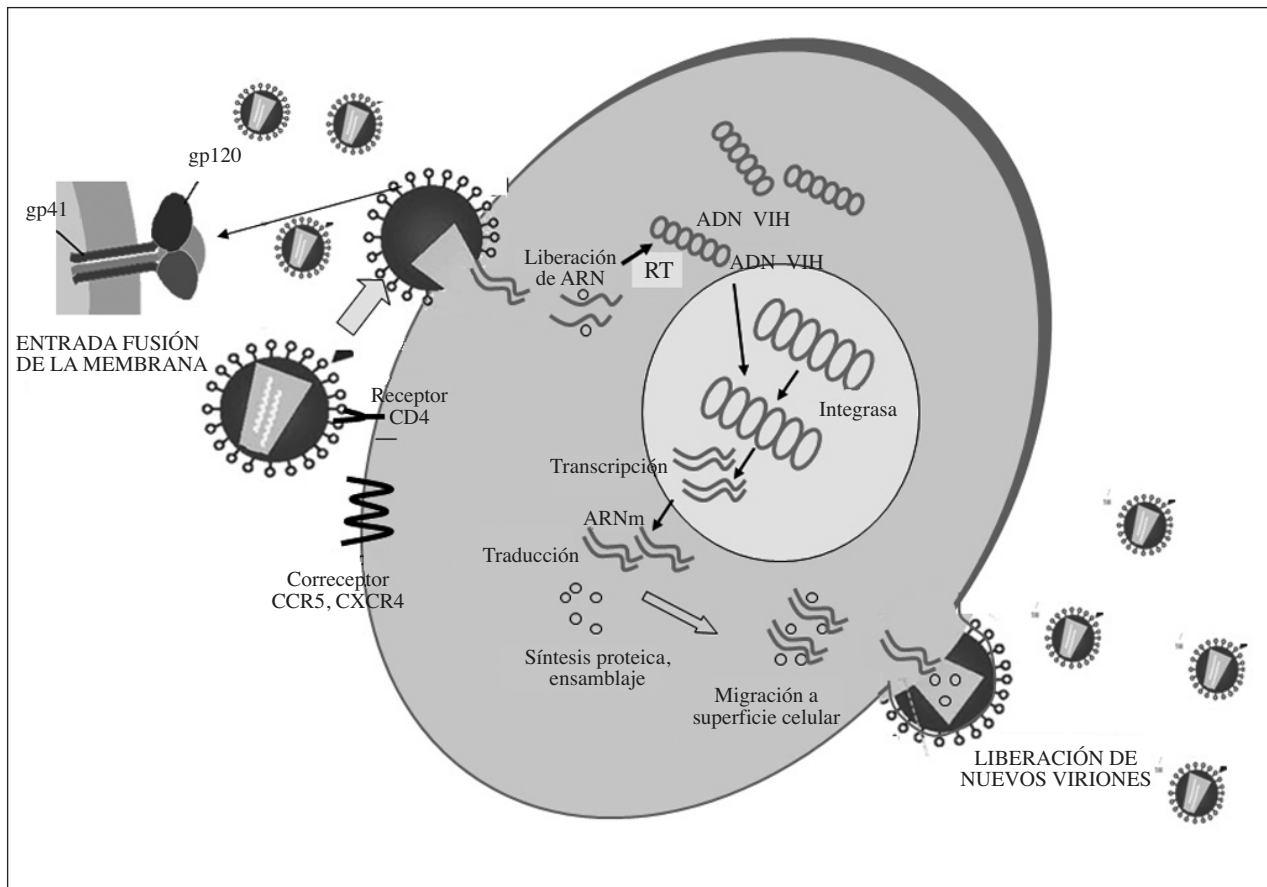


Fig. 2. Ciclo replicativo del VIH.

gración formado por el ADN sintetizado, algunas proteínas virales (proteína matriz, retrotranscriptasa, integrasa, p15 y nucleocápsida), y posiblemente enzimas celulares (BAF, HMGA1, INI1, HSP60, LEDGF/p75) (22) que facilitan su entrada en el núcleo celular; y b) la integración en células activadas en las que no exista membrana nuclear, es decir cuando la célula está en mitosis. La integración se produce en dos pasos. Primero, la integrasa libera un dinucleótido pGT de cada extremo 3' de la secuencia LTR (*long terminal repeats*), adyacente a un dinucleótido CA altamente conservado (23), reacción que ocurre en el citoplasma, en el complejo de preintegración (24). La segunda etapa tiene lugar en el núcleo celular. La integrasa viral cataliza la unión de los residuos 3'CA-OH del ADN viral con el ADN celular (23). El proceso de integración finaliza con la reparación de los espacios creados entre el ADN viral y el celular, en la que posiblemente actúen enzimas celulares (ligasa celular) (25).

3. *Fase de latencia*: se produce tras la entrada del virus, replicación e integración del genoma viral en el genoma de la célula (26). Sólo el 1% de los linfocitos CD4 está infectado. Sin embargo, la activación celular induce en el linfocito la replicación del VIH desde el promotor localizado en la región U3 del extremo 5'LTR del genoma viral, al reconocer factores de transcripción

de la célula hospedadora (NFkB, Sp1, factor TFIID). Esta activación celular se produce mediante estímulos originados por antígenos, citocinas y mitógenos como son el TNF α , IL 1 β e IL6 (27,28), infecciones oportunistas, o vacunaciones frente a tétanos y gripe. Por tanto, aquello que induzca la actividad del sistema inmune favorece la replicación viral, incluyendo la propia infección por el VIH. Se calcula que en un día llegan a producirse millones de nuevas partículas virales, para lo cual se activan varios millones de linfocitos CD4 (29), si bien existe un número variable de linfocitos CD4 infectados pero no activados.

4. *Transcripción de los genes*: tras la replicación del genoma viral e integración, el virus activa factores celulares reguladores de la expresión génica celular y bloquea la traducción de proteínas celulares. Inicialmente se transcriben los genes reguladores *tat* y *rev*. La proteína Tat permite la elongación completa del ARN viral y la proteína Rev es necesaria para el transporte de los ARN mensajeros al citoplasma, donde se inicia la síntesis de las diferentes proteínas. Posteriormente se transcriben los genes estructurales, *gag*, *pol* y *env*, y los genes enzimáticos *vif*, *vpr*, *vpu* y *nef*.

5. *Liberación de viriones*: una vez finalizada la síntesis de las proteínas virales, la ribonucleoproteína se agrega en el citoplasma formando el nucleocápsido con el

ARN y las proteínas de la nucleocápside, (proteínas codificadas por *gag* y *pol*) y posteriormente se acerca a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de sus glicoproteínas de superficie (30). La salida de la célula viene favorecida por la presencia de la proteína Vpu, produciéndose la miristilación de la proteína p17. La acción de la proteína VIF impide la degradación del virión por factores celulares desaminantes (citidina deaminasa, APOBEC3G), factores que introducirían numerosas mutaciones en el ARN viral (31) por lo que esta proteína se considera una proteína de suma importancia en la infecciosidad del virión.

Por otro lado, el VIH incorpora en su superficie material celular ($\beta 2$ microglobulina, HLA) que le va a permitir infectar nuevas células y replicarse en ellas.

PATOGENIA DEL SIDA: LINFOPENIA CD4

Tras la infección del VIH, la interacción entre el virus y el hospedador determina la evolución natural de la enfermedad, la cual varía considerablemente de persona a persona y en función de la carga viral. Otros factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad son:

- Infección por VIH-1 o VIH-2: siendo esta última menos agresiva que por el VIH-1.
- Subtipo de VIH-1: la infección por el subtipo D pro-

gresa más rápidamente que por otros subtipos, en especial que el A (32), el subtipo C se disemina más rápidamente que otros (33) y mantiene el tropismo CCR5 incluso cuando se desarrolla la enfermedad (34).

De cualquier forma, tras la infección, se produce una degradación progresiva del sistema inmune que conduce en las fases tardías de la infección por VIH, al desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la presencia de infecciones oportunistas (Fig. 3)

La infección por VIH y su evolución a sida acontece en varias fases:

Primoinfección

Este periodo dura entre 4 y 12 semanas. Durante los primeros días tras la infección, las células dendríticas juegan un papel muy importante (35) como células presentadoras de antígeno a linfocitos CD4 en distintos tejidos incluyendo piel y mucosas (36). Tras su contacto con el VIH, se activan y migran hacia el llamado *sistema linfoide asociado a mucosas* (GALT), presentando y transmitiendo el virus a los linfocitos CD4, principalmente a través de un receptor denominado DC-SIGN (lectina). Este hecho junto con la infección directa de los linfocitos T CD4, conduce a una disminución del 60% de los linfocitos CD4 del epitelio intestinal (37). En esta fase predomina la infección por las cepas R5,

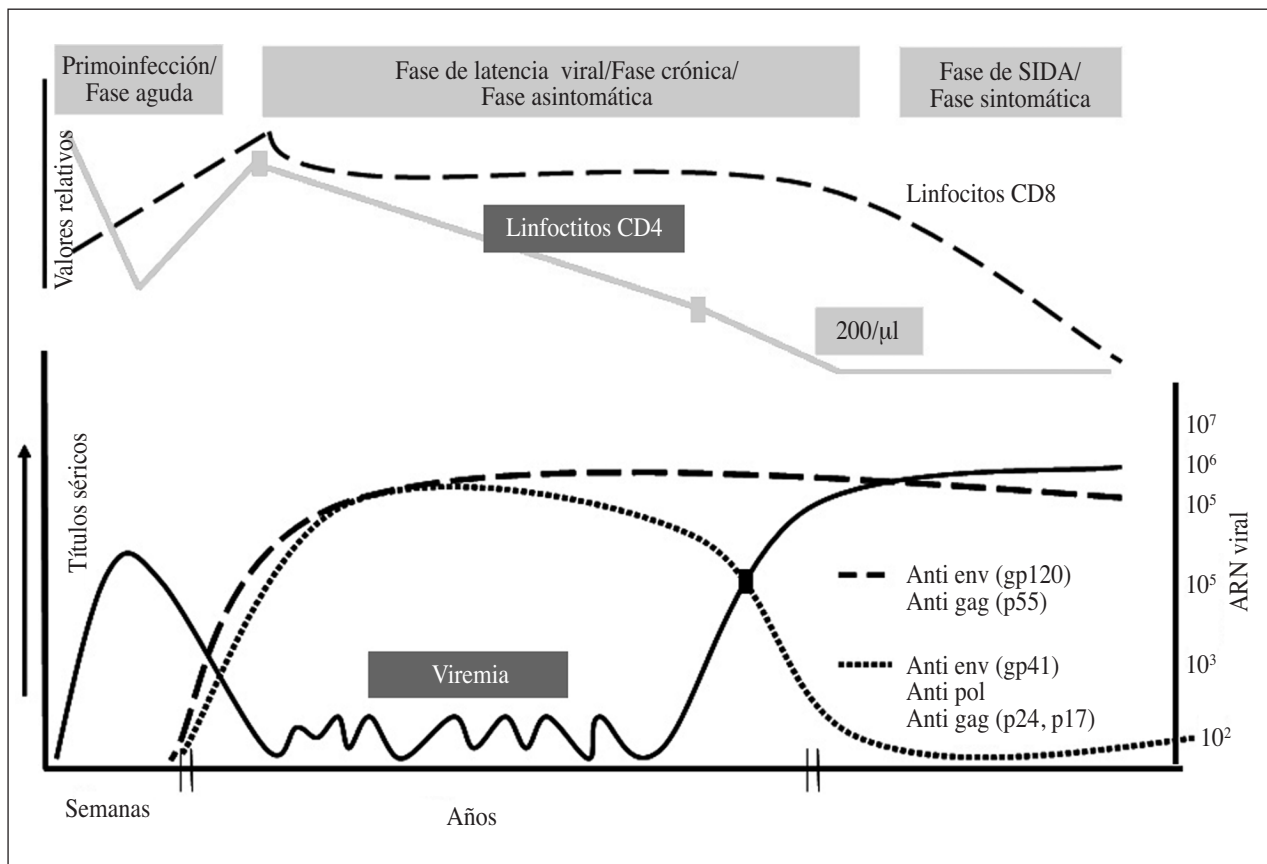


Fig. 3. Evolución de la infección por VIH

posiblemente asociado a la presencia de una quimiocina, SDF-1 en células dendríticas, que induce la endocitosis del receptor CXCR4, presentando por el contrario, el receptor CCR5 en la superficie (38). A partir de la afectación del sistema GALT se produce la diseminación a órganos linfoides donde los linfocitos permanecen en estado de latencia o en cierto grado de replicación.

En este periodo (periodo ventana) existe una respuesta inmunitaria a pesar de los elevados niveles de viremia que suele existir. Existen factores humorales y celulares que intentan frenar la infección: a) producción de interferón-1 por parte de las células dendríticas; b) producción de anticuerpos frente a proteínas de la envoltura, cuando la inmunidad se ha establecido (39); c) células NK (*natural killer*) que producen IL1, IL2 e interferón-1 (40); y d) linfocitos CD8 no citotóxicos, que actúan mediante un factor denominado CAF que bloquea la transcripción viral (41-43). Esta respuesta inmunitaria no es capaz de detener la infección, evolucionando hacia una fase de infección crónica (44), si bien la viremia desciende notablemente a partir de la 6ª semana, coincidiendo con la detección de anticuerpos neutralizantes.

Fase crónica

Los órganos linfoides constituyen el mayor reservorio del VIH (45). En esta fase de latencia sólo el 1% de los linfocitos infectados se encuentra en replicación activa con la producción de varios miles de proviriones (26), mientras que el resto presentan un genoma proviral latente. Estos provirus son captados por las células dendríticas parafoliculares del ganglio, facilitando la infección de nuevos linfocitos, fundamentalmente aquellos en mitosis, que a medida que se van destruyendo por el virus, se encontrarán en mayor número.

No cabe duda de que el efecto celular más característico de la infección por VIH es la destrucción de los linfocitos CD4, debido fundamental a la replicación viral y efecto citopático secundario al mismo. Si bien el mayor porcentaje de linfocitos CD4 son destruidos por este efecto (26), se han descrito otros mecanismos que de forma indirecta contribuyen a la linfopenia, signo marcador de la infección por VIH/SIDA:

—*Destrucción de linfocitos CD4 infectados*: a) por el propio sistema inmune al expresar proteínas virales en las moléculas HLA I, reconocidos y destruidos por linfocitos citotóxicos CD8; y b) por la apoptosis de células no infectadas (muerte celular inducida) inducida por el propio VIH (46,47) mediante la activación crónica del sistema inmune, la interacción entre membrana y proteínas de la envuelta viral, el efecto tóxico de las proteínas virales (Tat, Vpr gp120), y la síntesis de citoquinas por macrófagos y linfocitos (48).

—*Alteraciones en la homeostasis normal de linfocitos CD4*: estas alteraciones incluyen el bloqueo en la activación y proliferación de linfocitos CD4 tanto a nivel de órganos hematopoyéticos centrales (timo y médula ósea) como periféricos (ganglios linfáticos) (46),

el atrapamiento de los linfocitos en los órganos linfoides y finalmente, un estado de hiperestimulación antigénica del sistema inmune inducido por la replicación, que conduce a un incremento en el número de divisiones celulares, sobre todo de linfocitos CD8 ocasionando una apoptosis temprana (49) con el consiguiente “agotamiento” del sistema inmune.

En resumen, el sistema inmune está continuamente estimulado por niveles bajos de replicación viral (50) y a su vez controlando la replicación masiva durante años. Sin embargo durante todo este tiempo, la actividad del VIH se mantiene intracelularmente de forma persistente. A medida que el número de linfocitos CD4 disminuye, el sistema inmune se va debilitando y por tanto aumenta la replicación viral. Este aumento de la replicación favorece la generación de mutantes y de variantes víricas más agresivas, predominando las cepas X4 en lugar de las cepas R5, propias de las fases iniciales (51) que se asocian con un rápido descenso de la cifra de CD4 y desarrollo de sida.

En esta fase, la respuesta inmunitaria se caracteriza por cifras de carga viral bajas y niveles altos de anticuerpos, aunque a medida que avanza la infección, esta relación se invierte. Los niveles de carga viral se relacionan con el tiempo que durará esta fase, que corresponde clínicamente a la fase asintomática, si bien la formación de sincitios y otras alteraciones inmunitarias asociadas no cuantificables también influyen en la progresión a sida (47) (Fig. 3)

Fase avanzada, fase sintomática y sida

Se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas, por el descenso de linfocitos CD4 < 200/μl y la elevación de la carga viral con más del 50% de cepas X4. A su vez se detecta un descenso notable de anticuerpos frente a las distintas proteínas virales y de la actividad citotóxica de los linfocitos CD8 (52). Este deterioro inmunológico permite a su vez una replicación más intensa que conduce a aumentar la inmunodepresión.

Finalmente es importante destacar que el VIH desarrolla variantes de escape al sistema inmunitario. Se han descrito tres factores que influyen en la gran variabilidad genética del virus: la rápida replicación viral *in vivo* (10^{10} viriones por día), los múltiples errores introducidos por la retrotranscriptasa (una sustitución por genoma y ciclo de replicación) y fenómenos de recombinación, generando virus “mosaico” (de 7 a 30 por ciclo de replicación), virus, por otro lado, con gran facilidad de diseminación (53). Se generan nuevas variantes del virus defectivas y proteínas virales diferentes que no reconoce el sistema inmunitario.

Si bien la evolución natural de la infección es hacia el desarrollo de sida, existen individuos que no desarrollan la enfermedad. Se han denominado pacientes no progresores (*long-term non progressors, LTNPs*), que mantienen niveles normales de linfocitos CD4 y cargas víricas bajas en ausencia de tratamiento antiretroviral (42,54,55). Las posibles causas de este hecho no son

conocidas aunque se postula que pueda ser consecuencia de la infección por variantes defectivas (ausencia de *nef*) (56), polimorfismos en los genes de quimiocinas, HLA (57), factores genéticos o respuesta humoral muy eficaz.

EPIDEMIOLOGÍA DEL SIDA

PREVALENCIA E INCIDENCIA

La infección por VIH es una pandemia que afecta prácticamente a todos los países. Como ya se comentó, a finales de 2007, la OMS y la UNAIDS calculaban que aproximadamente existían en el mundo 33,2 millones de personas infectadas y 2,1 millones de nuevas infecciones durante ese año, con una media diaria de 6.800 nuevos casos (6) (Tabla I). Globalmente, en torno al 75-80% de los casos se ha producido por un contacto sexual no protegido, y entre los niños, más del 90% por transmisión vertical. Los casos en UDVP sólo suponen entre el 5 y 10%.

La distribución geográfica del número de casos es desigual (Tabla II) estableciéndose diferentes patrones de prevalencia, con más del 60% de los casos en África subsahariana (6) (Fig. 4). No obstante, a pesar de que en estos países se ha observado un descenso en la prevalencia de la infección por VIH, gracias a los programas de prevención, así como en el sur y sureste de Asia, sobre todo en Tailandia, Camboya, la mortalidad es elevada por la escasa disponibilidad de fármacos antirre-

trovirales.

En referencia a la distribución de las diferentes variantes del VIH-1, el grupo O es poco frecuente, ocasionando menos del 10% de los casos en Camerún (58). El grupo M (*main* o principal) se subdivide en 9 subtipos y 3 sub-subtipos, denominados de la A a la K, y que se encuentran distribuidos por el mundo (59). De ellos, los más frecuentes son el A, B, C y D. El subtipo C, predominante en India, es el más prevalente, causando más del 50% de las infecciones. En Europa Occidental, Norteamérica, América del Sur, Australia y Japón circula el subtipo B y en Europa Oriental son más frecuentes los subtipos A, C, F y G (60). En África se encuentran todos los subtipos, predominando el D en África Oriental, el C en África del Sur y Etiopía, y el B/C en China. El subtipo E es prevalente en el sudeste asiático y en Tailandia (61).

Debido a la gran variabilidad del VIH-1, se han descrito virus híbridos intersubtipo, de dos o más subtipos denominados *formas recombinantes circulantes* (FRC) de las que se conocen 34, y formas recombinantes únicas (FRU) (Tabla III). Las primeras se distribuyen en la población, transmitiéndose y extendiéndose rápidamente por distintas áreas geográficas, siendo los más frecuentes el CRF01_AE y el CRF02_AG. En el sudeste asiático predomina el recombinante A/E (CRF01_AE) (62) y el CRF02_AG en África Occidental y oeste de África (63). Las formas recombinantes B/F (CRF12_BF) localizadas en Argentina (64) y el CRF 14_BG (65) representan un ejemplo del riesgo de diseminación de estas cepas de subtipos raros (F y G). La presencia de formas recombinantes

TABLA I

CIFRAS DE LA EPIDEMIA DEL VIH/SIDA EN 2007. ACTUALIZACIÓN A 31 DE DICIEMBRE DE 2007 (6)

	<i>Nº personas con infección VIH en 2007</i>	<i>Nº personas infectados en 2007</i>	<i>Muertes por SIDA en 2007</i>
Adultos	30,8 millones (28,2-33,6)	2,1 millones (1,4-4,1)	1,7 millones (1,6-2,1)
Mujeres	15,4 millones (13,9-16,6)	-	-
Niños < 15 a	2,1 millón (1,9-2,4)	420.000 (350.000-540.000)	290.000 (270.000-320.000)
Total	33,2 millones (30,6-36,1)	2,5 millones (1,8-4,1)	2,1 millones (1,9-2,4)

TABLA II

CIFRAS DE LA EPIDEMIA DE VIH/SIDA 2001/2007 (6)

	<i>Nº personas con infección VIH</i>		<i>Nuevos casos de infección VIH</i>		<i>Muertes por SIDA en 2007</i>	
	2001	2007	2001	2007	2001	2007
Europa oriental/ Asia central	630.000	1,6 millones	230.000	150.000	8.000	55.000
Europa occidental y central	620.000	760.000	32.000	31.000	10.000	12.000
Norteamérica	1,1 millones	1,3 millones	44.000	46.000	21.000	21.000
América latina	1,3 millones	1,6 millones	130.000	100.000	51.000	58.000
Asia oriental	420.000	800.000	77.000	92.000	12.000	32.000
Asia meridional y suroriental	3,5 millones	4,0 millones	450.000	340.000	170.000	270.000
África del Norte y Oriente Medio	300.000	380.000	41.000	35.000	22.000	25.000
África subsahariana	20,9 millones	22,5 millones	2,2 millones	1,7 millones	1,4 millones	1,6 millones
Oceanía	26.000	75.000	3.800	14.000	< 500	1.200
Caribe	190.000	230.000	20.000	17.000	14.000	11.000
Total	29,0 millones	33,2 millones	3,2 millones	2,5 millones	1,7 millones	2,1 millones

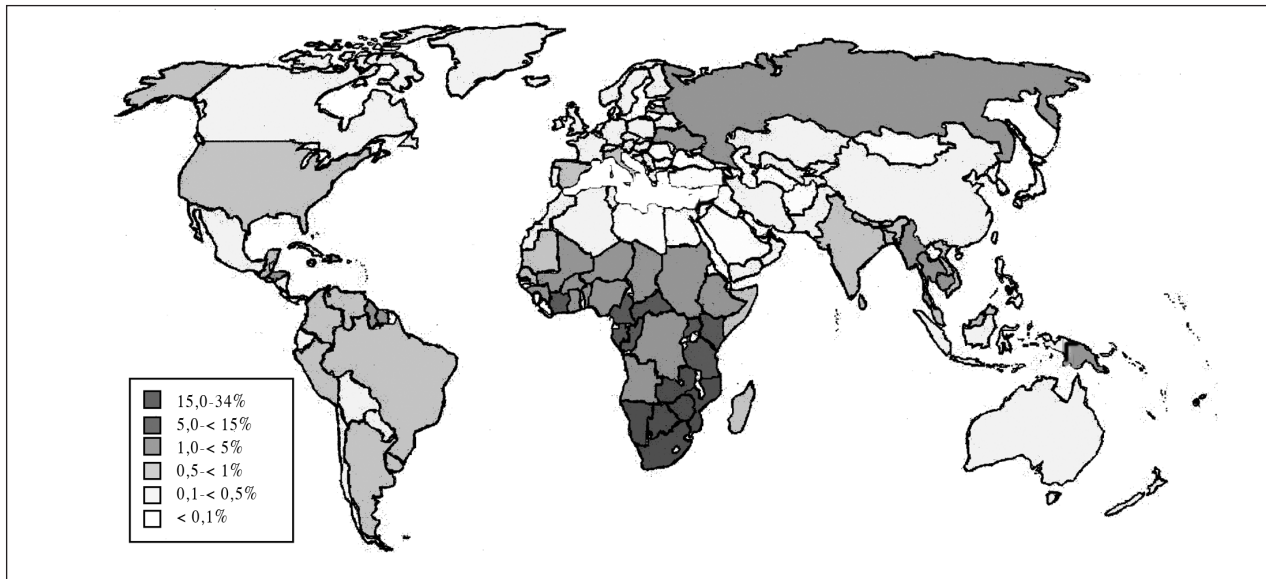


Fig. 4. Prevalencia de la infección por VIH. (WHO/UNAIDS 2007) (6).

TABLA III
LOCALIZACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS Y SUBTIPOS DE VIH (63)

VIH	Subtipos	Localización geográfica	Prevalencia global	
VIH-1 Grupo M	Subtipo	A	África este y oeste, repúblicas soviéticas	Alta
		B	América, oeste de Europa, Australia	Alta
		C	Sureste y este de África, India	Alta
		D	Este y oeste de África	Alta
		F	Oeste y centro de África	Muy baja
		G	Oeste y centro de África	Muy baja
		H	Oeste y centro de África	Muy baja
		J	Oeste y centro de África	Muy baja
		K	Oeste y centro de África	Muy baja
	FRC	CRF01_AE	Sudeste asiático	Alta
		CRF02_AG	Oeste de África	Alta
		CRF03_AB	Repúblicas soviéticas	Muy baja
		CRF04_cpx		Muy baja
		CRF05_DF	África central	Muy baja
		CRF06_cpx	Oeste de África	Muy baja
		CRF07_BC	China	Muy baja
		CRF08_BC	China	Muy baja
CRF09_cpx		Oeste de África	Muy baja	
CRF10_CD		Tanzania	Muy baja	
CRF11_cpx		Oeste y centro de África	Muy baja	
CRF12_BF		Argentina	Muy baja	
CRF13_cpx		Oeste y centro de África	Muy baja	
CRF14_BG		España, Portugal	Muy baja	
CRF15_01E		Tailandia	Muy baja	
CRF16_A2D		Kenia	Muy baja	
FRU	AC,AD,CD,ACD	Kenia, Ruanda, Tanzania, Uganda	Moderada	
	Complejo	Nigeria, Camerún	Moderada	
	BF	Brasil, Argentina	Moderada	
	CRF01_AE/B	Tailandia	Muy baja	
VIH-1 Grupo O		Camerún, Senegal	Muy baja	
VIH-1 Grupo N		Camerún	Muy baja	
VIH-2	Subtipos A y B	Oeste de África	Moderada	

únicas (FRU) representa la mezcla de subtipos en la población, suponiendo una proporción importante de variantes en el este de África (66,67) oeste y centro de África y ciertas regiones de Sudamérica (68).

A pesar de esta distribución, la situación epidemiológica es más compleja ya que la tendencia es hacia la dispersión progresiva de todos los subtipos y variantes en distintas áreas geográficas y por tanto hacia nuevos subtipos recombinantes. Todo ello puede tener importancia por su posible implicación en la resistencia a antirretrovirales, en la transmisibilidad de los virus, en su patogenicidad o incluso en la eficacia de una vacuna.

El VIH-2 es menos virulento y se extiende sobre todo por África occidental y en menor medida en Portugal, Angola, Mozambique e India. Se han descrito 8 grupos pero al parecer sólo el A y el B se extienden de forma epidémica (69,70). Su principal mecanismo de transmisión son las relaciones heterosexuales. Si bien su prevalencia en países industrializados es extremadamente baja, en 1992, la FDA recomendó su inclusión en la *screening* de las donaciones de sangre. En todo el mundo, la transmisión de la infección por VIH-2 es similar a la del VIH-1 aunque al parecer el riesgo de transmisión vertical es notablemente inferior.

TRANSMISIÓN DEL VIH

Aunque el VIH se ha detectado en numerosos líquidos corporales, sólo la sangre, el semen, otras secreciones genitales y la leche materna han sido implicados en su transmisión (Tabla IV).

La infectividad por saliva a través de mordeduras o contacto profesional es extremadamente baja, debido a la baja concentración del virus en la misma, así como a la presencia de sustancias inhibitorias del VIH (71). Se han confirmado en torno a 20 casos de transmisión oral (72), ya que es difícil de demostrar debido a que las personas seropositivas con antecedentes de contacto sexual oral, también lo tienen genital. Los estudios realizados no han demostrado replicación en insectos, de transmisión mecánica ni a través de la picadura o de la succión de sangre (73).

La transmisión del VIH, independientemente de la vía de contagio, va a depender por un lado, de la infectiosidad del portador y por otro de la susceptibilidad del individuo contacto (74).

Infectiosidad del portador

Esta infectiosidad se relaciona con: a) concentración de células infectadas en sangre o secreción genital, la cual varía según la fase de la enfermedad (75). El riesgo es mayor, por tanto en los primeros días tras la infección y en las fases tardías de la enfermedad. Además, la coexistencia de otras infecciones como el paludismo o enfermedades de transmisión sexual (especialmente la infección con presencia de úlceras e inflamación por VHS-2) incrementa la carga viral en células genitales y por tanto el riesgo de transmisión (76); y b) determinantes específicos del virus: se han identificado hasta 200 factores que influyen

en la biología del virus y de ellos, aproximadamente 36 pueden influir en la transmisión, entre ellos el tropismo por los correceptores CCR5 o CXR4 (77).

Susceptibilidad del individuo

Algunos estudios han demostrado que la delección en el gen que codifica la expresión de CCR5 ($\Delta 32$ -CCR5) protege parcialmente frente a la infección (78). Por otro lado, posiblemente exista una resistencia innata en relación con la flora autóctona, ya que alteraciones de la misma como lo que ocurre en la vaginosis bacteriana u otras ETS en el individuo facilitan la transmisión. Se ha descrito en un grupo de prostitutas de Nairobi expuestas repetidamente al virus, pero no infectadas, la correlación entre un alto grado de resistencia a la infección y la presencia del haplotipo HLA B35 (79,80). Finalmente, se ha postulado la posibilidad de memoria inmunológica frente a antígenos víricos con la secreción de IL2 de linfocitos CD4 y actividad linfoproliferativa de CD8, la síntesis de IgA específica frente a VIH, y la elevada producción de quimiocina RANTES, entre otros.

Vías de transmisión

Si bien las vías de transmisión son similares en todo el mundo, se han descrito dos patrones epidemiológicos de transmisión según el área geográfica. En Europa occidental, Norteamérica, Australia, Caribe y algunas regiones de América del sur, los varones homosexuales y bisexuales (predominante en norte de Europa) y los UDVP (principal mecanismo en sur de Europa) son los grupos más afectados, aunque el número de casos de infección por relaciones heterosexuales se está convirtiendo en una de las causas más frecuentes, debido a las medidas preventivas tomadas en esos grupos de riesgo. En cambio, en África subsahariana y en algunas zonas del Caribe, las relaciones heterosexuales son el mecanismo más frecuentemente implicado en la infección por VIH (81). Otras vías como la transmisión perinatal juega un papel muy importante en estos países dado el elevado porcentaje de mujeres seropositivas. No obstante, en el periodo 2001-2007, la prevalencia en mujeres embarazadas ha descendido en 11 de los 15 países más afectados (Camerún, Botswana, Kenia y Zimbawe, entre otros) (6). Por otro lado, así como la infección por transfusión de hemoderivados en los países desarrollados es prácticamente inexistente por el desarrollo de medidas de cribado, en los países en vías de desarrollo continúa siendo una causa importante de casos de sida (82).

En Asia, Oriente Próximo, Oriente Medio, norte de África y Europa del Este, se observa un incremento de infectados por VIH desde 2001, fundamentalmente en UDVP y prostitutas. La UNAIDS menciona en su informe de 2007 que Europa del este y Asia central han incrementado en más de un 150% el número de infectados con cifras que duplican los datos de 2001, recogándose en Indonesia el incremento más rápido (6). En Tailandia, por ejemplo, la prevalencia de VIH se incrementó del 30 al 50% entre 2005 y 2007 en UDVP y homosexuales (6). El

TABLA IV
TRANSMISIÓN DE VIH

	<i>Mecanismo de transmisión</i>	<i>Factores de riesgo</i>	<i>Riesgo/otras consideraciones</i>
Transmisión parenteral	Drogadicción parenteral	Frecuencia y número de personas de intercambio de jeringas y otros objetos Consumo de heroína y cocaína en misma inyección Tiempo entre pinchazos (48 h) Ámbito penitenciario Tiempo de consumo desde 1977 Comportamiento sexual de riesgo asociado Tasa de prevalencia de infección en zona donde se reside Pertenencia a grupo social bajo, grupo racial minoritario (mayor tendencia a comportamientos de riesgo)	25-35% casos en Europa y EE. UU.
Transmisión parenteral	Transfusión sanguínea Hemofílicos Transplante órgano sólido	Transfusión previa a 1985 Número de transfusiones e indicación incorrecta Donación en periodo ventana (prácticamente nula desde incorporación de técnicas de PCR para detección de genoma vírico)	3-4% casos de SIDA en Europa y EE. UU. Riesgo de transmisión: - 1/660.000 en EE. UU. - 10% en África
Transmisión sexual	Relaciones homosexuales	Ausencia de métodos barrera Número elevado de contactos Promiscuidad sexual Relaciones anales Coexistencia de ETS Uso de drogas recreativas	40-60% casos en EE. UU. y Europa Riesgo de transmisión - Penetración anal: 0,08-3,2% - Sexo oral: 6,6%
Transmisión sexual	Relaciones heterosexuales	Otras infecciones Prácticas sexuales Estado inmunológico del portador Virus	ETS úlcerovesiculosas, vaginosis, tricomoniasis Gonococia, clamidias Relaciones durante menstruación o sangrado Relaciones en embarazo Sexo anal Cargas virales elevadas Bajo recuento de CD4 Subtipo C
Transmisión perinatal Durante gestación, intraparto o postparto		Viremia materna Fase de primoinfección /fases avanzadas y sintomática en gestación Parto pretérmino, rotura prematura de membrana Consumo de drogas durante embarazo Parto vaginal Lactancia materna (riesgo de transmisión 14-29%, sin terapia antirretroviral) Cifra prenatal baja de CD4/bajo peso al nacimiento	Riesgo de transmisión: - Anal receptiva: 2% - Vaginal receptiva: 0,1% - Anal o vaginal activa: 0,06% - Oral receptiva: 0,04% - Otras: 0,004% - Varón - mujer: 0,05-0,15% - Mujer - varón: 0,03-0,09%

número de casos está creciendo rápidamente en países como China, India y las repúblicas de la antigua Unión Soviética, sobre todo en UDVP y en brotes epidémicos asociados con el uso de derivados sanguíneos.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

En España existe un sistema de vigilancia epidemiológica del VIH, a partir de la notificación de casos de las distintas comunidades autónomas. Todos los casos son recogidos en el Registro Nacional de SIDA el cual ofrece información sobre la evolución

de esta enfermedad en España. Este sistema de vigilancia establece la incidencia de sida como indicador de frecuencia y evolución de las fases avanzadas de la infección, datos claves para evaluar la eficacia de los tratamientos antirretrovirales y la precocidad del diagnóstico de la infección por VIH, así como para evaluar las intervenciones realizadas en la comunidad. Sin embargo, no aporta información sobre la incidencia de nuevas infecciones por VIH. Además distintas comunidades autónomas realizan una monitorización anual de VIH en poblaciones centinelas que permiten una estimación de personas afectadas y de los posibles cambios en cortos periodos de tiempo.

También se han introducido de forma periódica la medida de indicadores conductuales como son las encuestas transversales, en la comunidad u hospitalarias.

Desde 1981 se han notificado en España un total de 75.733 casos de sida. Según las notificaciones a 31 de diciembre de 2007, se estima que, tras corrección por retraso en la notificación, se diagnosticaron 1.494 casos de sida en 2007, un descenso del 78% en relación con los casos notificados en 1996, y un 16,3% entre varones y 18,7% entre mujeres respecto a los diagnosticados en 2006 (Fig. 5a). La edad media de diagnóstico se mantiene entorno a los 40 años, siendo el 78% de los casos en varones (83).

En los últimos años, sin embargo, se está observando un cambio epidemiológico que está ocurriendo en gran parte de los países europeos: el fenómeno de la inmigración. Si bien en 1997, el porcentaje de sida en personas no nativas era inferior al 3%, en 2007, esta cifra se ha incrementado hasta llegar al 19% de los casos de sida, personas provenientes principalmente de África y Sudamérica (81).

A pesar del importante descenso del número de casos de sida desde el empleo de los nuevos tratamientos (terapia antirretroviral de alta eficacia, TARGA), continúa siendo uno de los países de Europa occidental con mayor incidencia. Por otro lado, se ha observado un notable descenso de la mortalidad. Así desde 1995, año en el que murieron 5.857 pacientes, los fallecimientos han descendido de forma importante hasta 1998 (descenso del 68%); y relativamente de forma más lenta hasta 2005 (19%). En 2005, la tasa de mortalidad global por VIH/SIDA se situó en 3,61/100.000 habitantes, (80,2% en varones). La edad media de muerte se cifró en torno a los 42,8 años (DE: 9,9) con el 30,8% de los casos en el grupo de 40-44 años (84).

En relación a los mecanismos de transmisión, el grupo de UDVP continúa siendo el más afectado con un 46% de los casos en varones y 37% en mujeres (Fig. 5b), aunque se mantiene la tendencia de los últimos años, con un descenso del 15% respecto a 2006. La segunda causa de sida son las relaciones heterosexuales que, aunque en números absolutos, es más frecuente en el hombre, en el momento actual el 51% de los casos de sida en mujeres han sido adquiridos por esta vía. También se observa un descenso de los casos atribuidos a relaciones sexuales sin protección (30%). La tercera vía de transmisión la constituyen las relaciones homosexuales que supone el 16% de todos los casos, aunque constituye el 23% de los casos de sida en varones (83,85). Es importante destacar que la tasa de casos en menores de 13 años se sitúa en 0,4% y su vía de transmisión es casi exclusivamente la transmisión vertical (90%). Esta baja tasa de transmisión se fundamenta en el empleo de terapia antirretroviral en la embarazada infectada por VIH desde 1994 (86,87).

Respecto a la forma de presentación, se mantiene la tendencia de los últimos años, siendo la tuberculosis la más frecuente con un 30% de los diagnósticos. Le siguen la neumonía por *P. jiroveci* (22,4%) y la candidiasis esofágica (Fig. 5c) (83,85).

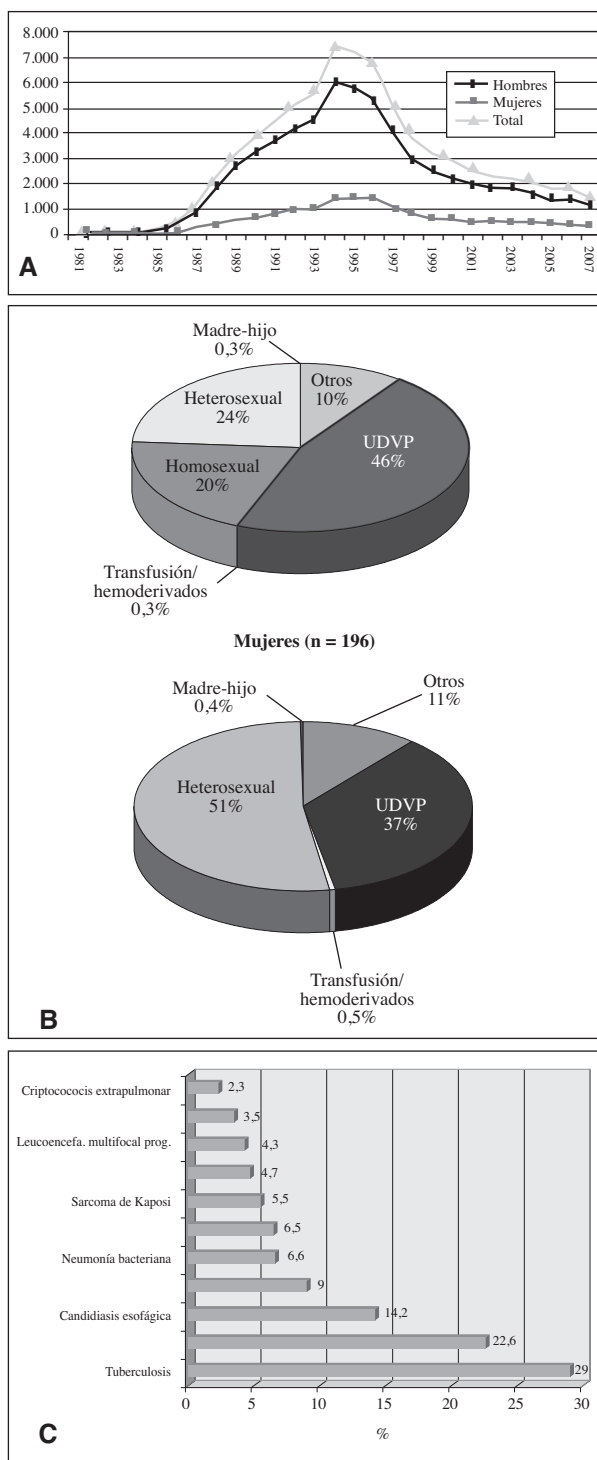


Fig. 5. Situación epidemiológica de VIH/SIDA en España (83). A: incidencia anual de sida en España, por sexos y total; B: distribución de categorías de transmisión por sexo (31 de diciembre de 2007); C: enfermedades diagnósticas de sida más frecuente en España en el periodo 2003-2007.

María Nieves Gutiérrez Zufiaurre
 Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva
 Hospital Universitario de Salamanca (1ª planta)
 Paseo San Vicente nº 108
 37007 Salamanca
 e-mail: niguzu@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30: 250-2.
2. Zhu T, Kroger BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391(6667): 594-7.
3. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 18(233): 343-6.
4. De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Kouadio J, Maran M, et al. Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993; 3(270): 2083-6.
5. Centers for disease control and prevention: testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. *Morb mortal Wkly Rep* 1992; 41(RR-12): 1-9.
6. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and the World Health Organization (WHO) in the report 2007 AIDS Epidemia Update. <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/Epi/Update/EpiUpArchive/2007/default.asp>
7. Simon F, Maucière P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Müller-Trutwin MC, Saragosti S, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998; 4: 1032-7.
8. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 2(312): 763-7.
9. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruet J, Guetard D, Hercend T, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312: 767-8.
10. Pierson T, Doms R. HIV entry an dits inhibition *Curr Top Microbiol Immunol* 2003; 281: 1-27.
11. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 20; 381(6584): 661-6.
12. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 20; 381(6584): 667-73.
13. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996; 272(5263):872-7.
14. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors--central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20: 111-26.
15. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism and disease. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 657-700.
16. Platt EJ, Durmin JP, and Kabat D. Kinetic factors control efficiencies of cell entry, efficacies of entry inhibitors, and mechanisms of adaptation of human immunodeficiency virus. *J Virol* 2005; 79: 4347-56.
17. Bleu CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroski J, et al. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382(6594): 829-33.
18. Oberlin E, Amara A, Bachelier F, Bessia C, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, et al. The CXCL12 chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature* 1996; 382(6594): 833-5.
19. Sougrat R, Bartsaghi A, Lifson JD, Bennet AE, Bess JW, Zabransky DJ, et al. Electron tomography of the contact between T cells and SIV/VIH-1: Implications for viral entry. *Plos Pathogens* 2007; 4(3): e63.
20. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5a restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 2004; 427: 848-53
21. Pierson TC, Zhou Y, Kieffer TL, Ruff CT, Buck C, Siliciano RF. Molecular characterization of preintegration latency in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2002; 76(17): 8518-31.
22. Van Maele B, Debyser Z. HIV-1 integration: an interplay between HIV-1 integrase, cellular and viral proteins. *AIDS Rev* 2005; 7: 26-43.
23. Engelman A, Mizuuchi K, Craigie R. HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell* 1991; 67: 1211-21.
24. Farnet CM, Haseltine WA. Integration of human immunodeficiency virus type 1 DNA in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4164-8.
25. Yoder K, Bushman F. Repair of gaps in retroviral DNA integration intermediates. *J Virol* 2000; 74: 11191-200.
26. Lassen K, Han Y, Zhou Y, Siliciano J, Siliciano RF The multifactorial nature of HIV-1 latency. *Trends Mol Med* 2004; 10: 525-31.
27. Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science* 1993; 262(5136): 1011-8.
28. Alcamí J, Laín de Lera T, Folgueira L, Pedraza MA, Jacqué JM, Bachelier F, et al. Absolute dependence on kappa B responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *EMBO J* 1995; 14: 1552-60.
29. Bermejo M, Sánchez-Palomino S, Usán L, Alcamí J. Dynamics of HIV replication in lymphocytes and the efficacy of protease inhibitors. *J Med Virol* 2004; 73: 502-7.
30. Von Schwedler UK, Stuchell M, Müller B, Ward DM, Chung HY, Morita E, et al. The protein network of HIV budding. *Cell* 2003; 19(114): 701-13.
31. Sheehy AM, Gaddis NC, Chol JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002; 418: 646-50.
32. Baeten JM, Chohan B, Lavreys L, Chohan V, McClelland RS, Certain L, et al. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. *J Infect Dis* 2007; 195: 1177-80.
33. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 2000; 14(supl 3): S31-S44.
34. Ping LH, Nelson JA, Hoffman IF, Schock J, Lamers SL, Goodman M, et al. Characterization of V3 sequence heterogeneity in subtype C human immunodeficiency virus type 1 isolates from Malawi: under representation of X4 variants. *J Virol* 1999; 73: 6271-81.
35. Mascola JR, Frankel SS, Brolden K. HIV-1 entry at the mucosal surface: role of antibodies in protection. *AIDS* 2000; 14 (supl 3): S167-74.
36. Piquet V, Steinman RM. The interaction of HIV with dendritic cells: outcomes and pathways. *Trends Immunol* 2007; 28: 503-10.
37. Cohen P, Noble S. Research at the extremes: presentations at keystone 2005 focused on both very early and prolonged infection to try to discern what an effective vaccine might need to do. *IAVI Rep* 2005; 9: 5.
38. Zaitseva M, Blauvelt A, Lee S, Lapham CK, Klaus-Kovtun V, Mostowski H, et al. Expression and function of CCR5 and CXCR4 on human Langerhans cells and macrophages: implications for HIV primary infection. *Nat Med* 1997; 3: 1369-75.
39. Burton DR, Desrosiers RC, Doms RW, Koff WC, Kwong PD, Moore JP, et al. HIV vaccine design and the neutralizing antibody protection. *Nat Immunol* 2004; 5: 233-6.
40. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001; 22: 633-40.
41. Levy JA. The search for the CD8+ cell anti-HIV factor (CAF). *Trends Immunol* 2003; 24: 628-32.
42. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *Clin Invest* 2008; 118: 1244-54
43. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001; 410(6831): 980-7.

44. Siliciano JD, Siliciano R. The latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ cells. A barrier to cure. *Curr Opin HIV AIDS* 2006; 1:21-8.
45. Wassef NM, Young J, Miller R. Viral reservoirs/transient infection in HIV/AIDS: Where are we now and where should we go? Resumen de "Think Tank Meeting" 2002. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19: 333-44.
46. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001; 410: 974-9.
47. Peretz Y, Alter G, Boisvert MP, Hatzakis G, Tsoukas CM, Bernard NF. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific gamma interferon secretion directed against all expressed HIV genes: relationship to rate of CD4 decline. *J Virol* 2005; 79: 4908-17.
48. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, Cotton MF, Curiel T, Monks C, et al. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes. *Nat Med* 1995; 1: 129-34.
49. Schindler M, Münch J, Kutsch O, Li H, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, et al. Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell* 2006; 125: 1055-67.
50. Rodés B, Toro C, Paxinos E, Poveda E, Martínez-Padial M, Benito JM, et al. Differences in disease progression in a cohort of long-term non-progressors after more than 16 years of HIV-1 infection. *AIDS* 2004;18: 1109-16.
51. Glushakova S, Grivel JC, Fitzgerald W, Sylwester A, Zimmerberg J, Margolis LB. Evidence for the HIV-1 phenotype switch as a causal factor in acquired immunodeficiency. *Nat Med* 1998; 4: 346-9.
52. Appay V, Nixon DF, Donahoe SM, Gillespie GM, Dong T, King A, et al. HIV-specific CD8(+) T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. *J Exp Med* 2000; 192: 63-75.
53. Thomson MM, Pérez-Álvarez L, Nájera R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 461-71.
54. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection *N Engl J Med* 1995; 332: 201-8.
55. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 209-16.
56. Deacon NJ, Tsykin A, Solomon A, Smith K, Ludford-Menting M, Hooker DJ, et al. Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 1995; 270: 988-91
57. Bansal A, Yue L, Conway J, Yusim K, Tang J, Kappes J, et al. Immunological control of chronic HIV-1 infection: HLA-mediated immune function and viral evolution in adolescents. *AIDS* 2007; 21: 2387-97.
58. Yamaguchi J, Bodelle P, Vallari AS, Coffey R, McArthur CP, Schochetman G, et al. HIV infections in Northwestern Cameroon: identification of HIV type 1 group O and dual HIV type 1 group M and group O infections. *AIDS Res Human Retroviruses* 2004; 20: 944-57.
59. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemssen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa- a review. *Virus Genes* 2003; 26: 151-63.
60. Leitner T. Genetic subtypes of HIV-1. En: Myers G, Korber B, Foley B, Jeang KT, Mellors JW, Wain-Hobson S, editors. *Human Retroviruses and AIDS 1996: A Compilation and Analysis of Nucleic Acid and Aminoacid Sequences*. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory; 1997. p. 28-40.
61. Chen Z, Li G, Huang Y, Zhao X, Mei S, Ba L, et al. Distinct patterns of the HIV-1 epidemic in the People's Republic of China. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Washington, EEUU, 2002. Resumen número 760W.
62. Brown BK, Darden JM, Tovanabutra S, Oblander T, Frost J, Sanders-Buell E, et al. Biologic and genetic characterization of a panel of 60 human immunodeficiency virus type 1 isolates, representing clades A, B, C, D, CRF01_AE, and CRF02_AG, for the development and assessment of candidate vaccines. *J Virol* 2005; 79: 6089-101.
63. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol* 2006; 78: S7-S12.
64. Thomson MM, Delgado E, Herrero I, Villahermosa ML, Vázquez de Parga E, Cuevas MT, et al. Diversity of mosaic structures and common ancestro of human immunodeficiency virus type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Argentina revealed by analysis of near full-length genome sequences. *J Gen Virol* 2002; 83: 107-19
65. Delgado E, Thomson MM, Villahermosa ML, Sierra M, Ocampo A, Miralles C, et al. Identification of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain, which exhibits a pseudotype-like virion structure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 536-43.
66. Dowling WE, Kim B, Mason CJ, Wasunna KM, Alam U, Elson L, et al. Forty-one near full-length HIV-1 sequences from Kenya reveal an epidemic of subtype A and A-containing recombinants. *AIDS* 2002; 16: 1809-20.
67. Arroyo MA, Hoelscher M, Sateron W, Samky E, Maboko L, Hoffmann O, et al. HIV-1 diversity and prevalence differ between urban and rural areas in the Mbeya region of Tanzania. *AIDS* 2005; 19: 1517-24
68. Carr JK, Ávila M, Gómez Carrillo M, Salomon H, Hierholzer J, Watanaveeradej V, et al. Diverse BF recombinants have spread widely since the introduction of HIV-1 into South America. *AIDS* 2001; 15: F41-F47.
69. Jaffar S, Grant AD, Whitworth J, Smith PG, Whittle H. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 462-9.
70. Damond F, Worobey M, Campa P, Farfara I, Colin G, Matheron S, et al. Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 666-72.
71. Yeh CK, Handelman B, Fox PC, Baum BJJ. Further studies of salivary inhibition of HIV-1 infectivity. *Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 898-903.
72. Rothenberg RB, Scarlett M, del Rio C, Reznik D, O'Daniels C. Oral transmission of HIV. *AIDS* 1998; 12: 2095-105.
73. Srinivasan A, York D, Bohan C. Lack of HIV replication in arthropod cells. *Lancet* 1987; 1(8541): 1094-5.
74. Kalvin SR, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 33-42.
75. Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FE, Mapanje C, Stewart PW, et al. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in blood and semen in acute and chronic infection. *AIDS* 2007; 21: 1723-30.
76. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006; 20: 73-83.
77. Brass AL, Dykxhoorn DM, Benita Y, Yan N, Engelman A, Xavier RJ, et al. Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. *Science* 2008; 319: 921-26.
78. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367-77.
79. Rowland-Jones SL, Dong T, Fowke KR, Kimani J, Krausa P, Newell H, et al. Cytotoxic T cell responses to multiple conserved HIV epitopes in HIV-resistant prostitutes in Nairobi. *J Clin Invest* 1998; 102: 1758-65.
80. Kaul R, Trabattoni D, Bwayo JJ, Arienti D, Zagliani A, Mwangi FM, et al. HIV-1-specific mucosal IgA in a cohort of HIV-1-resistant Kenyan sex workers. *AIDS* 1999; 13: 23-9
81. Brustenga JG, Beltrá MN, Muñoz Sanz A, Durán BM. Epidemiología del VIH/SIDA en el mundo y el fenómeno migratorio actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (supl 5): 2-5.
82. Lackritz EM. Prevention of HIV transmission by blood transfusion in the developing world: achievements and continuing challenges. *AIDS*. 1998; 12(supl A): S81-6.

83. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Informe semestral nº 2. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III; 2007.
84. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Mortalidad por VIH/SIDA en España. Año 2005. Evolución 1981-2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III; 2005.
85. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Encuesta Hospitalaria de pacientes de VIH/SIDA. Resultados 2007. Análisis de la evolución 1996-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III; 2007.
86. CDC. Recommendations of the US Public Health Service task force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43 (RR-11): 1-7
87. Casabona J, García M. ¿Es posible la eliminación de la transmisión vertical? *Med Clin* 2001; 117: 216-7.

Tratamiento antirretrovírico en la infección por VIH

J. L. MUÑOZ BELLIDO

Departamento de Microbiología. Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica. Universidad de Salamanca

RESUMEN

La terapia antirretrovírica, iniciada hace algo más de 20 años, ha modificado radicalmente la evolución y el pronóstico de la infección por VIH. A los tres grupos de antivíricos clásicos (inhibidores de la transcriptasa reversa análogos y no análogos de nucleótidos e inhibidores de la proteasa), se han añadido otros nuevos grupos, como los inhibidores de la fusión, los inhibidores de receptores de quimiocinas y los inhibidores de la integrasa, que plantean nuevas perspectivas terapéuticas, sobre todo en pacientes ya tratados. El objetivo del tratamiento continúa siendo la supresión de la replicación vírica, que es el principal factor que determina la evolución del cuadro. El desarrollo de nuevos regímenes terapéuticos más cómodos de administración, altamente eficaces y relativamente poco tóxicos permite alcanzar este objetivo en estadios más precoces de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: VIH. Sida. Antirretrovíricos. Tratamiento.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy, initiated 20 years ago, has changed decisively the HIV infection evolution and prognosis. Some new groups, such as fusion inhibitors, CCR5 antagonists and integrase inhibitors have been added to the older three groups of anti-HIV antivirals (nucleotide and non-nucleotide reverse transcriptase analogues and protease inhibitors). These groups allow newer therapeutic perspectives, mainly in previously treated patients. The aim of the treatment remains to be the viral replication suppression, which is the main factor determining the disease evolution. The development of newer therapeutic strategies easier for administration, highly efficacious and with low toxicity allows to reach this objective earlier in the evolution of the disease.

KEY WORDS: HIV. AIDS. Antiretroviral agents. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hace algo más de 25 años, hemos asistido a un enorme esfuerzo científico y económico, centrado en el desarrollo de fármacos que pudieran curar o al menos paliar la, en un principio, casi inexorable evolución de la enfermedad, así como prevenir su transmisión.

Así como el desarrollo de una vacuna eficaz parece todavía lejano, se han dado pasos de gran importancia en el desarrollo de fármacos que, de hecho, han convertido una enfermedad mortal en casi todos los casos en un plazo medio de 10-12 años tras la adquisición de la

infección, en una enfermedad de evolución mucho más crónica en la que, además, se han conseguido importantes avances en relación con la calidad de vida de los pacientes.

BASES BIOLÓGICAS DEL COMPORTAMIENTO DEL VIH FRENTE A LOS ANTIVÍRICOS

El VIH es un virus RNA cubierto, perteneciente a la subfamilia de los lentivirus, dentro de la familia *Retroviridae* (1). Su dotación genética está constituida por una doble cadena de ARN, y presenta varias actividades enzimáticas que se han convertido en claves para el desarrollo de fármacos antivíricos frente al mismo. Una

de las capacidades enzimáticas más características del VIH (aunque existe en algunos otros virus importantes como patógenos humanos, como por ejemplo el virus de la hepatitis B) es la disponibilidad de una transcriptasa inversa (TI), una enzima que es capaz de sintetizar ADN a partir de ARN, lo que permite la posterior integración de la información genética del virus en el genoma de las células infectadas. La mayoría de las ADN polimerasas que se encuentran en otros microorganismos y en células eucariotas, tienen una función de comprobación (*proof reading*), que les permite comprobar la exactitud de cada copia de ADN sintetizada y corregir eventuales errores, asegurándose así la exactitud de la copia realizada. Sin embargo, la TI del VIH, carece de esta función, de modo que la copia realizada, sin comprobaciones, se convierte en definitiva (2). Ello supone un riesgo mucho mayor de mutaciones, que generan poblaciones genéticamente heterogéneas en diversos aspectos. Uno de los aspectos en que se produce esta heterogeneidad es la constitución bioquímica de las estructuras que constituyen dianas para los antiviricos, en las que se producen con frecuencia cambios que, sin alterar su función, alteran su estructura lo suficiente para que el antivirico no actúe sobre ellas de forma eficaz. A ello contribuyen de forma decisiva dos factores: la alta tasa de replicación del virus (se considera que en un paciente infectado, sin tratamiento, se producen unos 10.000 millones de nuevos viriones diarios) y la tasa de mutaciones, que se sitúa en torno a una cada 9.000-9.500 nucleótidos (el genoma completo del VIH tiene unos 10.000 pares de bases) (3,4). Ello hace que, en condiciones basales, cualquiera de las mutaciones conocidas como causantes de resistencia a algún fármaco antirretrovirico (ARV) aparezca en la población cada pocos días. Como consecuencia, las terapias con fármacos frente a los que es posible la resistencia en un solo escalón están condenadas al fracaso a corto plazo, e incluso las terapias con fármacos frente a los que se requiere que el virus desarrolle varias mutaciones para convertirse en resistente, es probable que fracasen a un plazo algo mayor.

Este comportamiento, inherente a la propia biología del virus, justifica el establecimiento de los tratamientos ARV de gran actividad (TARGA, o HAART según la terminología anglosajona), combinando fármacos con dianas distintas, que permiten reducir muy significativamente el riesgo de selección de resistencias.

FAMILIAS CLÁSICAS DE ANTIRRETROVÍRICOS

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

El primer ARV se introdujo en clínica apenas 4 años después de la identificación del VIH-1 como agente causal del sida. Se trata de un análogo de la timidina, el AZT o zidovudina, el primero de los inhibidores de la TI análogos de nucleósidos (NTRI). Se trata de fármacos que, como indica su nombre, son estructuralmente similares a diferentes nucleósidos (nucleótidos en algu-

nos casos), pero carecen del grupo 3-OH necesario para continuar la síntesis de la cadena de ácido nucleico, de modo que se comportan como terminadores de cadena. Se trata de antiviricos que son activos tanto frente al VIH-1 como frente al VIH-2, e incluso frente a otros virus próximos como el HTLV-1 (5).

En realidad, este grupo incluye a dos subgrupos de fármacos, los análogos de nucleósidos y los análogos de nucleótidos. Aunque el mecanismo de acción sobre el virus es idéntico, existen diferencias en relación con su activación que pueden tener importancia. La forma activa de todos estos antiviricos es la de trifosfato. Para ello, los análogos de nucleósidos precisan tres fosforilaciones en las células eucariotas, mientras los análogos de nucleótidos requieren sólo las dos últimas. La diferencia estriba en que, mientras las enzimas encargadas de estas dos últimas fosforilaciones son ubicuas en el organismo, las que llevan a cabo la primera, que requieren sólo los análogos de nucleósidos, tienen una distribución más irregular en los tejidos. Por tanto, la acción de estos podrá ser diferente en unos tejidos u otros, en función de la presencia de esta enzima, mientras que la de los análogos de nucleótidos probablemente sea más homogénea en los distintos tipos de células y tejidos (5).

Los principales NRTI desarrollados aparecen en la tabla I. El uso de uno solo de estos fármacos como monoterapia da lugar a la emergencia de resistencia en un periodo de semanas a meses, y la resistencia cruzada es habitual (de hecho, las mutaciones que condicionan estas resistencias se conocen, en conjunto, como *mutaciones asociadas a nucleósidos*), por lo que su uso aislado está claramente contraindicado (6).

Sus efectos adversos posibles incluyen náuseas, vómito, diarrea, diferentes tipos de neuropatías, pancreatitis, alteraciones hepáticas con esteatosis, anemia y leucopenia. Es posible la aparición de reacciones de hipersensibilidad, en especial con abacavir. La acidosis láctica es un efecto adverso infrecuente y tardío de los NRTI, vinculado a alteraciones en la síntesis del ADN mitocondrial (7-9).

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Un segundo grupo de fármacos que actúan sobre TI son los inhibidores no nucleósidos de esta enzima (NNRTI). Estos fármacos no son ya análogos de ácidos nucleicos capaces de inhibir de manera competitiva la síntesis de los mismos, sino que inhiben de forma directa la acción de la TI, y no necesitan ningún tipo de transformación intracelular para activarse (10). A diferencia también de los anteriores, son activos frente a VIH-1, pero no frente a VIH-2.

Dentro de ellos están nevirapina (el que lleva más tiempo en uso), efavirenz (el más utilizado en el momento actual) y delavirdina (poco usado en este momento por su actividad, dosificación e interacciones), así como el recientemente desarrollado etravirina (11). En todos ellos existe la posibilidad de emergencia

TABLA I

FAMILIAS DE ANTIRRETROVÍRICOS Y PRINCIPALES INTEGRANTES DE LAS MISMAS

<i>NRTI</i>	<i>NNRTI</i>	<i>Inhibidores proteasa</i>	<i>Inhibidores fusión</i>	<i>Inhibidores integrasa</i>	<i>Inhibidores receptores quimiocinas</i>
Zidovudina*	Nevirapina	Saquinavir	Enfuvirtide	Raltegravir	Maraviroc
Didanosido	Delavirdina	Ritonavir			
Zalcitabina	Efavirenz	Indinavir			
Estavudina		Nelfinavir			
Lamivudina		Amprenavir			
Abacavir		Fosamprenavir			
Tenofovir		Lopinavir*			
Emtricitabina		Atazanavir			
		Tipranavir			
		Darunavir			

¹Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos. ²Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos/nucleótidos. *Existen comercializadas, además, combinaciones de fármacos como zidovudina + lamivudina, zidovudina + lamivudina + abacavir, emtricitabina + tenofovir, efavirenz + emtricitabina + tenofovir, lamivudina + abacavir y lopinavir + ritonavir.

de resistencia en un escalón, que se da con rapidez en caso de uso aislado (12). Las resistencias a un NNRTI suelen presentar resistencia cruzada a otros NNRTI, pero no a los NRTI. Algunos estudios incluso sugieren que los virus que desarrollan resistencia a NRTI, suelen ser hipersensibles a NNRTI (13), lo que podría explicar la mejor respuesta virológica y clínica a pautas que incluyen efavirenz, en tratamientos combinados establecidos tras el desarrollo de resistencia a NRTI.

Todos ellos se metabolizan a través del complejo enzimático del citocromo P-450, por lo que pueden interactuar con el metabolismo de numerosos fármacos. Tanto nevirapina como, en menor medida, delavirdina, pueden presentar como efecto secundario, hasta en un 20-35% de los pacientes, en las primeras semanas de tratamiento, un exantema maculopapular generalmente autolimitado, aunque en ocasiones puede evolucionar a un síndrome de Stevens-Johnson (14). Efavirenz puede ocasionar efectos secundarios neurológicos y psiquiátricos, así como alteraciones de los niveles de colesterol y de transaminasas hepáticas.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA VÍRICA

Los genes *gag* y *pol* del VIH codifican macroproteínas de alto peso molecular, que debe ser posteriormente procesadas por una proteasa para generar los fragmentos necesarios para la síntesis de los nuevos viriones. En ausencia de esta proteasa, las poliproteínas sintetizadas inicialmente no son funcionales, y no pueden ser utilizadas por el virus. Varias proteínas vitales para el virus, como las que forman el *core* del virus, la integrasa, la transcriptasa inversa y la propia proteasa son sintetizadas como poliproteínas que requieren ser fragmentadas (1). De este modo, los fármacos capaces de inhibir el funcionamiento de esta enzima (inhibidores de la proteasa, IP) son capaces de impedir la síntesis completa de

nuevos viriones. Se trata de fármacos que no requieren procesamiento intracelular alguno para su activación, y que son activos tanto frente a VIH-1 como frente a VIH-2 (15,16).

Este grupo de IP incluye saquinavir (probablemente el mejor tolerado), ritonavir, nelfinavir, indinavir (el más potente), junto con las de más reciente desarrollo como amprenavir, lopinavir, tipranavir o atazanavir. Todos ellos, y en particular indinavir, son capaces de inhibir el complejo del citocromo P450, lo que condiciona la aparición de interacciones con numerosos fármacos (17-19). Así, algunos fármacos como las rifamicinas reducen sensiblemente los niveles hemáticos de IP, mientras estos a su vez son capaces de potenciar la toxicidad ocular de algunos de ellos como rifabutin. Se producen interacciones, asimismo, con otros grupos de fármacos como antifúngicos del grupo de los azoles, algunos antiarrítmicos y algunos antihistamínicos. Indinavir es, además, poco soluble, de modo que se requiere una ingesta mayor de líquidos para evitar cristaluria y un eventual daño renal (20). El uso prolongado de fármacos de este grupo se asocia a aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos, intolerancia a la glucosa, e hiperuricemia. La lipodistrofia que inicialmente se atribuyó a este grupo de fármacos, hoy se sabe que tiene un origen multifactorial (21,22).

Una implicación de la interacción de estos fármacos con el citocromo P450 es el papel de ritonavir como inhibidor del mismo, que permite que su administración combinada con otros PI que son metabolizados por esta vía facilite que estos alcancen niveles plasmáticos sensiblemente superiores. El uso de esta combinación se ha dado en denominar *tratamiento con PI reforzados con ritonavir*, y permite utilizar dosis menores de los otros PI, con la consiguiente repercusión sobre los efectos secundarios, o mantener las mismas dosis con mayores niveles plasmáticos, que permiten inhibir a virus que de otro modo serían resistentes (23-25).

Las mutaciones de resistencia a estos antivíricos pueden ser primarias y secundarias. Se conoce como *mutaciones primarias* a aquellas que surgen tras el tratamiento con un IP. Suelen conferir un grado considerable de resistencia, pero suelen afectar sólo al IP con el que se han seleccionado.

Por su parte, las mutaciones secundarias son aquellas que confieren por sí mismas poca o ninguna resistencia a IP pero que, cuando surgen sobre virus que ya son portadores de mutaciones primarias, potencian sensiblemente la resistencia conferida por las mutaciones primarias. Al contrario que las primarias, sí pueden conferir resistencia a varios IP, siempre que aparezcan sobre un sustrato de resistencias primarias previas (26).

Existen datos que demuestran que, con cierta frecuencia, estos mutantes resistentes a IP pueden ver reducida la actividad enzimática de la proteasa y la capacidad de replicación, aunque mutaciones compensatorias en otras zonas del genoma pueden restituir, al menos en parte, dicha capacidad de replicación (27).

NUEVAS FAMILIAS DE ANTIRRETROVÍRICOS

Junto a los tres grupos clásicos de fármacos ARV, han aparecido en los últimos años nuevos grupos de fármacos: los inhibidores de la fusión, los antagonistas de los receptores de quimiocinas y los inhibidores de la integrasa.

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

Dentro de los inhibidores de la fusión, el único fármaco disponible en este momento es enfuvirtide (T20). Se trata de un péptido que es un análogo estructural del dominio HR2 de la gp41, una glicoproteína transmembrana presente en la superficie del VIH. Esta glicoproteína juega un papel decisivo en la fusión entre la membrana citoplásmica de la célula y la cubierta fosfolipídica del virus, que constituye el paso inicial de la penetración del virus. Para que se produzca dicha fusión, ha de producirse un plegamiento en la gp41 que viene condicionado por la unión entre los dominios HR1 y HR2. En presencia de enfuvirtide, este compete con el dominio HR2 para unirse al dominio HR1, impidiendo por tanto dicha unión, y como consecuencia el plegamiento de gp41, la fusión de membranas y la penetración del virus. Es activo frente a todos los VIH-1, independientemente de los correceptores que utilicen para su penetración, pero no frente a VIH-2 (28).

Sus principales inconvenientes son la vía de administración (subcutánea), y la relativa facilidad para la aparición de mutantes resistentes.

ANTAGONISTAS COMPETITIVOS DE LOS RECEPTORES DE QUIMIOCINAS

Un grupo que ha empezado recientemente a estar disponible en clínica es el de los antagonistas de los receptores de quimiocinas, cuyo único representante en este

momento es maraviroc (29-32). Se trata de un fármaco que se une al receptor de quimiocinas humanas 5 (CCR5), una molécula que actúa como correceptor para el VIH-1, dificultando la fijación del virus al mismo. El CCR5 es una diana terapéutica atractiva, ya que se ha demostrado que individuos que, por la presencia de determinadas mutaciones cromosómicas, no son capaces de expresar esta molécula en la superficie de sus células, son relativamente resistentes a la infección por VIH-1, e individuos heterocigóticos para esta mutación, con una expresión reducida de CCR5 en la superficie de sus células, cuando se han infectado por el VIH han mostrado una reducción más lenta en sus niveles de linfocitos CD4, y una progresión más lenta de la infección.

Desde el punto de vista de los correceptores que utiliza para su penetración en la célula, el VIH-1 se puede dividir en dos grandes grupos: los que utilizan como correceptor los receptores de quimiocinas CCR5 y los que utilizan los CXCR4. Maraviroc muestra un espectro de actividad inédito entre los ARV aparecidos previamente, en cuanto que es activo únicamente frente a los que utilizan el primero de ellos. Aunque, como norma general, las poblaciones CCR5 tienden a predominar en los estadios iniciales de la enfermedad, y las CXCR4 en los tardíos, esto no es así por sistema, además de que es frecuente que exista solapamiento de ambas poblaciones. Ello puede obligar a instaurar, de modo rutinario, pruebas que determinen el tropismo del virus hacia unos u otros receptores antes de decidir la introducción o no de maraviroc en el tratamiento de un paciente. La complicación logística que ello viene a añadir al seguimiento de los pacientes VIH, junto con la sensibilidad mejorable de las pruebas de tropismo disponibles en el momento actual, pueden suponer una dificultad para la introducción de este antivírico en los regímenes terapéuticos frente al VIH de forma rutinaria. Por otra parte, el hecho de que sea un fármaco activo sólo frente a un grupo poblacional supone un riesgo evidente de selección de la población resistente cuando ambas convivan en el mismo paciente, máxime si se tiene en cuenta que algunos autores han asociado el predominio de poblaciones CXCR4 a un deterioro más rápido de la inmunidad. Estudios recientes muestran que, en efecto, la presencia de poblaciones CXCR4 era mucho mayor en los fracasos terapéuticos con maraviroc que en los grupos control (57 vs. 6%), si bien es cierto que, incluso en este caso, los recuentos de CD4 se mantenían más altos que en los grupos control (31).

Por otra parte, en los pacientes con fracaso terapéutico de maraviroc se han observado también poblaciones CCR5 persistentes, lo que sugiere que existe la posibilidad de que se desarrollen resistencia a este fármaco incluso entre las poblaciones CCR5, probablemente a través de modificaciones en la afinidad del virus por el receptor (30,31).

Maraviroc se metaboliza, como muchos otros fármacos ARV, a través del citocromo P450, lo que implica posibilidad de interacciones con numerosos fármacos, incluidos algunos que pueden formar parte de terapias combinadas, que hay que tener en cuenta a la hora de establecer estas pautas.

Otra característica diferencial de este grupo de fármacos es que no actúan sobre el virus, sino que bloquean un receptor de las células del sistema inmune. Aunque los datos disponibles de personas que, de forma natural, carecen de estos receptores, sugieren que no se afecta significativamente la actividad inmunitaria, está por demostrar que el bloqueo farmacológico de los receptores CCR5 siga las mismas pautas que la carencia natural de los mismos.

Finalmente, está por determinar el lugar que puedan ocupar los fármacos de este grupo en el tratamiento de la infección por VIH (29). La tendencia natural, al tratarse de un fármaco perteneciente a un grupo con mecanismos de acción nuevo, es reservarlo como tratamiento de rescate para pacientes en que hayan fracasado tratamientos previos con antivíricos más antiguos. Sin embargo, la forma de actuación del antivírico y el comportamiento habitual de las poblaciones de CD4 a lo largo de la infección sugieren que este antivírico podría tener una mayor eficacia en las fases precoces de la enfermedad, por lo que su lugar óptimo en los protocolos terapéuticos frente al VIH está todavía por determinar.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA VÍRICA

Un grupo de fármacos prometedor es el de los inhibidores de la integrasa, conformado en este momento por un solo fármaco, raltegravir, aprobado por la FDA en octubre de 2007, y admitido en España en febrero de 2008 (33). Los estudios disponibles muestran que la adición de raltegravir al tratamiento convencional es capaz de conseguir niveles de replicación indetectables en torno al 70% de los pacientes con antecedentes de resistencia a fármacos de los tres grupos principales, frente a un 35-40% de los que no lo recibieron, alcanzando estos niveles, además, con una rapidez significativamente superior a otros fármacos. Su barrera genética para la selección de resistencia es relativamente baja, por lo que necesitará ser apoyado por otros agentes (34-37).

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

Ya hace años que quedó claramente evidenciado que los tratamientos que reportaban mayores beneficios a los pacientes eran los que combinaban varios fármacos con diferentes dianas, y que se dieron en denominar *tratamientos ARV de gran actividad* (TARGA, o HAART en la nomenclatura anglosajona). Los objetivos fundamentales de estos tratamientos son los siguientes:

1. Conseguir, de forma mantenida y a largo plazo, tasas mínimas de replicación vírica, que implican niveles indetectables de viremia.
2. Reducción de la emergencia de mutantes resistentes, cuya frecuencia está siempre en relación con las tasas de replicación vírica.
3. Reducción de la infectividad.

4. Detención del proceso de deterioro inmunológico, y por tanto reducción del riesgo de infecciones oportunistas.

5. Restitución total o parcial de la función inmune (recuento de CD4 > 200/ml).

6. Aumento de la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

En numerosos casos, las características ya referidas del virus desde el punto de vista biológico, y sus altas tasas de replicación, condicionan que existan subpoblaciones víricas resistentes a uno o varios ARV, incluso en pacientes no sometidos previamente a tratamiento (*naïve*). El objetivo del tratamiento debe ser reducir la carga vírica de forma global, y procurar que estas subpoblaciones resistentes no aparezcan, y si ya existían, que se mantengan reducidas y no se seleccionen.

¿CUÁNDO COMENZAR EL TRATAMIENTO?

La primera decisión a tomar en relación con el tratamiento de la infección por el VIH es cuándo comenzar el tratamiento. Los principales factores predictivos respecto a la progresión de la enfermedad y a la supervivencia de los pacientes son las cifras de linfocitos CD4 y los niveles circulantes de RNA vírico. Desde el punto de vista teórico, lo ideal sería iniciar el tratamiento tan pronto como fuera posible en todos los pacientes con cifras detectables de RNA vírico, con independencia de las cifras de CD4. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de tratamientos crónicos, en los que el riesgo de efectos secundarios y el de emergencia de resistencias se incrementan con el tiempo de duración del mismo, por lo que se debe buscar un equilibrio entre riesgo y beneficio.

En este aspecto, los pacientes con cifras plasmáticas altas de ARN vírico (> 10⁵ copias/ml), los pacientes con una reducción significativa de linfocitos CD4 (< 350 células/ml) y los pacientes con una caída rápida del recuento de CD4 (> 100 CD4/ml al año), así como los pacientes con sintomatología, con independencia del valor de otros parámetros, tienen un claro incremento del riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que se les debe ofrecer la posibilidad de iniciar tratamiento (38,39). A este respecto, cada vez hay mayores evidencias de que los pacientes con infección activa por los virus de la hepatitis B o C, riesgo de enfermedad cardiovascular o nefropatía asociada al VIH deben iniciar tratamiento (40).

Por el contrario, los individuos con cifras de CD4 > 350 células/ml y cifras de RNA vírico plasmático < 5x10⁴ copias/ml parecen tener un riesgo reducido de progresión en ausencia de tratamiento, por lo que el tratamiento se puede aplazar, manteniendo una adecuada monitorización de los niveles de RNA vírico y de linfocitos CD4.

Del mismo modo, no existen evidencias concluyentes que apoyen el inicio del tratamiento ARV en la infección primaria (40).

FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Un elemento vital en relación con el tratamiento anti-retrovírico es la adherencia del paciente al tratamiento. Una mala adherencia al tratamiento está claramente relacionada con un incremento del riesgo de fracaso terapéutico. El paciente debe ser consciente de que es un tratamiento crónico, con potenciales efectos secundarios y cuyo incumplimiento puede tener consecuencias graves tanto para el propio paciente como para la utilidad futura de los fármacos utilizados, por la posible selección de resistencias que implica. Por tanto, es de gran importancia concienciar al paciente al respecto, y en último término es preferible aplazar el tratamiento hasta que tengamos una certeza razonable de que el paciente va a cumplir el tratamiento de manera adecuada.

A este respecto, las nuevas pautas que han ido apareciendo, que permiten reducir la administración de fármacos a 1-2 veces/día, pueden contribuir de manera significativa a la adherencia de los pacientes al tratamiento.

El objetivo al instaurar una pauta de tratamiento es reducir la carga vírica a niveles indetectables, lo que con las técnicas actualmente disponibles supone cargas < 40 copias/ml (41). La incapacidad de un tratamiento para alcanzar estos niveles de supresión de la replicación vírica está asociada a fracasos terapéuticos a mayor o menor plazo. Se ha asociado también una mayor frecuencia de fracaso terapéutico a una situación inicial más deteriorada desde el punto de vista inmunológico o virológico (bajos recuentos de CD4, cargas víricas altas) (41,42).

Si un régimen terapéutico consigue la supresión deseada, debe mantenerse de manera indefinida, salvo que se den circunstancias (efectos adversos fundamentalmente) que obliguen a modificarlo. Diversos estudios demuestran que, incluso en pacientes que llevan años con cargas víricas indetectables, es posible aislar virus con capacidad replicativa perfectamente conservada (43), por lo que en este momento, y con los regímenes actuales, no es previsible que pueda llegar a ser posible la supresión del tratamiento sin riesgo de reactivación de la infección.

CONDICIONES PARA LA TERAPIA ANTIRRETROVÍRICA DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

El amplio número de fármacos ARV de que se dispone en este momento, obliga a tener claras una serie de características que deben ser exigibles a una terapia combinada frente al VIH:

–*Acción combinada*: la acción de los fármacos combinados debe ser sinérgica, o al menos aditiva. Son numerosas las combinaciones de ARV que se han mostrado sinérgicas en diversos estudios (zidovudina con didanosina y con lamivudina, los NRTI con los NNRTI, los NRTI con los PI, etc.). Sin embargo, algunas combinaciones se han mostrado antagonicas, por lo que deben ser evitadas (zidovudina + estavudina).

–*Farmacocinética y toxicidad*: existe una alta posibilidad de interacciones farmacocinéticas entre diversos ARV, que pueden interferir en su absorción, metabolismo y niveles séricos. Son numerosas las circunstancias que pueden influir en esto: pH de administración, absorción óptima en presencia/ausencia de alimentos, y de forma fundamental el metabolismo de muchos de ellos a través del citocromo P450, que puede hacer que determinadas combinaciones aumenten o reduzcan los niveles plasmáticos de fármacos respecto a los que serían de esperar en condiciones basales.

Del mismo modo, si bien es cierto que la combinación de fármacos puede permitir la reducción de dosis respecto a las que serían necesarias en monoterapia, lo que reduce en teoría el riesgo de toxicidad, fármacos que presentan efectos secundarios similares pueden, cuando se usan de manera simultánea, incrementar el riesgo y la gravedad de los mismos hasta niveles inaceptables. Así ocurre, por ejemplo, con el uso combinado de didanosina y estavudina en relación con el riesgo de acidosis láctica (44).

Por último, no todos los fármacos ARV tienen la misma actividad en todos los tipos celulares y en todos los potenciales reservorios del virus. El tratamiento combinado debe tener también en cuenta este extremo y procurar asociaciones de fármacos que cubran el mayor espectro posible tanto de células infectadas, como de penetración en espacios a los que no todos los ARV acceden bien, como puede ser el sistema nervioso central.

–*Adherencia*: como ya se ha explicado anteriormente, una buena adherencia al tratamiento es una condición fundamental para el éxito del mismo. La consecución de esta depende en buena parte de la medida en que el paciente haya asumido la situación, y los riesgos que implica un seguimiento errático de las pautas terapéuticas. Sin embargo, no es menos cierto que pautas terapéuticas muy complejas dificultan la adherencia, de modo que es recomendable recurrir a pautas tan sencillas como sea posible para facilitar su seguimiento.

–*Selección de resistencias*: desde el inicio de la terapia antirretrovírica, hace 20 años, uno de los problemas fundamentales a los que hemos tenido que enfrentarnos ha sido la facilidad del virus para desarrollar resistencia a los fármacos ARV. Puesto que este comportamiento es inherente a la biología del virus, ya que deriva del modo de funcionamiento de la transcriptasa reversa del virus y de su altísimo índice de replicación en ausencia de tratamiento (1), es un problema que siempre ha de tenerse en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento. La mejor garantía frente a la emergencia de resistencias es el mantenimiento de la población vírica circulante en tasas indetectables, lo que implica índices de replicación muy bajos. Cualquier pauta terapéutica que reduzca de manera menos radical la replicación vírica hay que esperar que acabe generando resistencias. Por tanto, se debe tender a combinaciones que den lugar a una supresión de la replicación vírica tan potente como sea posible, y a usar fármacos que requieran varias mutaciones para desarrollar una resistencia clínicamente significativa. Existen muchas otras circunstan-

cias que puede ser necesario tener en cuenta al instaurar el tratamiento, y que es imposible detallar aquí, como es la existencia de tratamientos previos que puedan haber seleccionado subpoblaciones resistentes, la existencia de mutaciones de resistencia a algunos ARV que son capaces, a su vez, de restaurar o aumentar la sensibilidad a otros ARV, o la necesidad de mantener, en la medida de lo posible, alternativas de reserva frente a un eventual fracaso terapéutico.

PAUTAS TERAPÉUTICAS, POSIBILIDADES EVOLUTIVAS Y RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Existen diversas pautas de tratamientos TARGA. No obstante, las más habituales suelen contener dos NRTI más un NNRTI o un IP. La combinación de dos NRTI más un IP consigue una reducción de la carga vírica en torno a 1,5-2 logaritmos en el primer mes, mientras combinaciones de dos NRTI más un NNRTI consigue reducciones de carga similares, pero en un periodo más prolongado, de 2-3 meses.

Como norma general, los tratamientos combinados deben iniciarse de manera simultánea. Si en algún momento es necesario suspender provisionalmente alguno de los fármacos, habitualmente es preferible suspender el tratamiento completo, para evitar la selección de resistencias.

Existen otras posibles combinaciones con buenas perspectivas, aunque existe menor experiencia respecto a su comportamiento. Así, estudios con tres NRTI (zidovudina, lamivudina y abacavir; lamivudina, abacavir y tenofovir) han mostrado una respuesta aceptable en pacientes sin tratamiento previo y con cargas víricas $< 10^5$ copias/ml. Sin embargo, en términos globales, su respuesta es peor que la de las combinaciones convencionales de dos NRTI más un NNRTI o un PI, por lo que no son recomendables como tratamiento de primera línea (40).

Otras combinaciones también probadas con buenos resultados, pero sobre las que existe escasa experiencia, son diferentes combinaciones entre IP, o IP junto con NNRTI, prescindiendo en ambos casos de NRTI.

Los tratamientos actualmente recomendados por la Sociedad Internacional de SIDA, como norma general, deben incluir efavirenz o un PI reforzado con ritonavir, junto con dos NRTI, de los que las opciones recomendadas son tenofovir + emtricitabina o abacavir + lamivudina (40).

La probabilidad de éxito del tratamiento, entendiendo como tal el mantenimiento de la replicación vírica en cifras indetectables, depende de diversos factores. En primer lugar, dependerá de la situación clínica, virológica e inmunológica inicial. El riesgo de fracaso es mayor cuanto mayor sea la carga vírica y menores las cifras de CD4 iniciales, así como el nivel de inmunodeficiencia (45). Dependerá asimismo, como ya se ha advertido previamente, del nivel de adherencia del paciente, y de manera muy importante de los antecedentes de exposición a fármacos ARV. De forma general, un paciente que haya estado expuesto previamente a ARV, máxime

si esta exposición ha tenido lugar en regímenes inadecuados o con mala adherencia, incrementa significativamente su riesgo de fracaso terapéutico. Este fracaso puede ser predicho con bastante fiabilidad a partir de los resultados de las primeras semanas o los primeros meses. Según diversos estudios, una mala respuesta en los primeros 2 meses, o la imposibilidad de reducir la carga vírica a niveles indetectables en los primeros 6 meses, se asocian a una mala respuesta diferida (41,42).

Se debe plantear la sustitución de tratamiento básicamente en 3 circunstancias:

–La aparición de efectos secundarios que así lo aconsejen

–Pacientes que, por diversos motivos, estén recibiendo pautas inadecuadas, como pueden ser regímenes monoterápicos o combinaciones de fármacos cuya eficacia no haya sido comprobada.

–Pacientes con mala respuesta al tratamiento vigente:

- Pacientes que a los 2 meses de tratamiento no han conseguido la carga vírica en un \log_{10} .

- Pacientes que a los 6 meses no hayan conseguido negativizar la carga vírica.

- Pacientes con un repunte de las cifras de carga vírica, probablemente asociados a un incremento de resistencia.

- Pacientes en los que se detecten mutaciones que condicionen resistencia a alguno de los fármacos en uso.

- Pacientes con reducciones significativas de las cifras de CD4.

- Pacientes con deterioro clínico significativo.

Los regímenes de tratamiento en pacientes ya tratados tienden a basarse en familias distintas a los NRTI, ya que es previsible la presencia de mutaciones causantes de resistencia a este grupo. No obstante, se suelen incluir a pesar de todo en los regímenes terapéuticos si la tolerancia es buena y se sospecha que puedan conservar algún nivel de actividad, aunque sea parcial. Estos regímenes deben incluir al menos dos, o preferiblemente tres fármacos activos, al menos uno de ellos perteneciente a una clase distinta a las tres clásicas. La base de la mayoría de estos regímenes suele ser un IP reforzado con ritonavir, activo frente a virus resistentes (habitualmente darunavir o tipranavir). A estos fármacos básicos se les puede añadir raltegravir, que siempre debe ir asociado a otro fármaco por su baja barrera genética a la resistencia, etravirina (no en combinación con tipranavir), si no existen más de dos mutaciones asociadas a resistencia a NNRTI. Maraviroc puede tener utilidad si estamos ante poblaciones víricas R5, sobre todo si se detectan mutaciones que puedan poner en compromiso la eficacia de los PI utilizados. Esta misma circunstancia es el principal argumento para el uso de enfuvirtide (40).

En definitiva, la enorme evolución acaecida en el desarrollo de nuevos fármacos ha modificado de forma radical la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. La progresiva aparición de nuevas familias con nuevos mecanismos de acción abre nuevas posibili-

dades de tratamiento, sobre todo en pacientes que han desarrollado resistencias a las familias clásicas. La evolución crónica de estos pacientes plantea nuevos retos ante la aparición cada vez más frecuente de otros cuadros como causa de complicación, como hepatitis C o hepatitis B, que pueden ser un factor importante a la hora de decidir qué pautas terapéuticas usar y cuándo iniciarlas.

CORRESPONDENCIA:

Juan Luis Muñoz Bellido
Departamento de Microbiología
Hospital Universitario de Salamanca
Pº de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
e-mail: jlmubel@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

- Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
- Goff SP. Retroviral reverse transcriptase. Synthesis, structure and function. *J AIDS* 1990; 3: 817-31.
- Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport for future therapy. *Nat Med* 2002; 8: 673-80.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-6.
- Yarchoan R, Mitsuya H, Myers CE, Broder S. Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides. *N Engl J Med* 1989; 321: 726-38.
- Loveday C, Kaye S, Tenant-Flowers M, Semple M, Ayliffe U, Weller IV, Tedder RS. HIV-1 RNA serum-load and resistant viral genotypes during early zidovudine therapy. *Lancet* 1995; 345: 820-4.
- Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, Mercié P, Dupon M, Geman MC, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. A case control study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1324-8.
- Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 716-23.
- Carr A. Lactic acidemia in infection with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36: s96-s100.
- De Clerq E. Antiviral therapy for HIV infections. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 200-39.
- Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs* 2008; 68: 2357-72.
- Shulman NS, Zolopa AR, Passaro DJ, Murlidharan U, Israelski DM, Brosgart CL, et al. Efavirenz and adefovir dipivoxil-based salvage therapy in highly treatment experienced patients: clinical and genotypic predictors of clinical response. *J AIDS* 2000; 23: 221-6.
- Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, Paxinos E, Wrin T, Skowron G, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002; 16: F41-F47.
- Scott LJ, Perry CM. Delavirdine: a review of its use in HIV infection. *Drugs* 2000; 60: 1411-44.
- Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA* 1997; 277: 145-53.
- McDonalds CK, Kuritzkes DR. HIV type 1 protease inhibitors. *Arch Intern Med* 1997; 157: 951-9.
- Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H. Drug interaction in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 685-93.
- Flexner C. HIV protease inhibitors. *N engl J Med* 1998; 338: 1281-92.
- Piscitelli LC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N engl J Med* 2001; 344: 984-96.
- Kopp JB, Miller KD, Mican JA, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated to indinavir. *Ann Intern Med* 1997; 127: 119-25.
- Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect dis* 2000; 30: S135-S142.
- Sattler F. Body habitus changes related to lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S84-S90.
- Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1585-92.
- Ribera E, Curran A. Double-boosted protease inhibitor antiretroviral regimens: what role? *Drugs* 2008; 68: 2257-67.
- Wilkins E. The current role of ritonavir-boosted protease inhibitors in the management of HIV infection. *J HIV Ther* 2008; 13: 9-18.
- Chen TK, Aldrovandi GM. Review of HIV antiretroviral drug resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 749-52.
- Martínez Picado J, Savara AV, Sutton L, D'Aquila RT. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. *J Virol* 1999; 73: 3744-52.
- Marr P, Walmsley S. Reassessment of enfuvirtide's role in the management of HIV-1 infection. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 2349-62.
- Dolin R. A new class of anti-HIV therapy and new challenges. *N Engl J Med* 2008; 359: 1509-11.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maravirod for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429-41.
- Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, et al. Subgroup analysis of maravirod in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1442-55.
- Emmelkamp JM, Rockstroh JK. Maraviroc, risks and benefits: a review of the clinical literature. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 559-69.
- Jegede O, Babu J, Di Santo R, McColl DJ, Weber J, Quiñones-Mateu M. HIV type 1 integrase inhibitors: from basic research to clinical implications. *AIDS Rev* 2008; 10: 172-89.
- Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 509-15.
- Steigbigel R, Kumar P, Eron J, et al. Results of BENCHMRK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 105bLB.
- Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, et al. Results of BENCHMRK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 105aLB.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwana W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 125-33.

38. Chêne G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognosis of HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
39. Wood E, Hogg RS, Yip B, Quercia R, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, et al. Higher baseline levels of plasma HIV type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003; 188: 1421-5.
40. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2008; 300: 555-70.
41. Raboud JM, Rae S, Hogg RS, Yip B, Sherlock CH, Harrigan PR, et al. Suppression of plasma viral load below the detection limit of a HIV kit is associated with longer virological response than suppression below the limit of quantitation. *J Infect Dis* 1999; 180: 1347-50.
42. Rizzardì GP, De Boer RJ, Hoover S, Tambussi G, Chapuis A, Halkic N, et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000; 105: 777-82.
43. Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278: 1295-300.
44. Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21: 2455-64.
45. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller BU, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of retroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001; 358: 1760-5.

Clínica y epidemiología de los tumores en el paciente con infección VIH

V. J. MORENO CUERDA, R. RUBIO GARCÍA¹, M. MORALES CONEJO, J. RUIZ GALIANA

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Móstoles. ¹Unidad Infección VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El paciente con infección VIH puede presentar eventos oportunistas, tanto infecciosos como tumorales, secundarios a la propia inmunosupresión celular (depleción de linfocitos CD4). Los tumores que son considerados un evento sida son: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin (incluyendo linfoma cerebral primario) y cáncer de cuello uterino invasivo. Sin embargo, existen otros procesos neoplásicos que aparecen más frecuentemente en este grupo de pacientes, con un curso clínico más agresivo, que no son considerados un evento sida. Estos tumores son: linfoma Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, cáncer anal, cáncer de pulmón y hepatocarcinoma. Con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad se ha observado una modificación en la epidemiología de los tumores. Mientras que tumores más directamente relacionados con la inmunosupresión celular como el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin han disminuido su incidencia, los tumores no definitorios de sida se han comportado de forma inversa. El aumento de la incidencia de estos tumores está básicamente relacionado con un aumento de la supervivencia como consecuencia del uso generalizado del tratamiento antirretroviral de gran actividad.

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos clínicos y epidemiológicos de los tumores más frecuentemente diagnosticados en los pacientes con infección VIH.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Infección VIH.

INTRODUCCIÓN

En el año 1981 se describió la aparición de los primeros casos de infecciones y tumores poco frecuentes que afectaban a personas jóvenes previamente sanas, cuyo denominador común era la presencia de una depleción de linfocitos CD4 (1). La aparición de determinados procesos oportunistas, tanto infecciosos como tumora-

ABSTRACT

Patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection may present both infectious and tumor related opportunistic events secondary to the cellular immunodeficiency (depletion of CD4 lymphocytes). Tumors considered as an AIDS event are: Kaposi's sarcoma, non Hodgkin lymphoma (including primary cerebral lymphoma) and invasive cervical cancer. Nevertheless, there are neoplastic processes that appear more frequently in this group of patients, and have a more aggressive clinical course, that are not considered as an AIDS event. These tumors are: Hodgkin lymphoma, head and neck cancer, anal cancer, lung cancer and liver cancer. After the introduction of highly active antiretroviral therapy there has been a change in the epidemiology of tumors in the patients with HIV infection. Whilst tumors more directly related with cellular immunodeficiency like Kaposi's sarcoma or non Hodgkin lymphoma have decreased their incidence, the incidence of AIDS non specific tumors have behaved inversely. The increase of the incidence of these tumors is basically related to an increase in survival as consequence of generalized use of highly active antiretroviral therapy.

The aim of this article is to review the clinical and epidemiological features of the most frequently diagnosed tumors in HIV infected patients.

KEY WORDS: Cancer. HIV infection.

les, secundario a esta inmunodeficiencia celular adquirida se denominó SIDA. Sin embargo, no fue hasta el año 1983 cuando se describió por primera vez el agente causal del mismo, un retrovirus denominado *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH).

Desde los primeros años de la aparición de esta pandemia mundial se describieron una serie de neoplasias estrechamente ligadas con esta enfermedad como con-

secuencia de la inmunosupresión celular. Estos tumores son: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin (incluido linfoma cerebral primario) y cáncer de cuello uterino invasivo. Tanto es así, que los *Centers for Disease Control* consideran a estas entidades como criterio diagnóstico de sida (2).

Sin embargo, el paciente infectado por VIH puede presentar otros procesos tumorales que no son considerados evento sida, pero que requieren de una atención especial por dos razones: o bien presentan una incidencia mayor comparado con la población general, o bien presentan una evolución clínica más agresiva. En la tabla I se muestra un listado de los tumores en pacientes infectados por VIH, distinguiendo entre aquellos que son considerados evento sida y aquellos que no lo son.

TABLA I

TUMORES DIAGNOSTICADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

<i>Tumores considerados evento sida</i>	<i>Tumores no considerados evento sida</i>
Sarcoma de Kaposi	Linfoma Hodgkin (LH)
Linfoma no Hodgkin (LNH)	Cáncer anal invasivo
Linfoma cerebral primario	Cáncer de cabeza y cuello
Cáncer de cuello uterino invasivo	Cáncer de pulmón
	Hepatocarcinoma

Previo a la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) los tumores definitorios de sida constituían de forma aproximada el 70% de los tumores de esta población. Con la aparición del TARGA en el año 1996 este panorama se ha modificado sustancialmente debido a la mejoría de la inmunosupresión celular. Por ello, aquellos tumores especialmente dependientes de la inmunosupresión, como es el caso del sarcoma de Kaposi y del LNH, han disminuido su incidencia (3). Tanto es así, que a partir de este año los tumores definitorios de sida constituyen el 42% de todos los tumores (4). En otras palabras, con la introducción del TARGA los tumores no definitorios de sida son más frecuentes que aquellos que sí lo son.

En esta revisión se van a tratar tanto los tumores considerados como criterio diagnóstico de sida, como aquellos que no lo son. En otros artículos de esta misma monografía se van a tratar de forma más amplia tanto el sarcoma de Kaposi como el linfoma asociado a infección VIH.

INMUNOSUPRESIÓN Y CÁNCER EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN VIH

La historia natural de la infección VIH se divide en tres fases: 1) primo-infección; 2) fase de infección crónica asintomática o de latencia; y 3) fase final o sintomática. La fase de latencia se produce varias semanas después de producirse la infección viral, caracterizándose por una replicación plasmática viral mantenida, con un descenso progresivo de la cifra de linfocitos CD4. La

pendiente de descenso de los linfocitos CD4 depende directamente de la carga viral plasmática del VIH: a mayor carga viral mayor descenso de la cifra de linfocitos CD4, y por tanto, mayor velocidad de progresión de la infección, y viceversa. Por último, la fase final o sintomática se caracteriza por un rápido ascenso de la carga viral asociado a un marcado descenso de la cifra de linfocitos CD4, apareciendo en este momento la mayor parte de los procesos oportunistas, tanto infecciosos como tumorales.

Los tumores en el paciente con infección VIH están relacionados en mayor o menor medida con una infección viral subyacente:

—El sarcoma de Kaposi se relaciona con el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8) (5).

—En aproximadamente una tercera parte de los linfomas no Hodgkin se puede aislar al virus de Epstein Barr (EBV) en el interior de las células tumorales, siendo esta asociación prácticamente del 100% en el caso del linfoma cerebral primario. El EBV se relaciona con el linfoma Hodgkin (LH), siendo esta asociación más estrecha en el paciente con infección VIH comparado con la población general. Mientras que en la población general el EBV se aísla en prácticamente la mitad de los casos de LH, en el paciente con infección VIH se detecta en el 78-100% de los casos (6,7).

—El cáncer de cuello uterino invasivo y la neoplasia intraepitelial cervical, así como el cáncer anal invasivo y la neoplasia intraepitelial anal se asocian de forma directa con el papilomavirus humano (HPV) (8). Por otro lado, un 20% de los tumores de cabeza y cuello se asocian con una infección crónica de la mucosa oral por HPV (9).

La inmunidad celular es el principal factor en el reconocimiento y eliminación de antígenos virales presentes de forma latente en las células. En el seno de una inmunosupresión celular, una infección latente por HHV-8 contribuye a la aparición de sarcoma de Kaposi y linfoma primario de cavidades. En este mismo sentido, el EBV contribuye a la aparición de LNH. Muchas personas presentan una infección latente por el EBV, siendo su principal reservorio los linfocitos B. Cuando se produce una inmunosupresión celular el EBV puede reactivarse. Como consecuencia de esta reactivación se produce una proliferación de clones patológicos susceptibles de presentar transformaciones genéticas que pueden dar lugar a una linfoproliferación monoclonal (10).

Con respecto al HPV, el grado de inmunosupresión está directamente relacionado con la aparición y gravedad de la displasia y cáncer de cuello uterino en mujeres con infección VIH. De esta forma, a menor recuento de linfocitos CD4 mayor es la frecuencia de lesiones displásicas (11). La oncogénesis del HPV radica en la alteración de la expresión de las proteínas virales E6 y E7 que producen una inactivación de los genes supresores de las células tumorales, lo que conduce a una reparación defectuosa del ADN, y en último término, a la transformación maligna de las células cervicales. La inmunosupresión favorece tanto la infección cervical por HPV con genotipos oncogénicos (fundamentalmen-

te los subtipos 16, 18 y 31), así como su expresión clínica (12).

Con la amplia introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el arsenal terapéutico se produce una mejoría de la inmunidad celular del paciente como consecuencia del control de la replicación viral del VIH. Debido a esta mejoría de la inmunidad celular la incidencia de sarcoma de Kaposi y de LNH ha disminuido, siendo esta disminución especialmente importante en el caso del sarcoma de Kaposi y del linfoma cerebral primario (13). Sin embargo, esta restauración inmunológica no es completa, ni cuantitativa ni cualitativamente, lo cual explicaría que la incidencia del cáncer de cuello uterino invasivo no se haya modificado con la introducción del TARGA (14). Igualmente, el TARGA tampoco ha modificado la incidencia de aquellos tumores considerados no definitorios de sida (15).

DIFERENCIAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE LOS TUMORES DEFINITORIOS DE SIDA Y AQUELLOS NO DEFINITORIOS DE SIDA

Recientemente se ha publicado un estudio desarrollado en el Hospital Johns Hopkins entre los años 1996 y 2005 en el que se incluyeron 2.566 pacientes con infección VIH, entre los que se habían diagnosticado 138 neoplasias consideradas evento sida, y 115 neoplasias no consideradas evento sida. En este estudio se observa, con el transcurso de los años, un descenso de la incidencia anual de aquellos tumores definitorios de sida, a diferencia de aquellos tumores no definitorios de sida cuya incidencia anual aumenta (Tabla II) (16). Otros estudios corroboran estas afirmaciones (17,18).

TABLA II
MODIFICACIÓN DE LA INCIDENCIA DE TUMORES EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

<i>Incidencia de cáncer, por 1.000 personas-año</i>	<i>Población con tumores no sida (n = 115)</i>	<i>Población con tumores sida (n = 138)</i>
1996-1997	3,9	> 12,0
1998-1999	~ 6,5	~ 8,0
2000-2001	~ 7,0	~ 7,0
2002-2003	~ 6,0	~ 7,0
2004-2005	7,1	< 4,0
Valor <i>p</i> a lo largo del tiempo	0,13	< 0,001

En este mismo estudio se analizan las características clínicas de los pacientes que presentan una neoplasia en este periodo. Aquellos pacientes diagnosticados de una neoplasia considerado evento sida son más jóvenes, con una peor situación inmunológica (cifra de linfocitos CD4 más baja), con peor control virológico y con más infecciones oportunistas que aquellos pacientes con infección VIH diagnosticados de una neoplasia no con-

siderado evento sida. Igualmente se realizó un análisis multivariante para discriminar aquellas variables clínicas que se asociaban con un peor pronóstico clínico. Una cifra baja de linfocitos CD4, especialmente por debajo de 50 células/ μ l, la edad superior a 50 años, el sexo femenino y la raza negra fueron las variables asociadas con peor pronóstico en pacientes con tumores considerados evento sida. En el caso de los tumores no considerados evento sida no se evidenciaron características clínicas que condicionasen un peor pronóstico. De hecho, en este grupo de tumores no se observó una correlación con una peor situación inmunológica.

En este mismo sentido, la *Swiss HIV Cohort Study* (19) analizó la incidencia de cáncer entre 7.304 pacientes con infección VIH con un seguimiento de 28.836 pacientes/año, observando una clara relación inversa entre la cifra de linfocitos CD4 y la incidencia de sarcoma de Kaposi y de LNH. Por el contrario, cuando se analiza el cáncer de cuello uterino invasivo y los tumores no considerados un evento sida, no se observa una relación entre la situación inmunológica y la incidencia de estos tumores.

En conclusión, la incidencia de los tumores considerados evento sida está disminuyendo a lo largo de los años como consecuencia de una mejoría de la situación inmunológica secundario al uso generalizado del TARGA. Por el contrario, con el transcurso de los años se está evidenciando un aumento de la incidencia de los tumores no considerados un evento sida debido a un aumento de la esperanza de vida de los pacientes con infección VIH, y a que estos no están relacionados directamente con un deterioro de la situación inmunológica celular (18).

SARCOMA DE KAPOSI

La incidencia de sarcoma de Kaposi está íntimamente relacionada con el grado de inmunosupresión. Entre los pacientes infectados por VIH es 20.000 veces más frecuente que en la población general, y 300 veces superior comparado con pacientes con otros tipos de inmunosupresión. Su incidencia ha variado a lo largo del tiempo. Mientras que la incidencia de sarcoma de Kaposi en varones de raza blanca en Estos Unidos era de 0,3 casos/100.000 personas/año entre los años 1973 y 1978, entre los años 1989 y 1991 ascendió a 8,9 casos/100.000 personas/año. Con la introducción del TARGA se produce un descenso importante de su incidencia (20). En San Francisco la incidencia de sarcoma de Kaposi entre varones de raza blanca disminuyó del 32,1 casos/100.000 personas/año en 1987 a 2,8 casos/100.000 personas/año en 1998 (13).

La principal razón por la cual el TARGA ha sido capaz de disminuir la incidencia de sarcoma de Kaposi es la mejoría de la inmunosupresión subyacente (21). Sin embargo, también hay otros factores que pueden explicar un descenso de la incidencia de este tumor: a) descenso de la carga viral plasmática del VIH, y por tanto de la expresión de la proteína Tat, proteína que favorece la proliferación de células endoteliales infecta-

das por el HHV-8 (22); y b) algunos inhibidores de la proteasa han demostrado *in vitro* cierta actividad antitumoral (23).

El sarcoma de Kaposi no afecta por igual a todos los pacientes con infección VIH, sino que varía según el mecanismo de transmisión de la infección VIH. En la era previa al TARGA la prevalencia de sarcoma de Kaposi entre varones homosexuales era del 50%, mientras que entre pacientes adictos a drogas por vía parenteral era del 10%, y entre pacientes hemofílicos del 4%. Esta estrecha relación entre sarcoma de Kaposi y varones homosexuales se debe a una mayor prevalencia de la infección por HHV-8 latente en este grupo poblacional, hecho que es explicable por el elevado número de compañeros sexuales y por las relaciones receptivas anales (24).

La historia natural del sarcoma de Kaposi asociado a infección VIH es impredecible, a diferencia del sarcoma de Kaposi clásico descrito por Moritz Kaposi en 1872, que es estable, con mínima afectación cutánea y de curso indolente. Puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la infección VIH, aunque su frecuencia aumenta a medida que desciende la cifra de linfocitos CD4. Habitualmente se comporta de forma agresiva afectando a piel y a órganos internos (tracto gastrointestinal, pleuropulmonar, ganglionar). Sin embargo, a pesar de su gravedad, la mayoría de los pacientes no fallece a consecuencia del propio tumor, sino a consecuencia de las infecciones oportunistas u otros tumores asociados a la propia infección VIH. Los enfermos con afectación pulmonar son los únicos que fallecen a causa del propio sarcoma de Kaposi (25).

El TARGA no sólo es eficaz en disminuir la incidencia de este tumor, sino que también constituye la piedra angular del tratamiento debido a la recuperación inmunológica que se produce. Actualmente el tratamiento quimioterápico con doxorubicina liposómica o daunorubicina liposómica se reserva para aquellos casos con afectación visceral o bien cutánea con una evolución agresiva. También se reserva para aquellos casos en los que existe afectación cutánea o ganglionar que no ha respondido al TARGA después de 3 meses (26).

LINFOMA NO HODGKIN (LNH)

Desde que se describieran los primeros casos de sida en la década de los ochenta se estableció una clara asociación entre infección VIH y LNH. De hecho, el riesgo de presentar un LNH es 150-250 veces superior comparado con la población general (27). Está incluido en la lista de tumores definitorios de sida desde 1987 (28), y es la segunda neoplasia más frecuente después del sarcoma de Kaposi.

Antes de la aparición del TARGA, el LNH constituía en 3-5% de todas las enfermedades definitorias de sida, y era el causante de fallecimiento en el 12-16% de estos pacientes (29). Debido a que la aparición del LNH está íntimamente asociado con el grado de inmunosupresión, es lógico que su incidencia haya disminuido con la introducción del TARGA en el año 1996 (30,31). En un

análisis de un estudio prospectivo colaborativo internacional realizado en Europa, Estados Unidos y Australia, en el que se incluyeron 47.936 pacientes se observó un descenso significativo de la incidencia de LNH. Mientras que su incidencia en el periodo 1992-1996 era de 6,2 casos/1.000 personas/año, en el periodo 1997-1999 la incidencia disminuyó a 3,6 casos/100 personas/año (30). Cuando se analizaron los datos según el tipo de linfoma se observó un descenso del linfoma cerebral primario y del linfoma B difuso de células grandes, aunque este descenso no es tan evidente para el linfoma Burkitt. En este mismo estudio no se objetivó un descenso del linfoma Hodgkin.

El LNH en pacientes con infección VIH son de estirpe B en la mayoría de los casos, especialmente linfoma difuso B de célula grande (73%) y LNH de Burkitt (19%).

El LNH está muy relacionado con el grado de inmunosupresión, especialmente el linfoma cerebral primario y el linfoma difuso de células grandes, con una mediana de linfocitos CD4 inferior a 200 células/ μ l. Por el contrario, el linfoma de Burkitt suele presentarse en pacientes sin diagnóstico previo de sida, y con un sistema inmunológico relativamente conservado (32).

La presentación clínica del LNH difiere de la del resto de la población. Clínicamente se suele presentar en varones jóvenes. Cuando se diagnostica un 62% presenta estadios avanzados de la clasificación de Ann-Arbor, un 40% afectación extraganglionar, una tercera parte presenta infiltración de médula ósea y un 63% síntomas B. Con la introducción del TARGA no sólo ha mejorado el pronóstico vital con el tratamiento quimioterápico, sino que también ha modificado las características clínicas de presentación del LNH en esta población: el linfoma presenta menor extensión y un mejor índice pronóstico internacional. En un reciente estudio español de GESIDA y PETHEMA en el que se incluyeron 332 pacientes consecutivos con LNH, se comparó el pronóstico entre aquellos pacientes que no habían recibido TARGA ($n = 134$), con aquellos que si lo habían recibido ($n = 198$) comprobándose que la evolución del LNH depende exclusivamente de las características del tumor y no de la infección VIH. En este mismo estudio se demuestra que la probabilidad de conseguir la remisión completa con tratamiento quimioterápico se relaciona de forma independiente con el subtipo histológico y el índice pronóstico internacional (33).

En el capítulo sobre linfomas en pacientes con infección VIH se trata de una forma más extensa todos los aspectos del LNH en este grupo poblacional.

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El linfoma primario del sistema nervioso central es un LNH limitado al eje cráneo-espinal que por definición no debe presentar afectación sistémica. Constituye el 25% de los LNH entre los pacientes infectados por VIH. Habitualmente son inmunoblásticos y presentan un fenotipo B, objetivándose en prácticamente el 100% de los casos la integración del EBV en las células tumorales (34).

Históricamente se trata de una entidad de presentación excepcional, sin embargo, con la aparición de la infección VIH su incidencia ha aumentando notablemente. Este tumor aparece en pacientes con una inmunosupresión celular importante, especialmente cuando el recuento de linfocitos CD4 se sitúa por debajo de 50 células/ μ l. La aparición de este tumor en pacientes con infección VIH es 1.000 veces más frecuente que en la población general (35). Con la aparición del TARGA su incidencia ha disminuido de forma drástica. En el estudio prospectivo colaborativo internacional realizado en Europa, Estados Unidos y Australia anteriormente referido en el apartado de LNH se observó una disminución de la incidencia de linfoma cerebral primario del 58% (30).

Clínicamente, en la mitad de los casos se manifiesta con síntomas encefalopáticos sin focalidad. En los casos restantes se puede presentar como focalidad neurológica, crisis convulsivas o síntomas derivados de hipertensión intracraneal. Excepcionalmente cursan con clínica medular.

El pronóstico de estos tumores sin tratamiento es pésimo con una mediana de supervivencia de 1-3 meses y de 3-18 meses con tratamiento específico (34). La introducción del TARGA no sólo ha sido capaz de disminuir la incidencia de este tumor, sino que también se ha demostrado un efecto terapéutico beneficioso. Tanto es así, que todo paciente con linfoma cerebral primario debe recibir TARGA no sólo con el objetivo de mejorar la situación inmunológica, sino también su efecto terapéutico sobre el tumor. Igualmente debe plantearse tratamiento quimioterápico basado en metotrexate. En función de la respuesta debe valorarse tratamiento con radioterapia (33).

LINFOMA HODGKIN (LH)

Este tumor no se ha incluido como enfermedad definitiva de sida aunque en grandes estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con infección VIH presentan un riesgo de presentar LH 8-11 veces superior a la población general (36). El LH asociado a VIH está asociado en la práctica mayoría de los casos al EBV, cuyo genoma se puede identificar en el núcleo de las células de Reed-Stemberg. La reactivación del EBV en el contexto de la inmunosupresión puede ser un factor etiológico en el desarrollo de este proceso.

Sin embargo, en contra de lo que se podría pensar, la incidencia de LH ha aumentado desde que se dispone del TARGA. En este sentido, Biggar y cols. analizan los datos procedentes del Registro Nacional del Cáncer y Sida de Estados Unidos con la finalidad de calcular la incidencia de LNH y LH entre los años 1991 y 2002. En este análisis se observa un aumento de la incidencia del LH en el periodo 1996-2002, periodo en el que el TARGA estaba plenamente disponible, comparado con el periodo previo (37). Por otro lado, los autores calculan la incidencia de LH según la cifra de linfocitos CD4 confirmando que existe una relación directa entre el incremento de la cifra de linfocitos CD4 y el aumento

de la incidencia de LH. Esta relación directa se ha observado en todos los subtipos de LH, siendo más marcado en la esclerosis nodular.

A diferencia de los tumores definitorios de sida, ¿por qué aumenta la incidencia de LH a medida que mejora la inmunidad? La respuesta probablemente esté en el hecho de que las células de Reed-Stemberg están rodeadas de forma consistente por linfocitos CD4. De hecho, las células de Reed-Stemberg actúan de forma sinérgica con los linfocitos CD4 a través de una cascada de citocinas que proporcionan una serie de señales necesarias para la proliferación y supervivencia de las células de Reed-Stemberg (38). Por esta razón, en pacientes con una importante depleción de la cifra de linfocitos CD4 los factores necesarios para la expansión y mantenimiento de las células de Reed-Stemberg pueden ser inadecuadas como para permitir una expresión completa de la enfermedad. Cuando la cifra de linfocitos CD4 aumenta debido al TARGA la expansión de las células de Reed-Stemberg es posible, permitiendo que una proliferación oculta de las células de Reed-Stemberg se convierta en una enfermedad clínicamente evidente.

Clínicamente el LH en el paciente infectado por VIH presenta una serie de elementos diferenciados con respecto al resto de la población. Mientras que la esclerosis nodular es el subtipo histológico más frecuente en la población general, en el paciente infectado por VIH predominan los subtipos histológicos celularidad mixta y depleción linfocitaria (39). Además, en el paciente infectado por VIH presenta en el momento del diagnóstico un estadio más avanzado de enfermedad (40); el 90% de los LH relacionados con la infección VIH presentan un estadio III-IV de la clasificación de Ann Arbor, y un 50% presenta infiltración de médula ósea y síntomas B.

Con respecto al tratamiento quimioterápico, en la era previa al TARGA, la combinación de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD) se asociaba con una mediana de supervivencia de 12-18 meses. Con la aparición del TARGA los resultados de supervivencia libre de enfermedad mejoraron significativamente, aunque sin embargo siguen siendo inferiores a los observados en los pacientes sin infección VIH una vez estratificado según el estadio (32,41). Un estudio español realizado por GESIDA analiza aquellas variables que de forma independiente se asocian con una remisión completa de la enfermedad: estadio de la enfermedad, uso del TARGA y una cifra de linfocitos CD4 superior a 100 células/ μ l en el momento del diagnóstico (42).

CÁNCER CUELLO UTERINO INVASIVO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

El cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, conocidas como *lesiones intraepiteliales escamosas* (SIL) son la manifestación ginecológica más importante y frecuente en las pacientes con infección VIH. Las lesiones intraepiteliales escamosas se dividen en SIL de bajo grado (CIN I o neoplasia intraepitelial cervical I), y

SIL de alto grado (CIN II y III, neoplasia intraepitelial cervical II y III).

El principal factor etiopatogénico del cáncer de cuello uterino es la infección por HPV. Sin embargo, se ha demostrado que la infección VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta patología. Igualmente, también se ha demostrado que la infección VIH se relaciona con una elevada prevalencia de infección por HPV, especialmente por los genotipos oncogénicos (9,11,13,19,21-24). Por todo ello, las pacientes con infección VIH presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino así como sus lesiones precursoras (43). Tanto es así, que en el año 1993 los CDC de Atlanta incluyeron el cáncer de cervix invasivo como criterio diagnóstico de sida.

La prevalencia de displasia cervical en mujeres con infección VIH es 3,2 veces superior a la población general (44). La incidencia anual de SIL de alto grado en pacientes con infección VIH es de 11,5 casos/100 mujeres. La prevalencia de cáncer de cervix o SIL oscila entre 20-47% (45). La prevalencia de esta patología está aumentando en este grupo poblacional debido a varias razones: a) aumento de la supervivencia de las pacientes con infección VIH por la introducción del TARGA, de forma que a medida que aumenta la supervivencia se ponen de manifiesto determinadas patologías que anteriormente no se diagnosticaban; y b) la vía de contagio de la infección VIH se ha modificado con el tiempo, aumentando la vía heterosexual en detrimento de la adicción a drogas por vía parenteral.

Sin embargo, la infección VIH no sólo se asocia con aumento de la incidencia anual y de la prevalencia de cáncer de cuello uterino, sino también con una modificación de su historia natural. En estos pacientes se observa una progresión más rápida de la enfermedad (46), con lesiones más persistentes y resistentes al tratamiento y mayor número de recurrencias tras el mismo. Histológicamente las lesiones son más atípicas y displásicas.

La citología es el método de despistaje más sensible y eficaz para el diagnóstico precoz del SIL y cáncer de cuello uterino. Actualmente, y siguiendo las recomendaciones sanitarias de Estados Unidos se debe realizar una citología cada 6 meses inicialmente y posteriormente cada año una vez obtenidos dos resultados negativos consecutivos. Se debe realizar biopsia para estudio histológico a toda lesión macroscópica sospechosa independientemente del resultado de la citología, y en caso de objetivar una SIL en una citología.

Las lesiones precancerosas no producen manifestaciones clínicas a diferencia del cáncer de cuello uterino invasivo. Este último puede producir sangrado vaginal, flujo vaginal maloliente y dispareunia. La presencia de dolor pélvico o lumbosacro y las alteraciones con la micción o la deposición suelen ser indicativas de enfermedad avanzada. El cáncer de cervix se diagnostica frecuentemente por la presencia de una masa cervical friable y de fácil sangrado al roce, más que por el resultado de una citología. La presencia de adenopatías inguinales es indicativo de diseminación metastásica. Las metástasis aparecen más frecuentemente y con mayor rapidez comparado con las pacientes no infectadas por VIH.

En el tratamiento de las lesiones precancerosas se incluye la criocirugía, ablación con láser, conización con bisturí frío y conización mediante asa de diatermia. En el caso de cáncer de cervix el método de elección en la mayoría de los casos es la histerectomía simple total. En el caso de cáncer de cervix con lesiones microinvasivas de menos de 3 mm de profundidad en mujeres con deseos genésicos, se podría realizar conización con asa de diatermia. La histerectomía radical estaría indicada para aquellos casos con tumoraciones grandes e infiltrantes.

CÁNCER ANAL INVASIVO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que el HPV está ampliamente extendido entre hombres y mujeres, especialmente entre aquellos con un elevado número de compañeros sexuales, y cuanto más precozmente se inician las relaciones sexuales (47). Varios estudios demuestran que la infección por HPV es mucho más prevalente en varones homosexuales, tanto si están infectados por VIH como si no lo están. En un estudio se demostró la presencia de ADN del HPV mediante PCR en el canal anal en el 93% de los pacientes infectados por VIH y en el 61% de los pacientes no infectados. El fenotipo más frecuentemente aislado fue HPV-16 (48).

Como en el cáncer de cuello uterino, el HPV se ha asociado con el cáncer anal invasivo y lesiones precursoras (neoplasia intraepitelial anal con displasia leve, moderada o severa –carcinoma *in situ*–). El riesgo de desarrollar una lesión de estas características y la historia natural de la misma una vez que esta está presente, difiere entre aquellos varones homosexuales infectados por VIH y aquellos que no lo están. El riesgo de presentar una lesión intraepitelial escamosa es superior entre varones homosexuales infectados por VIH, presentando a su vez un mayor riesgo aquellos pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferior a 500 células/ μ l (49).

A diferencia del LNH y del SK, el TARGA parece que no modifica sustancialmente ni la incidencia ni la historia natural del cáncer anal invasivo ni de las lesiones precursoras. Tampoco parece que la administración de TARGA posibilite un aclaramiento de la infección por HPV (50).

De forma global, la incidencia de cáncer anal invasivo es baja, con una incidencia anual inferior a 1 caso/100.000 personas en Estados Unidos. Sin embargo, esta incidencia aumenta cuando se analiza específicamente a varones homosexuales, llegando a presentar una incidencia anual de hasta 35 casos/100.000 personas (51).

El riesgo relativo de cáncer anal invasivo entre varones y mujeres infectados por VIH es 38 veces y 6,8 veces superior respectivamente comparado con población general (52). Los varones con infección VIH presentan el doble de riesgo de desarrollar un cáncer anal invasivo comparado con varones homosexuales no infectado por VIH. Aun así, no está bien definido el papel del VIH como inductor del cáncer anal (53).

El cáncer anal invasivo habitualmente es un carcinoma escamoso. Clínicamente se presenta como dolor local, tenesmo o sangrado rectal. Su extensión es esencialmente local con afectación de los ganglios inguinales.

Existen varias modalidades de tratamiento de las lesiones precursora del cáncer anal: nitrógeno líquido, ácido tricloroacético al 80%, electrocauterización, ablación con láser o excisión quirúrgica completa (54,55).

Con respecto al tratamiento del cáncer anal invasivo en el paciente infectado por VIH es similar al de la población general: tratamiento combinado de 5-fluorouracilo y mitomicina asociado a radioterapia (56). Con la amplia difusión del TARGA, las tasas de supervivencia libre de enfermedad cuando se compara con pacientes no infectados por VIH son similares. En este sentido, un estudio desarrollado por el Departamento de Veteranos de Estados Unidos que incluyó a 175 pacientes con cáncer anal, de los cuales el 15% estaba infectado por VIH, comparaba la supervivencia de ambos grupos a los dos años. Ambos grupos de pacientes recibieron el mismo tratamiento (combinación de quimioterapia y radioterapia); los pacientes con infección VIH recibieron TARGA. La supervivencia de ambos grupos fue similar en ambos grupos (77% en pacientes con infección VIH frente al 75 en pacientes sin infección VIH).

El recuento de linfocitos CD4 previo al inicio del tratamiento del cáncer anal invasivo puede ser un importante factor predictor de toxicidad del tratamiento oncológico. Recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ μ l se asocia con más interrupciones del tratamiento, y a una mayor necesidad de reducir la dosis de quimioterapia secundario a toxicidad (57).

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Dependiendo del área geográfica estudiada, aproximadamente el 20% de los cánceres de cabeza y cuello se sabe que están asociados con una infección crónica de la cavidad oral por HPV. En un estudio noruego se concluye que el riesgo de presentar un cáncer orofaríngeo es 16 veces superior cuando existe una infección previa de la cavidad oral por HPV-16 (9). Los factores de riesgo para presentar un cáncer de cabeza y cuello relacionado con le HPV-16 son: precocidad en la primera relación sexual, elevado número de parejas sexuales y relaciones sexuales orales u oro-anales. La infección por VIH se ha asociado con un aumento del riesgo de infección por HPV, entre otros factores por la presencia de una inmunosupresión celular (58).

A diferencia del cáncer de cabeza de cuello en pacientes sin infección por HPV, en los pacientes con cáncer relacionado con HPV no es característico el uso de tabaco y alcohol.

El cáncer de cabeza y cuello relacionado con HPV ocurre primariamente en el palatino y en las tonsilas linguales, siendo esta localización anatómica específica de este tipo de tumores, debido a un mejor acceso del HPV en las células de la mucosa basal de las criptas tonsilares. Histológicamente tienden a presentar una pobre diferenciación.

Curiosamente, los pacientes con un cáncer de cabeza y cuello asociado a HPV tienen mejor pronóstico en términos de supervivencia global y en la incidencia de recidivas que aquellos no relacionados con HPV (59).

CÁNCER DE PULMÓN

Recientemente varios estudios han documentado un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en pacientes con infección VIH. Su incidencia es tres veces superior a la observada en la población general. Aún a pesar de todo ello, el número total de casos de cáncer de pulmón es relativamente bajo en comparación con otros tumores (60). Este aumento de la incidencia está más relacionado con el consumo de tabaco y alcohol y con el aumento de la supervivencia tras la generalización del TARGA, que con la situación inmunológica del paciente.

Como en la población general, el tipo histológico más frecuente es el no microcítico. Existe un estudio que analiza las manifestaciones clínicas y evolución del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con infección VIH en la era del TARGA, no existiendo diferencias significativas cuando se comparaba, de forma estratificada según el estadiaje, con la población general. Sin embargo, hay que destacar que muchos de los síntomas y hallazgos radiológicos pueden ser similares a los producidos por procesos oportunistas, justificando en ocasiones un retraso diagnóstico. Por esta razón, el 70% de los casos son diagnosticados en estadio III y IV, siendo por tanto su pronóstico es ominoso, con una supervivencia media de 3 meses (61). Este hecho no se modificó con la introducción del TARGA. Las pautas de tratamiento son iguales a las empleadas en la población general.

HEPATOCARCINOMA

Debido a que el VIH y el VHC comparten mecanismo de transmisión se comprende una elevada prevalencia de infección por VHC entre pacientes con infección VIH. En nuestro medio, la prevalencia de coinfección VHC-VIH es del 60-70% (62). La historia natural de la infección por VHC en esta población es distinta comparada con la población general, debido a que el paciente con infección VIH desarrolla más frecuentemente y más rápidamente cirrosis hepática. Como complicación de infección crónica por VHC, en presencia o ausencia de hepatopatía evolucionada, puede aparecer un hepatocarcinoma. El hepatocarcinoma aparece más frecuentemente y con una evolución clínica más agresiva en pacientes coinfectados que en pacientes mono infectados por VHC (63).

Aun a pesar de la elevada prevalencia de infección por VHC en pacientes con infección VIH, la incidencia de hepatocarcinoma en la era previa al TARGA era muy reducida debido a que los pacientes fallecían precozmente por la presencia de procesos oportunistas, no permitiendo en este corto periodo de tiempo la aparición del hepatocar-

cinoma. Con la aparición del TARGA se ha producido un marcado descenso de la morbimortalidad relacionada con la infección VIH, permitiendo así asistir a la historia natural completa del hepatocarcinoma en esta población. Por tanto, no es extraño esperar un aumento de la incidencia de esta patología como consecuencia del aumento de la supervivencia de los pacientes con infección VIH.

Clínicamente se manifiesta como en la población general, con la diferencia de que el curso clínico es más agresivo con una mayor tendencia a ser multicéntrico. El pronóstico en estos casos es ominoso, conduciendo a la muerte del paciente en pocos meses. Su tratamiento es similar al de la población general.

Debido a la elevada prevalencia de infección por VHC en pacientes con infección VIH, se debe plantear la posibilidad de realizar tratamiento específico con interferón pegilado y ribavirina como mejor herramienta para prevenir el carcinoma hepatocelular.

OTROS TUMORES

TUMORES TESTICULARES

Se ha descrito un aumento de la incidencia de tumores testiculares, en concreto seminomas, en pacientes con infección VIH. En el *Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)* (64) se observó un aumento de 21 veces la tasa de incidencia de este tumor en comparación con la población general. Sin embargo, aún a pesar de este aumento de su incidencia, no se ha demostrado que presente un peor pronóstico comparado con la población general. Actualmente se recomienda el mismo tratamiento que en la población general.

NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES

El cáncer colorrectal puede presentarse de forma más precoz y tener un curso clínico más agresivo que en la población general. Aunque no se ha demostrado un aumento de la incidencia de cáncer colorrectal entre pacientes con infección VIH, en un estudio se observó un aumento de la prevalencia de cualquier adenoma de colon frente a la población general (26 vs. 13%). Igualmente en este estudio se observa que los adenomas con histología con displasia de alto grado, o vellosos o de mayor tamaño (> 10 mm) eran más frecuentes entre los pacientes con infección VIH. Estos datos denotan la importancia que tiene el cribado del cáncer colorrectal en esta población (65).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA CONJUNTIVA

Es un tumor poco frecuente de etiología multifactorial, cuyos principales factores de riesgo son la exposición a la luz ultravioleta y la infección VIH. Es más frecuente en África debido a una mayor exposición a la luz solar. Su tratamiento consiste en la extirpación completa del globo ocular.

CÁNCER DE MAMA

No se ha descrito en la literatura científica un aumento de la incidencia de este tumor en mujeres con infección VIH. Sin embargo, una vez que éste aparece presenta una evolución más agresiva con una menor supervivencia comparado con mujeres sin infección VIH.

NEOPLASIA DE VULVA

Su principal factor de riesgo es la infección por el papilomavirus, y su pico de incidencia se sitúa por encima de los 60 años de edad. Todavía no existen datos de esta neoplasia en mujeres con infección VIH, aunque ya se han descrito algunos casos en pacientes infectadas menores de 45 años. Actualmente se desconoce el papel de la inmunosupresión y el impacto del TARGA en esta neoplasia.

CÁNCER DE PIEL

La incidencia de carcinoma de células basales está aumentada en los pacientes con infección VIH, constituyendo la segunda neoplasia de piel después del sarcoma de Kaposi. El carcinoma de células escamosas y el melanoma puede presentar una incidencia aumentada en pacientes con infección VIH. Al igual que en pacientes sin infección VIH, el principal factor de riesgo para estas neoplasias es la excesiva exposición solar.

CORRESPONDENCIA:

V. J. Moreno Cuerda
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Móstoles
Río Júcar, s/n
28935 Móstoles (Madrid)
e-mail: vjmorenocuerda@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Center for Diseases Control. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual men in New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 25: 305-8.
- Center for Diseases Control. 1993 revised classification system for HIV infection and explained surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 41(RR-17): 1-19.
- Grulich AE, Li Y, McDonald AM, Correl PK, Law MG, Kaldor JM. Decreased rates of Kaposi's sarcoma and no Hodgkin lymphoma in the era of potent combination of antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 30: 629-33.

4. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123: 187-94.
5. Cannon MJ, Laney AS, Pellet PE. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Disease* 2003; 37: 82-7.
6. Dolcetti R, Boiocchi M, Ghoghini A, et al. Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1276-87.
7. Carbone A, Ghoghini A, Laroca LM, et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood* 1999; 93: 2319-26.
8. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, et al. Type specific persistence of human papillomavirus DNA virus before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1633-8.
9. Mork J, Lie AK, Glatte E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-31.
10. Knowles DM. Molecular pathology of acquired immunodeficiency related non Hodgkin's lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 67-82.
11. Shafer A, Friedman W, Mielke M. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 593-9.
12. Zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186: 131-56.
13. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trend in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1204-10.
14. Ellerbrock T, Chiasson H, Bush T, Sun X, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283: 1031-7.
15. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3447-53.
16. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 2008; 22: 489-96.
17. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20: 1645-54.
18. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
19. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M on behalf of the Swiss HIV Cohort Study. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 425-32.
20. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Jaffe HW. Incidence and trends in Kaposi's sarcoma in the era of effective antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 270-4.
21. Lebbé C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Verola O, Morel P, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: F45-F49.
22. Dezube BJ. The role of human immunodeficiency virus-1 in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma: the importance of an anti-inflammatory and angiogenic milieu. *Semin Oncol* 2000; 27: 420-3.
23. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccharini S, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 2002; 8: 225-32.
24. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 948-54.
25. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1027-38.
26. Podzamczar D, Miralles P, La Calle MD M, Zarco C, Berenguer J, López Aldeguer J, et al. Recommendations of GESIDA/Spanish National Plan of AIDS on diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma and cervical cancer in HIV-infected patients. *Med Clin Barc* 2002; 118: 788-95.
27. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of IADS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833-8.
28. Center for Diseases Control. Revision of the CDC surveillance definition for acquire immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36: 1S.
29. Del Maso L, Frandeschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and others haemophopoeitic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncology* 2003; 4: 110-9.
30. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
31. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozembaum W, Pialoux G, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 2339-44.
32. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz Mediavilla J, Díez Martín J. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin Barc* 2008; 130: 300-11.
33. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Rubio R, Mahillo B, Tellez MJ, et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor related factors. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2007; 44: 167-73.
34. Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 665-87.
35. Gates AE, Kaplan LD. AIDS malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncology* 2002; 16: 657-65.
36. Soler M, Sanjose S, Ribera JM, Dal Maso L, Casabona J. Epidemiology of AIDS-associated malignancies. *AIDS Rev* 2001; 3: 44-51.
37. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engelson EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108: 3786-91.
38. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 4283-97.
39. Spina M, Sandri S, Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV infected individuals. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 522-6.
40. Rubio R. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. Cooperative Group of Malignancies Associated with HIV Infection of Madrid. *Cancer* 1994; 73: 2400-27.
41. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 191-7.
42. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 422-8.
43. De Sanjosé S, Valls I, Cañadas MD, Lloveras B, Quintana MJ, Shah K, et al. Infección por virus del papiloma humano y de la inmunodeficiencia humana como factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino en mujeres reclusas. *Med Clin Barc* 2000; 115: 855-9.
44. Soncini E, Condemi V. Intraepithelial cervical carcinoma and HIV. Prevalence, risk factors and prevention strategies. *Minerva Ginecol* 2003; 55: 51-5.

45. Wright TC, Ellerbrock T, Chiasson M, Van Devanter N, Sun X. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study*. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 591-7.
46. Relliham MA, Dooley DP, Burke TW, Berkland ME, Longfield RM. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 435-8.
47. Palefsky JM, Shiboski S, Moss A. Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 599-606.
48. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Virologic, immunologic and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 314-9.
49. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. High incidence of anal high grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12: 495-503.
50. Piketty C, Darragh TM, Heard I, et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 96-9.
51. Dalin JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 973-7.
52. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with HIV infection and AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500-10.
53. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 997-1010.
54. Chang GJ, Berry JM, Jay N, et al. Surgical treatment of high grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 453-8.
55. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high grade anal dysplasia in HIV infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 56-61.
56. Cleator S, Fife K, Nelson M, et al. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. *Eur J Cancer* 2000; 36: 754-8.
57. Hoffman R, Welton ML, Klenecke R, et al. The significance of pre-treatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV positive patients with anal cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 127-31.
58. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, Gravitt PE, Viscidi R, Garrett ES, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004; 189(4): 686-98.
59. Gillison ML. Human papillomavirus associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical and molecular entity. *Semin Oncol* 2004; 31: 744-54.
59. Kira GD, Merlo C, O'Dirscoll P, et al. HIV infection in association with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 103-10.
60. Powels T, Thirwell C, Newson-Davies T, Nelson M, Shah P, Cox S, et al. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer* 2003; 89: 457-9.
61. Brock MV, Hooker CM, Engels CA, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 47-55.
62. González García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Díaz S, García P, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 340-8.
63. García Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 179-83.
64. Lyter DW, Bryant J, Thackeray R, Rinaldo CR, Kingsley LA. Incidence of human immunodeficiency virus-related and non-related malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2540-46.
65. Bini EJ, Park J, Francoise F. Use of flexible sigmoidoscopy to screen for colorectal cancer in HIV-infected patients 50 years of age and older. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1626-31.

Neoplasias linfoides en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

P. MIRALLES, J. BERENGUER

Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH (4100). Hospital Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Los linfomas no Hodgkin sistémicos agresivos y el linfoma primario del sistema nervioso central están incluidos en la lista de enfermedades definitorias de sida desde 1985. El linfoma de Hodgkin no está incluido en la lista a pesar de que distintos estudios epidemiológicos han observado que su incidencia es muy superior entre la población infectada por el VIH que entre la población general. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad ha tenido como consecuencia una disminución en la incidencia de estas neoplasias y también una mejor respuesta al tratamiento quimioterápico, hasta el punto de que el pronóstico de estas graves enfermedades ha dejado de estar condicionado por el VIH y depende exclusivamente de factores relacionados con el tumor. En este artículo se revisan aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de las diferentes neoplasias linfoides que ocurren en este grupo de población.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento antirretroviral de gran actividad. Linfoma asociado a VIH. Infección por VIH. Linfoma de Hodgkin. Linfoma primario del sistema nervioso central.

ABSTRACT

Systemic non-Hodgkin's lymphoma was included in the list of AIDS-defining diseases in 1985. However, Hodgkin's lymphoma is not included in the list despite the fact that the estimated risk of developing this tumor is significantly higher among HIV infected patients than in the general population. The introduction of highly active antiretroviral therapy was associated not only with a decline of the incidence of these malignancies but also with an improved therapeutic response. Currently, the response of these tumors to chemotherapy in patients receiving HAART depends exclusively on tumor-related factors and not on HIV-related factors. In this article we review the epidemiology, diagnosis and treatment of the different lymphoid neoplasm that occur in this population group.

KEY WORDS: *Highly active antiretroviral therapy. HIV-associated lymphoma. HIV infection. Hodgkin lymphoma. Primary central nervous system lymphoma.*

INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos constituyen una de las complicaciones más importantes de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1). Algunos de ellos como el sarcoma de Kaposi (SK), el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), el linfoma no hodgkiniano sistémico (LNH) y el carcinoma de cuello uterino son enfermedades diagnósticas de sida. El linfoma de Hodgkin (LH) no ha sido incluido en esta categoría pese a que su incidencia entre personas infectadas por el VIH es 11 veces superior a la observada

entre la población general. Antes de la existencia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), los LNH constituían el 3-5% de las enfermedades definitorias de sida y eran causantes del 12-16% de las muertes en estos pacientes. Su aparición está muy ligada al grado de inmunodepresión especialmente en el caso de los LPSNC y en linfoma B de células grandes (LBDCG) pero no así con el LNH-Burkitt que suele presentarse en pacientes sin diagnóstico previo de sida y con un sistema inmunológico relativamente preservado.

La introducción del TARGA en 1996, cambió radicalmente la historia natural de la infección por VIH y

redujo de forma drástica la incidencia de tumores como el LPSNC y el SK. El efecto del TARGA sobre la incidencia de LNH sistémicos ha tardado más tiempo en detectarse, y no se ha producido claramente en el caso de los LH. Durante los primeros años del TARGA, no se observó una disminución de la incidencia de estos tumores pero posteriores estudios llevados a cabo en diferentes cohortes como la *International Collaboration on HIV and Cancer* y la cohorte *EuroSIDA* han documentado una disminución en la incidencia de LNH sistémicos tras la introducción de TARGA (2,3). Recientemente la cohorte Suiza publica un descenso en la incidencia de LNH de 3,6/1.000 pacientes-año en 1993-1995 y a 1,8 en 2002-2006. Este descenso fue claramente más acusado en los LPSNC que en los LNH sistémicos (4). La mejoría de la inmunidad lograda por el TARGA ha sido el factor determinante para la disminución de la incidencia (5).

La información disponible hasta el momento muestra que el adecuado control de la infección por VIH con TARGA ha mejorado el pronóstico de los LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH (6-8). El efecto beneficioso del TARGA sobre la incidencia de linfomas permanece después de 10 años de iniciado (5).

En esta revisión se analizan los principales datos diagnósticos y terapéuticos de los linfomas asociados a VIH.

LINFOMAS NO HODGKINIANOS SISTÉMICOS

Los LNH sistémicos agresivos están incluidos en la lista de enfermedades definitivas de sida desde 1985. Estos linfomas son fundamentalmente de estirpe B: en particular LBDCG (73%) existiendo variedades histológicas como el linfoma plasmablastico muy ligadas a la infección por el VIH. Son menos frecuentes LNH de Burkitt o Burkitt-like (LB) (19%) (6) según la clasificación de la OMS (9). En los últimos años se ha descrito el linfoma primario de cavidades que se caracteriza por afectar a serosas respetando a los ganglios linfáticos. Suponen menos del 5% de los LNH asociados infección por VIH, pero han provocado mucho interés en los investigadores porque tienen un patrón histológico peculiar intermedio entre inmunoblástico y anaplásico, afectan casi en exclusiva a varones homosexuales y por su clara relación patogénica con el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8) y el virus de Epstein-Barr (EBV). El manejo clínico de este tumor es similar al LBDCG.

CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

El LNH sistémico se presenta con más frecuencia en varones jóvenes, con una mediana de linfocitos CD4+ en general inferior a 200 células/mm³. En dos tercios de los casos el LNH es la enfermedad indicativa de sida. Es frecuente la presencia de estadios avanzados de la clasificación de Ann Arbor, síntomas B y afectación extraganglionar. En cerca de un tercio de los casos de LNH

existe invasión de la médula ósea en el momento del diagnóstico. La afectación del SNC no es rara, tanto en el momento del diagnóstico como durante la evolución posterior. La afección leptomeníngea es la forma predominante en los estadios iniciales y puede cursar de manera asintomática; se da con mayor frecuencia cuando existe invasión de médula ósea o de la esfera ORL. La afección del parénquima cerebral en forma de masas es más frecuente en el contexto de un linfoma progresivo y resistente al tratamiento.

El diagnóstico inicial de los LNH requiere biopsia de tejido y confirmación histológica. Tras el diagnóstico debe procederse a la estadificación del tumor según la clasificación de Ann Arbor. En la actualidad se recomienda efectuar tomografía de emisión de positrones (PET) siempre que sea posible, ya que es una exploración que tiene una eficacia diagnóstica superior a las técnicas de imagen convencionales en el estudio de extensión (10).

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) (11) ha demostrado su utilidad como indicador pronóstico también en pacientes con LNH e infección por VIH (12,13). En un estudio reciente de GESIDA y de PETHEMA se ha podido comprobar que la evolución de los LNH en la era del TARGA depende, exclusivamente, de factores dependientes del tumor y no de la infección por el VIH (6). Según este trabajo, la posibilidad de conseguir respuesta completa (RC) con tratamiento quimioterápico se relaciona de manera independiente con el subtipo histológico y con el IPI (6) (Tablas I y II).

Recientemente mediante técnicas que estudian el perfil transcripcional y genómico, se puede definir de forma más precisa el LB y diferenciarlo del LBDCG. Existe un porcentaje (17%) de LBDCG que podrían ser clasificados mediante estos procedimientos como LB, con las repercusiones terapéuticas que ello conlleva (14,15).

TRATAMIENTO DEL LINFOMA SISTÉMICO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIH

En general el tratamiento de los LNH asociados a VIH será similar al general de los LNH pero con una serie de peculiaridades condicionadas por la infección por el VIH.

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

En pacientes sin infección por el VIH, el LBDCG es una enfermedad potencialmente curable con diferentes pautas de quimioterapia aunque no existen pruebas de que ninguna sea mejor que ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP) (16); actualmente con pautas tipo CHOP se obtiene RC en el 60-80% de los pacientes en estadio II-IV y se cura aproximadamente el 40%.

Antes de la era del TARGA, los pacientes infectados por el VIH con LNH sistémico que recibían quimioterapia estándar lograban RC en el 50% de los

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LNH Y TARGA. ESTUDIO GESIDA-PETHEMA (6)	
Características de los pacientes, VIH y LNH	N = 210 pacientes
Edad (mediana, RIQ)	39 (36-45)
Sexo masculino	159 (75,7)
VIH adquirido poor ADVP	113 (53,8)
SIDA previo al diagnóstico de LNH	78 (37,1)
CD4 al diagnóstico de LNH (mediana, RIQ)	160 (72-263)
Tipo de TARGA (%)	
Basado en IP	158 (75,2)
Basado en ITINN	36 (17,1)
Basado en IP más ITINN	13 (6,2)
Triple ITIAN	3 (1,4)
TARGA durante la quimioterapia (%)	
160 (76,2)	
Profilaxis PCP	
Sí	182 (86,7)
No	28 (13,3)
Histología LNH, n (%)	
LBDCG	153 (72,9)
LB	40 (19,0)
LT	8 (3,8)
Estadio Ann Arbor, n (%)	
I	51 (24,3)
II	25 (11,9)
III	23 (11,0)
IV	108 (51,4)
IPI puntuación, n (%)	
0/1	79 (36,7)
2	47 (22,4)
3	47 (22,4)
4/5	37 (17,6)

RIQ: rango intercuartil; ADVP: uso de drogas intravenosas; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; IP: inhibidor de proteasa; ITINN: inhibidor no-nucleosídico de transcriptasa inversa, ITIAN: inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa; PCP: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*; LB: linfoma de Burkitt; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; IPI: Índice Pronóstico Internacional; LNH, linfoma no Hodgkin; LT; linfoma de células T.

casos y tenían unas medianas de supervivencias de 5 a 7 meses. Estos malos resultados se debían a factores dependientes del tumor y a factores dependientes del enfermo, como la propia infección por el VIH que tenía un curso invariablemente mortal en la mayoría de los casos, el empeoramiento inmunitario inducido por la quimioterapia y la deficiente hemopoiesis característica de los pacientes con infección por VIH en estadios avanzados y sin control virológico.

El control adecuado de la infección por VIH con TARGA ha tenido un efecto muy favorable en el pronóstico de los LNH sistémicos en este grupo de población, pues ha reducido la morbimortalidad por el propio

TABLA II

FACTORES ASOCIADOS DE MANERA INDEPENDIENTE CON RC *ESTUDIO GESIDA Y PETHEMA (6)		
Variable	OR de no conseguir RC	IC 95%
Subtipo histológico LB y LT	2,9	(1,3-6,6)
Puntuación IPI		
0-1	1	
2	3,8	(1,5-10,1)
3	5,8	(2,2-14,7)
4-5	15,8	(5,3-47,6)
<i>Factores asociados de manera independiente con supervivencia global*</i>		
Variable	OR de muerte	IC 95%
Puntuación IPI		
0-1	1	Referencia
2	1,5	(0,8-2,7)
3	4,4	(2,4-8,0)
4-5	3,4	(1,8-6,5)
No RC	17,7	(9,8-31,9)
Subtipo histológico LB, LT	1,8	(1,2-2,9)

*Análisis por intención de tratar. 184 pacientes que recibieron al menos 1 ciclo de quimioterapia y tuvieron un seguimiento que permitiera verificar su respuesta.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LB: linfoma Burkitt y Burkitt-like; LT linfoma de células T; IPI: Índice Pronóstico Internacional.

VIH y ha mejorado la situación general de los pacientes haciendo posible el tratamiento quimioterápico a dosis plenas. En el estudio colaborativo de GESIDA y PETHEMA mencionado con anterioridad que incluyó a 184 pacientes con LNH y TARGA que recibieron al menos un ciclo de quimioterapia, se logró RC en el 64,7% de los pacientes y la mediana de supervivencia fue de 52 meses con una supervivencia a los 5 años del 46% (6). Se evidenció que el IPI debe usarse como factor pronóstico para los LNH asociados al VIH igual que se utiliza en los LNH de los pacientes no infectados por el VIH, al igual que el tipo histológico. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de explorar tratamientos más efectivos para estos grupos de pacientes (6,17,18). En este sentido la inmunoterapia con rituximab y el trasplante de progenitores hemopoyéticos están demostrando su utilidad en pacientes con linfomas asociados a infección por el VIH.

Quimioterapia

El régimen de elección es CHOP (16) aunque también pueden utilizarse otros regímenes que contengan antraciclínicos, como etopósido, adriamicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona como el EPOCH (19). Es muy importante administrar las dosis adecuadas de citostáticos y ajustarse a los intervalos, dado que las

reducciones en la intensidad de dosis de los fármacos, en particular adriamicina y ciclofosfamida, disminuyen el porcentaje de RC y de curaciones (20).

En estadios IA puede contemplarse el tratamiento combinado de quimioterapia (3-4 ciclos) y radioterapia sobre campo afecto, lo que constituye una opción terapéutica claramente establecida en individuos inmunocompetentes (21).

Inmunoterapia asociada a quimioterapia

El rituximab es un anticuerpo IgG1k anti-CD20 quimérico con la porción Fab de origen murino y la porción Fc de origen humano. Este anticuerpo se utiliza en combinación con quimioterapia para el tratamiento de los LBDCG, dado que cerca del 90% expresan el antígeno CD20.

En pacientes sin infección por VIH mayores de 60 años con LBDCG, se demostró la superioridad de CHOP con rituximab (CHOP-R) frente a CHOP, sin toxicidad añadida (22). Este hecho también se demostró en pacientes menores de 60 años. En la actualidad el CHOP-R cada 21 días (CHOP-R 21) se considera el régimen de elección para el tratamiento del LBDCG (23).

En 2004 el grupo alemán de linfomas publicó 2 trabajos sobre el tratamiento de pacientes con LDCGB sin infección por el VIH con CHOP cada 14 días (CHOP-14) con factores de crecimiento, con buenos resultados (24,25).

En los pacientes con LBDCG e infección por el VIH no existen pruebas tan claras que apoyen el uso de CHOP-R. Varios estudios en fase II han demostrado buenos resultados con la combinación de quimioterapia y rituximab (26). En el único ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó CHOP frente a CHOP-R, no se observaron diferencias significativas en los porcentajes de RC en ambos grupos, si bien la tasa de progresión del linfoma fue significativamente mayor en el brazo de CHOP (19 vs. 7%, $p < 0,01$). Hay que destacar que en este trabajo la frecuencia de infecciones fue significativamente mayor en el grupo CHOP-R que en el grupo CHOP (14 frente a 2%), y que dichas infecciones fueron particularmente frecuentes en los pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ menores de 50/mm³. También hay que destacar que en este ensayo clínico, los pacientes del grupo CHOP-R recibieron no solo las 6 dosis de rituximab correspondientes a cada ciclo de quimioterapia sino 1 dosis de rituximab mensual durante al menos 3 meses más. Algunas de las complicaciones infecciosas graves se produjeron en esa fase del estudio (27). En pacientes con LNH y VIH no hay todavía experiencia de tratamiento con pautas CHOP-14, por lo que de momento no se recomienda utilizarla fuera del contexto de ensayos clínicos.

LINFOMA DE BURKITT

El LB corresponde al 20% de los LNH en el paciente con infección por el VIH. Frecuentemente se diagnostica en estadios III o IV. Suele presentarse en pacientes sin diagnóstico previo de sida y con un sistema inmunológico relativamente preservado. Pese a ello, la respues-

ta del LB al tratamiento con las pautas empleadas para el LBDCG es peor. También en la población general las pautas estándar para los LNH agresivos han tenido resultados muy pobres en el LB. La respuesta terapéutica frente a este tumor ha mejorado con el empleo de regímenes que incluyen citostáticos sin resistencias cruzada, con buena penetración en el SNC así como profilaxis intratecal. De hecho, en pacientes con LB sin infección por VIH, se han logrado RC del 90% y supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior a los 2 años en el 50-70 % utilizando ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato (CODOX-M) alternando con ifosfamida, etopósido y citarabina (IVAC) (28-29). También se han obtenido buenos resultados terapéuticos en LB con ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD) (30) y otros regímenes similares. Además, algunos estudios recientes sugieren que la adición de rituximab puede mejorar la eficacia de estos regímenes sin incremento de la toxicidad (31).

No hay estudios bien diseñados de tratamiento para LB en pacientes con sida. Sin embargo estos pacientes, en la actualidad, pueden beneficiarse de estas pautas de tratamiento intensivas ya que la evolución del linfoma parece claramente relacionada con factores dependientes del tumor y no del VIH. Recientemente algunos estudios han explorado la eficacia y la seguridad de regímenes quimioterápicos intensivos para el tratamiento del LB en pacientes con sida. Cortes y cols. (32) con Hyper-CVAD a 13 pacientes con LB y VIH, 9 de los cuales recibían TAR-GA. Se logró RC en el 92%, aunque la mediana de supervivencia fue sólo de 12 meses. La toxicidad fue similar a la publicada en pacientes con LB sin VIH tratados con el mismo régimen. En otro estudio, se comparó la evolución de dos grupos de pacientes con LB tratados con CODOX-M/IVAC: 14 con VIH y 24 sin él. La toxicidad medular y las complicaciones infecciosas fueron similares en los pacientes con y sin VIH. En ambos grupos la SLE fue mejor que la de controles históricos con LB tratados con otras pautas (33). En un tercer estudio español se analizó la respuesta terapéutica al régimen PETHEMA-LAL3/97 en 53 adultos con LB de los que 14 estaban infectados por VIH. En este estudio no se observaron diferencias en la RC ni en la SG entre pacientes con y sin VIH (34). Recientemente un grupo español ha comunicado buenos resultados con quimioterapia intensiva para LB y rituximab en un grupo de pacientes con VIH a pesar de una mayor incidencia de mucositis e infecciones que el grupo de pacientes con LB sin VIH con el que se comparó las tasas de RC y SG fueron similares en ambos grupos de pacientes (35).

Estas pautas intensivas deben ser utilizadas por equipos con experiencia, pues conllevan una mortalidad por toxicidad del 7-10%.

PROFILAXIS DEL SNC Y TRATAMIENTO DE LA MENINGIOSIS LINFOMATOSA

Esta entidad merece un comentario específico, ya que existe afección del SNC en el momento del diag-

nóstico de LNH en 7-10% de los pacientes. No existen estudios que hayan evaluado la eficacia y seguridad de este procedimiento en pacientes con LNH asociados a infección por VIH. La frecuencia de afectación primaria del SNC parece haber disminuido significativamente en la era TARGA. En la actualidad cuando se asocia TARGA al tratamiento del LNH podría restringirse la profilaxis a pacientes de "alto riesgo" como son los que padecen LB, o los que tienen invasión de médula ósea, senos paranasales, espacio epidural o testículo (20,36,37). Existen diversas pautas de profilaxis, una de las más consolidadas es la administración intratecal de metotrexato arabinósido de citosina e hidrocortisona.

Para el tratamiento de la meningitis linfomatosa puede emplearse esta misma pauta cada 3 o 4 días hasta la desaparición de las células tumorales en el LCR y posteriormente 2 dosis más, administrando como mínimo 5 dosis.

En la actualidad existe un preparado de arabinósido de citosina en forma liposómica depot que puede administrarse de manera semanal o quincenal, lo que resulta muy atractivo dado que evitaría las punciones lumbares repetidas y en algunos casos la colocación de reservorios tipo Ommaya. En un ensayo clínico abierto, 28 pacientes con LNH y meningitis linfomatosa confirmada por citología (algunos infectados por VIH) fueron aleatorizados a recibir tratamiento intratecal con citarabina libre o citarabina liposomal. En dicho estudio se observó eficacia y mejor calidad de vida en el grupo tratado con citarabina liposómica (38). También se ha publicado una pequeña serie de casos que muestra buenos resultados con citarabina liposómica para el tratamiento de meningitis linfomatosa en pacientes con VIH (39). No obstante, recientemente se ha comunicado la posible toxicidad neurológica cuando la citarabina liposomal por vía intratecal se administra concomitantemente con dosis altas de metotrexato y citarabina sistémicas (40).

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias (CSF) para acortar la duración de la neutropenia post-quimioterapia, contrarrestar la mala tolerancia a los citostáticos y poder utilizar dosis completas e intervalos adecuados de quimioterapia. En pacientes con infección VIH se ha utilizado filgrastim a dosis de 5 µg/kg, la duración depende del paciente y de la pauta de quimioterapia empleada. En las pautas más intensivas como las utilizadas para LB su uso viene asociado a la pauta de tratamiento. En otras pautas terapéuticas el uso de GCSF se adaptará a las mismas.

El pegfilgrastim es un conjugado de filgrastim con una molécula de polietilenglicol, unión que reduce el aclaramiento renal de la proteína y prolonga su presencia en la sangre. El pegfilgrastim se utilizaría cuando, por la intensidad de la quimioterapia o las características del paciente, se prevea que se van a necesitar dosis prolongadas de filgrastim. En cualquier caso existen unas recomendaciones generales para el uso de factores de estimulantes de granulocitos (41).

PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

Tras la administración de quimioterapia desciende la cifra total de linfocitos T CD4+ en un 30-50% con respecto a la basal, dependiendo de la intensidad del tratamiento y el momento en que se efectúa el recuento. Esta es la causa de que en estos enfermos el riesgo de padecer infecciones oportunistas asociadas al VIH sea mayor que pacientes sin LNH y en estadio similar. En principio, cabe decir que deben realizarse las profilaxis primarias o secundarias que estén indicadas en función de la cifra de linfocitos T CD4+ y la historia previa de infecciones oportunistas, aunque resulta aconsejable considerar que el grado de inmunodepresión de los pacientes es mayor que el que refleja la cifra de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico del tumor, monitorizar los linfocitos T CD4 a lo largo del tratamiento del linfoma y actuar en consecuencia (42). En la práctica se recomienda la utilización sistemática de profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*. En pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ inferior a 100/mm³ se debe vigilar la presencia de enfermedad por CMV mediante determinaciones periódicas de antigenemia CMV y fundoscopia. Se debe prestar especial atención la tuberculosis, dada la prevalencia elevada de esta enfermedad en España.

En nuestro medio la coinfección por VIH y virus de hepatitis B es de un 5-7%. Los pacientes coinfectados deben recibir, formando parte de su TARGA, lamivudina y tenofovir o la asociación de emtricitabina y tenofovir ya que estos fármacos han demostrado su actividad frente a ambos virus (43).

Un tema debatido desde hace décadas, pero con pocas respuestas claras hasta la fecha, ha sido la efectividad y seguridad de la profilaxis antibacteriana en los pacientes sometidos a quimioterapia con neutropenia de duración más o menos prolongada. Por el momento no es una práctica de uso generalizado, pero podría tenerse en cuenta en algunas situaciones concretas de mayor riesgo, especialmente si la neutropenia es prolongada, como ocurre con los tratamientos específicos para LB.

ADMINISTRACIÓN DE TARGA DURANTE EL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

La introducción del TARGA ha sido crucial para la evolución de los pacientes con LNH sistémico asociado a infección por el VIH. Varios estudios han analizado el efecto del TARGA sobre la respuesta a la quimioterapia. En todos ellos el TARGA se ha relacionado significativamente con una mayor RC y con una mayor SG (6,7,44). Por lo tanto, todos los pacientes con LNH e infección por el VIH deben recibir TARGA simultáneamente con la quimioterapia. En algunas ocasiones, la estrategia más conveniente sería no administrar TARGA con el primer ciclo de quimioterapia puesto que es un momento en donde resultan más frecuentes las complicaciones del tratamiento incluido el síndrome de lisis tumoral y comenzar o continuar el TARGA a partir del segundo ciclo de quimioterapia. Al diseñar la pauta de

combinación de antirretrovirales es muy importante considerar el perfil toxicológico de los fármacos. Conviene tener presente la mielotoxicidad del AZT, la neurotoxicidad del ddI, ddC y d4T y la potencial toxicidad renal del tenofovir o el indinavir. También es importante considerar las posibles interacciones farmacocinéticas entre citostáticos y antirretrovirales, pues tanto los inhibidores de la proteasa (sobre el todo el ritonavir) como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos se metabolizan en el hígado y actúan sobre el citocromo P450 y potencialmente podrían modificar el área bajo la curva de los citostáticos que se metabolizan en el hígado como los alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), las antraciclinas (doxorrubicina y daunorrubicina), la ciclofosfamida y el etopósido. La información disponible es muy escasa (45). Se ha descrito disminución del aclaramiento de ciclofosfamida sin traducción clínica en pacientes tratados con indinavir y posible potenciación de la mucositis por etopósido o adriamicina en pacientes tratados con saquinavir (46-48). El enfuvirtide (T20) es un nuevo antirretroviral inhibidor de la fusión; es un fármaco atractivo para formar parte del TARGA durante la quimioterapia por su escasa toxicidad sistémica y sus escasas interacciones farmacológicas pero tiene el inconveniente de su administración subcutánea y su elevado coste. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico nuevos fármacos, en general, utilizados cuando han fracasado otros tratamientos. Se desconoce su relación con los citostáticos utilizados como tratamiento para los LNH. (Tabla III).

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

Tras la introducción del TARGA el pronóstico de los pacientes infectados por VIH con LNH ha dejado de estar condicionado por la historia natural de la infección vírica y refleja cada vez más la historia natural del tumor. A pesar del tratamiento adecuado, siguen produciéndose recaídas y hay factores que se han identificado como marcadores de mal pronóstico con un tratamiento convencional. Son necesarios nuevos tratamientos especialmente para aquellos enfermos con infección por el VIH bien controlada. Una opción terapéutica para el rescate de estos pacientes es el trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH).

En los pacientes con LNH sistémicos en primera recaída y quimiosensibles, sin infección por el VIH, la administración de altas dosis de quimioterapia, con radioterapia o sin ella, seguida de un TPH autólogo (auto-TPH), se considera el tratamiento de elección para su rescate.

Recientemente, varios grupos nacionales e internacionales han publicado su experiencia en auto-TPH en pacientes con infección por el VIH (49-51). La experiencia acumulada indica que el auto-TPH en pacientes infectados por el VIH con LH o LNH que reciben TARGA es un procedimiento viable, seguro y efectivo, con el que no se ha observado mayor toxicidad inherente al procedimiento ni un sustancial aumento de las compli-

TABLA III
INTERACCIONES ENTRE CITOSTÁTICOS Y
ANTIRRETROVIRALES*

Ciclofosfamida

Posible interacción: D4T, 3TC, AZT, EFV, NVP, IDV, RTV, NFV, SQV, APV, LPV/r
No se dispone de información del resto de antirretrovirales

Doxorrubicina

No interacción clínicamente significativa: IDV, NFV, APV, NVP, EFV
Posible interacción: AZT, 3TC, RTV, SQV
Asociación no recomendada: ddC, D4T
No se dispone de información del resto de antirretrovirales

Vinblastina

Posible interacción: ddI, AZT, RTV
No se dispone de información del resto de antirretrovirales

Vincristina

Posible interacción: AZT, 3TC, ddI, D4T, NVP, EFV, IDV, RTV, NFV, SQV, APV, LPV/r
Asociación no recomendada: ddC
No se dispone de información del resto de los antirretrovirales

No se dispone de información de muchos antirretrovirales, en especial de: TDF, ATV, FOSAPV, T20 (aunque este último parece tener muy pocas interacciones). Tampoco existe información disponible de interacciones entre citostáticos y los más recientes fármacos antirretrovirales: darunavir, inhibidores de la integrasa o inhibidores de la entrada

*Interacciones de antirretrovirales y fármacos
<http://www.interaccionesshiv.com>

D4T: estavudina. 3TC: lamivudina. AZT: zidovudina. EFV: efavirenz. NVP: nevirapina. SQV: saquinavir. APV: amprenavir. LPV/r: lopinavir/ritonavir. IDV: indinavir. NFV: nelfinavir. ddC: zalcitabina. ddI: didanosina. RTV: ritonavir. TDF: tenofovir. ATV: atazanavir. FOSAPV: fosamprenavir. T20 enfuvirtide.

caciones infecciosas cuando se compara con el grupo de pacientes con linfoma sin infección por el VIH. Cabría por tanto, considerar el auto-TPH en este grupo de población para las mismas indicaciones que para la población general con este tipo de tumores.

En el año 2000, dentro de los grupos GELTAMO y GESIDA, se inició un programa de consolidación con auto-TPH para los linfomas asociados a sida en recaída quimiosensible o que presentaban características de mal pronóstico al diagnóstico. Se han comunicado los resultados de los primeros 22 pacientes y tras una mediana de seguimiento de 32 meses se ha observado una supervivencia global (SG) del 72% a los 28 meses y una SLE del 52% a los 37 meses, con una baja incidencia de infecciones o toxicidad y un buen control virológico del VIH (52). Este mismo grupo ha comparado reciente-

mente los resultados del auto-TPH en pacientes con linfomas sin VIH y con VIH y TARGA encontrando que el prendimiento, la toxicidad, las infecciones y la supervivencia fueron similares en ambos grupos (53).

El auto-TPH podría por tanto utilizarse como tratamiento de rescate en LNH y LH en recaída en condiciones de quimiosensibilidad, buen control de la infección por el VIH, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante. El alo-TPH como se comentó anteriormente, tiene una mortalidad elevada, por lo que su indicación quedaría limitada a aquellos pacientes con buen estado general, sin comorbilidades añadidas, en los que no se pueda llevar a cabo un auto-TPH por insuficiente movilización de progenitores hemopoyéticos y dispusiesen de un donante familiar HLA idéntico, todo ello preferentemente en el seno de un ensayo clínico.

TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

Existe poca información acerca de tratamientos de segunda línea en los pacientes infectados por el VIH. Conviene diferenciar el tratamiento del LNH en recaída del tratamiento del LNH resistente.

LINFOMA SISTÉMICO EN RECAÍDA

Aunque la respuesta del linfoma al tratamiento es mejor cuando se utiliza TARGA. Las recaídas del LNH sistémico en los pacientes infectados por el VIH constituyen un problema relativamente frecuente. En la era del TARGA, se documentó recaída en el 16% de los pacientes que lograron RC. La recaída ocurrió una mediana de 10 meses tras la RC con un rango intercuartílico de 2 a 16 meses (6). Actualmente no se conoce ninguna pauta que resulte eficaz para los LNH en recaída. De los datos publicados se puede concluir que algunos pacientes en primera recaída logran una segunda RC tras un tratamiento de segunda línea. A la hora de elegir un tratamiento de segunda línea se deben valorar tres aspectos: la calidad de vida del paciente (estado general y enfermedades asociadas), los tratamientos previos y la reserva medular. En pacientes con buen estado general y con la infección por VIH bajo control y que han recibido previamente CHOP o similar se puede considerar el tratamiento con etopósido, cisplatino, metilprednisolona y citarabina (ESHAP) (54). Los resultados en cualquier caso son mediocres, con tasas de RC inferiores al 30% y supervivencia a medio plazo muy corta. En aquellos en los que se logra la RC del LNH tras quimioterapia de segunda línea, se puede plantear la consolidación con auto-TPH. En pacientes con mal estado general cabe administrar quimioterapia paliativa con protocolos con perfil de toxicidad aceptable.

LINFOMAS SISTÉMICOS RESISTENTES

Hasta la fecha se han publicado pocos estudios de tratamiento de LNH resistentes asociados a la infección por el VIH. En general el pronóstico es muy malo y se

debe optar por no tratar, por administrar quimioterapia paliativa o por explorar tratamientos experimentales.

Una visión general del tratamiento de los LNH sistémicos asociados a infección por el VIH se detalla en la tabla IV.

TABLA IV

VISIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO DE LOS LNH ASOCIADOS A INFECCIÓN POR EL VIH

Tratamiento de soporte en todos los casos

Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (1^{er} ciclo)

TARGA

Profilaxis meníngea en pacientes *de alto riesgo*

Profilaxis de infecciones oportunistas

Uso de G-CSF

Quimioterapia (y radioterapia)

Linfoma B difuso de célula grande

Estadio IA y IIA: CHOP-rituximab (3 ciclos) + RT campo afecto

Otros estadios: CHOP-rituximab (6 ciclos)

Linfoma de Burkitt

CODOX-M/IVAC (2 ciclos de cada) o pautas similares (HyperCVAD o PETHEMA). Podría asociarse estas pautas rituximab.

Evolución

Si se logra remisión completa: seguimiento

En caso de recaída: QT de 2^a línea

Tumor quimiosensible, buen estado general e infección por el VIH controlada: valorar auto-TPH

Tumor quimiorresistente: tratamiento paliativo

LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

El LH no se ha incluido hasta la fecha como enfermedad definitoria de sida pese a que distintos estudios epidemiológicos han observado que su incidencia, ajustada por sexo y edad, es de 8 a 11 veces superior entre la población infectada por el VIH que entre la población general. Todavía no se ha confirmado un claro descenso en la incidencia de LH a tenor del resultados del análisis de varias cohortes en la era del TARGA (1,2).

CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Las series comunicadas de pacientes con LH asociado a VIH publicadas en Europa meridional y EE. UU., han permitido definir unas características clínicas y biológicas propias en este grupo de población. Existe predominio en el sexo masculino (7,55,56), resulta más frecuente en usuarios de drogas por vía parenteral; y suele manifestarse en estadios avanzados (III-IV), con síntomas B y con frecuente afección extraganglionar. Existe invasión de la médula ósea en aproximadamente la mitad de los casos. Es frecuente la afección del hígado y

del bazo. Es raro que exista afección voluminosa del mediastino y resulta excepcional la invasión del SNC. La mediana de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico varía entre 100 y 300 x 10⁶/l; y entre el 20 y el 30% de los pacientes han sido diagnosticados de sida con anterioridad (7,55,56).

El diagnóstico de LH debe de ser histológico, según la clasificación de la OMS (9). La histología del LH tiene algunas peculiaridades en los pacientes infectados por el VIH: en primer lugar, existe un predominio de las variedades histológicas desfavorables como celularidad mixta y depleción linfocitaria, al contrario de lo que ocurre en la población general, en donde resultan más frecuentes los subtipos de predominio linfocitario y esclerosis nodular. En segundo lugar, se detecta en casi todos los casos genoma del virus Epstein-Barr (57).

Hasta la introducción del TARGA el pronóstico de los pacientes infectados por VIH con LH era muy malo debido a los mismos factores mencionados en el apartado del LNH: mala reserva medular e inmunodepresión de base que dificultan la administración de quimioterapia y condicionan la aparición de enfermedades oportunistas. Los datos procedentes de estudios en los que se ha utilizado quimioterapia y TARGA para el tratamiento de estos pacientes muestran que el pronóstico ha mejorado claramente y se aproxima cada vez a lo descrito en pacientes sin infección por VIH (7,8,56). En pacientes no infectados por el VIH se han desarrollado índices pronósticos para enfermedad localizada (estadios I y II) y para enfermedad avanzada (estadios III y IV) (58). Este último índice incluye 7 factores, cada uno de los cuales reduce la probabilidad de control de la enfermedad a cinco años en un 7-8% (edad ≥ 45 años, sexo masculino, estadio IV, albúmina < 4 g/dl, hemoglobina < 10,5 g /dl, leucocitos ≥ 15 x 10⁹/l o bien linfocitos < 600/mm³). Este índice pronóstico podría ser de utilidad en el LH asociado a VIH.

En un estudio colaborativo de GESIDA y PETHEMA comunicado recientemente con 104 pacientes con infección por el VIH y LH, 83 de los cuales recibieron TARGA se encontró que las variables asociadas de manera independiente a la remisión completa fueron la cifra basal de linfocitos T CD4+ mayor de 100/μL, el empleo de TARGA y el tratamiento adecuado al estadio del LH. La única variable asociada de manera independiente a SG fue el conseguir RC (56) (Tabla V).

TABLA V

LINFOMA DE HODGKIN. FACTORES ASOCIADOS DE MANERA INDEPENDIENTE CON REMISIÓN COMPLETA* (56)

Variable	OR of RC	IC 95%
Tratamiento apropiado para el LH	5,8	1,4-24,1
TARGA	4,5	1,2-16,9
CD4 ≥ 100 ul	4,1	1,1-15,7

* Análisis por ITT de 98 pacientes con ≥ 1 ciclo de quimioterapia ± radioterapia (análisis por regresión logística).

TRATAMIENTO (Figura 1)

No se conoce cuál es el tratamiento óptimo del LH en pacientes infectados por el VIH. La mayoría de los trabajos publicados en la era pre-TARGA eran retrospectivos y mostraban unos resultados peores que en los pacientes inmunocompetentes, con porcentajes de remisión completa del 40 al 80% y medianas de supervivencia de 8 a 20 meses.

En la era del TARGA también es escasa la información sobre tratamiento de LH asociado a infección por el VIH. Merece la pena señalar que la pauta de quimioterapia más utilizada en la población general para el tratamiento del LH constituida por adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD) ha sido también utilizada en pacientes infectados por VIH. En la serie más amplia con 62 pacientes VIH con LH en estadios III o IV tratados de manera uniforme con ABVD y TARGA, la SLE y la SGI a los 5 años fueron 71% (47-95) y 76% (65-87), respectivamente (59). También se han comunicado los resultados de tres pequeños estudios prospectivos con empleo de regímenes diferentes a ABVD como Stanford V (60), BEACOPP (61) y BEVEP (62).

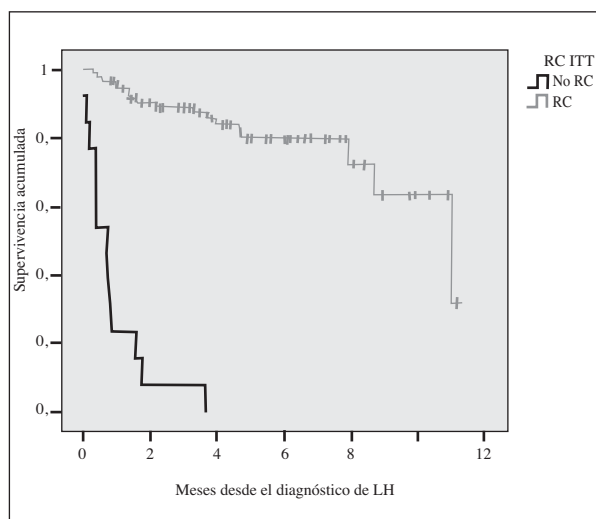


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier muestra la probabilidad de supervivencia global para pacientes que consiguen y pacientes que no consiguen la remisión completa del LH.

ENFERMEDAD AVANZADA

Aproximadamente el 90% de los pacientes con infección por el VIH con LH tienen enfermedad avanzada definida como estadios III y IV y/o la existencia de signos B. En estos casos se deberían utilizar las mismas pautas que se emplean en los enfermos inmunocompetentes. El régimen de elección es ABVD (6 a 8 ciclos) dado que no contiene glucocorticoides y tiene menor incidencia de segundas neoplasias y menor toxicidad gonadal. Es esencial garantizar una adecuada intensidad

de dosis de citostáticos, máxime cuando con frecuencia existe invasión de la médula ósea.

ENFERMEDAD INICIAL

Corresponde a los estadios IA y IIA sin enfermedad voluminosa, lo que ocurre en menos del 10% de los casos en estos pacientes. El tratamiento debería ser el mismo que en los pacientes inmunocompetentes: 3 o 4 ciclos de ABVD a dosis plenas seguidos de irradiación de campo (63,64), aunque la escasa frecuencia de pacientes con LH en estos estadios no permite disponer de datos sólidos basados en la evidencia

ENFERMEDAD VOLUMINOSA

Los pacientes con enfermedad voluminosa (masas ≥ 10 cm) o enfermedad mediastínica masiva, se podrían tratar con ABVD de 6 a 8 ciclos (como en la enfermedad avanzada) y radioterapia sobre campo afecto (65). Aunque de nuevo es una situación poco frecuente en los pacientes infectados por el VIH.

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

Antes del TARGA se documentaba recidiva tumoral en más del 30% de los pacientes que lograban RC. Sin embargo en la era TARGA recidivan el 8-10% de los pacientes que alcanzan la RC (56). El tratamiento en estos casos debe basarse en los mismos principios que en los individuos inmunocompetentes: administrar tratamiento quimioterápico de segunda línea, por ejemplo con ESHAP (66). Si existe respuesta del LH, buen control de la infección por el VIH y no hay enfermedades graves asociadas el paciente debe considerarse candidato a terapia de intensificación con auto-TPH (52).

TRATAMIENTO DEL LH RESISTENTE

No existe información acerca del tratamiento idóneo de los pacientes con LH e infectados por el VIH que no entran en RC tras quimioterapia de primera línea. En los individuos inmunocompetentes, las posibilidades de curación son mínimas si no se efectúa un auto-TPH. En pacientes con LH e infección por el VIH con buen estado general y TARGA se podría recomendar la misma actitud terapéutica.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Su uso está justificado para garantizar una adecuada intensidad de dosis de quimioterapia. Se debe usar preferentemente G-CSF por las razones anteriormente expuestas en el apartado de LNH.

PROFILAXIS DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

Su utilización sería similar a la de los LNH.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Tal y como se comentó anteriormente, diferentes estudios han mostrado claramente que con la administración conjunta de quimioterapia y TARGA se logran más remisiones completas y mejora la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH y LH (7,8,56). Con independencia de estas consideraciones, hay que tener siempre presente que existe poca información acerca de las interacciones entre los fármacos citostáticos y los antirretrovirales

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADO A SIDA

INTRODUCCIÓN

El LPSNC es un tumor limitado al eje craneoespinal sin afección sistémica. Su incidencia aumentó considerablemente con la epidemia del sida. Recientemente ha experimentado un impresionante descenso tras la introducción de TARGA. La mayoría de los LPSNC son LNH agresivos de fenotipo B. Hasta la fecha el pronóstico de estos tumores sin tratamiento ha sido pésimo, con supervivencia mediana de 1 a 3 meses sin tratamiento y de 3 a 18 meses con tratamiento específico (67).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LPSNC suele presentarse en pacientes, en general jóvenes, con una grave alteración inmunológica, con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a $50 \times 10^6/l$. En un tercio de los casos constituye la enfermedad definitiva de sida. Aproximadamente la mitad de los pacientes se presentan con síntomas encefalopáticos sin focalidad. En la mitad restante existen déficits focales, crisis convulsivas o síntomas derivados de la hipertensión intracraneal. La sintomatología cerebelosa es menos frecuente y las alteraciones medulares son excepcionales

DIAGNÓSTICO

No existe ningún signo o síntoma específico de LPSNC por lo que siempre hay que establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades de naturaleza infecciosa o tumoral, en especial con la toxoplasmosis cerebral. Cuando un paciente con infección por el VIH presenta sintomatología neurológica se debe realizar alguna técnica de neuroimagen junto con una determinación de linfocitos T CD4+ y una serología para *toxoplasma*.

TC craneal

Es la técnica más utilizada para el diagnóstico inicial, aunque su sensibilidad a veces es baja. Las imágenes del LPSNC en la TC pueden ser indistinguibles de las de la toxoplasmosis. En el primer caso, predominan las lesiones únicas y de mayor tamaño. Se trata por lo general de masas necróticas, ocasionalmente hemorrágicas, mal delimitadas, con bordes irregulares, variable efecto de masa, edema peritumoral y captación de contraste (el 50% de las veces en anillo). La localización de las lesiones dentro del SNC tampoco permite diferenciar el LPSNC de la toxoplasmosis cerebral. Sin embargo, la mayoría de las lesiones del LPSNC se localizan en estructuras supratentoriales, siendo característica la infiltración de estructuras cerebrales profundas como las regiones periventriculares, el tálamo, los ganglios basales y el cuerpo calloso (67).

RM craneal

La RM es más sensible que la TC para detectar lesiones pequeñas y permite definir mejor las lesiones localizadas en las leptomeninges o en el canal raquídeo. Sin embargo, los estudios con RM craneal no han demostrado mayor especificidad que la TC craneal para el diagnóstico definitivo de LPSNC. Otro método diagnóstico, poco difundido todavía, es la espectroscopía por RM (ERM), que permite comparar el espectro de la lesión con el del tejido sano, identificando picos de metabolitos bioquímicos característicos de determinadas enfermedades (68,69). Sin duda estas técnicas mejoraran el rendimiento diagnóstico de la RM.

SPECT y PET craneal

Las técnicas de medicina nuclear como la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) con Talio 201 y la PET obtienen una mayor especificidad para establecer un diagnóstico diferencial. La PET utiliza metabolitos como la 18 flúor-desoxiglucosa (FDG), que es captada por células con gran actividad metabólica y gran consumo de energía, como las células malignas, permitiendo así diferenciar procesos infecciosos de tumorales. La PET parece tener una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100% (70,71).

Análisis del LCR

El análisis del LCR puede ayudar al diagnóstico del LPSNC, por lo que debe realizarse siempre que no suponga un riesgo para el paciente. Cuando hay afectación periventricular o meníngea se pueden identificar células tumorales en el LCR. Mediante inmunocitometría, hibridación *in situ* o de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se pueden demostrar poblaciones de linfocitos monoclonales de naturaleza neoplásica y secuencias del genoma del VEB en el núcleo de dichas

células. Estas técnicas tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%. En algunos trabajos se ha observado una buena correlación diagnóstica entre la biopsia cerebral estereotáxica y la PCR para VEB en LCR (72).

Biopsia cerebral estereotáxica

La biopsia cerebral estereotáxica realizada por equipos experimentados es una técnica con alta tasa de diagnósticos histológicos definitivos (96%) y escasas complicaciones (73). Por ello es la técnica diagnóstica que debe realizarse siempre que sea posible.

Desde el punto de vista práctico

En pacientes con infección por el VIH y lesiones ocupantes de espacio (LOE) en la TC o la RM se debe realizar serología a *Toxoplasma* y determinación de linfocitos T CD4+. Se pueden plantear diferentes situaciones:

— *Si la lesión es única o la serología a toxoplasma es negativa podría realizarse un SPECT o una PET.* Si la situación del paciente y el tipo de lesión lo permiten, debe efectuarse una punción lumbar con estudio del citocentrifugado e inmunocitometría de LCR y una PCR para el VEB y *Toxoplasma*. En general, las técnicas isotópicas positivas deben acelerar la realización de la biopsia, aunque la suma de pruebas positivas orientativas de LPSNC (incluyendo la citología y/o la PCR) puede obviar la biopsia cerebral en algunos casos. Es importante tener en cuenta que mientras no se tenga la seguridad diagnóstica debe administrarse tratamiento empírico antitoxoplasma.

— *Cuando las lesiones son múltiples y la serología a toxoplasma es positiva se debe iniciar tratamiento empírico anti-toxoplasma durante dos semanas.* Si tras este periodo existe resolución o mejoría de los síntomas y se comprueba radiológicamente que ha disminuido el tamaño de las lesiones, se puede asumir el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. En caso contrario, se debe realizar cuanto antes una biopsia cerebral estereotáxica. Este proceder se sustenta, por un lado, en el hecho de que la toxoplasmosis es la lesión cerebral más frecuente en pacientes con sida y es curable en más del 75% de los casos y, por otro, en que el retraso en el diagnóstico del LPSNC puede influir de forma negativa en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia de estos pacientes.

TRATAMIENTO

En el paciente inmunocompetente los mejores resultados terapéuticos se han obtenido con la combinación de glucocorticoides y quimioterapia con metotrexato (solo o en combinación con otros fármacos) con o sin radioterapia. Estos tratamientos pueden ocasionar importante neurotoxicidad, en especial cuando se com-

binan pautas de poliquimioterapia con radioterapia holocraneal. En el momento actual no se conoce cuál es el mejor tratamiento para LPSNC en el paciente con infección por el VIH.

Radioterapia

Durante mucho tiempo, la radioterapia ha sido el tratamiento de elección del LPSNC. No obstante los resultados no han sido buenos, pues el tumor suele recidivar localmente. La dosis óptima de radioterapia para el tratamiento de LPSNC de pacientes con sida no está bien establecida. Algunos autores consideran que la respuesta al tratamiento no depende tanto de la dosis de radioterapia administrada como del estado general del paciente. En pacientes con aceptable estado general y situación inmunológica capaz de mejorar con TARGA se pueden intentar tratamientos. En pacientes con mal estado general o alteración inmunológica que se juzgue irreversible cabe efectuar tratamientos paliativos (74).

Quimioterapia sola o combinada con radioterapia

La escasa respuesta a la radioterapia ha hecho considerar otras modalidades de tratamiento. El metotrexato es el citostático más efectivo y más utilizado en el tratamiento del LPSNC. En pacientes inmunocompetentes se ha utilizado como fármaco único a dosis altas (8 g/m²) obteniéndose una RC en el 52% de los casos y una SG de 55,4 meses con poca toxicidad (75).

También se han utilizado pautas de poliquimioterapia –sin radioterapia craneal– basadas en metotrexato con citarabina asociados con alcaloides de la vinca, ifosfamida y ciclofosfamida y prednisona. Estas pautas han mejorado algo los resultados terapéuticos logrados con metotrexato como fármaco único a costa de una mayor toxicidad.

El tratamiento combinado de radioterapia y poliquimioterapia con metotrexato asociado a citostáticos con cierta penetrabilidad en SNC han aportado una supervivencia algo mayor (76,77) pero con importante neurotoxicidad, especialmente en pacientes de mayor edad (78). A la vista de lo cual cabe plantearse la posibilidad de diferir la radioterapia y reservarla para aquellos casos que no respondan bien a la quimioterapia.

Existe muy poca información sobre el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en pacientes con LPSNC y sida. En un estudio con 10 pacientes se observó mejoría discreta de la supervivencia con el empleo de metotrexato, thiotepa y procarbina seguido de radioterapia (3.000 a 4.400 cGy), aunque la mayoría de pacientes habían respondido a la quimioterapia antes de iniciar la radioterapia. La información sobre tratamiento exclusivamente con quimioterapia también es muy escasa. En un trabajo prospectivo se trataron 15 enfermos con dosis altas de metotrexato (3 g/m² i.v.

cada 14 días un máximo de 6 ciclos), rescate con ácido folínico, glucocorticoides y G-CSF (79). La mediana de supervivencia fue de 290 días, la mayor comunicada hasta la fecha. Este estudio ha sido cuestionado posteriormente dado que no todos los pacientes tenían diagnóstico confirmado por histología.

Tratamiento antirretroviral de gran actividad

Como se mencionó anteriormente, el TARGA ha modificado la historia natural del LPSNC asociado al sida, actuando de forma profiláctica sobre el desarrollo del tumor. Existen algunos datos que sugieren un efecto terapéutico beneficioso del TARGA sobre el LPSNC establecido. Por ejemplo, en un trabajo reciente se encontró una supervivencia significativamente superior en pacientes con LPSNC tratados con radioterapia y TARGA que en controles históricos que habían recibido únicamente radioterapia (88). Incluso se han descrito casos de remisión del LPSNC con TARGA asociado a un ciclo corto de glucocorticoides o no (89).

Desde el punto de vista práctico

Todo paciente con infección por el VIH con LPSNC debe recibir TARGA y las profilaxis correspondientes (44). Aquellos pacientes con buen estado general y con posibilidad de mejorar inmunológicamente con antirretrovirales deben considerarse candidatos a recibir tratamiento con alguna de las pautas de quimioterapia, basadas en metotrexato, diseñadas para este tumor. En función de la respuesta a la quimioterapia se debe valorar el tratamiento con radioterapia de forma adyuvante o como rescate tras progresión o recidiva. Si la situación clínica e inmunológica del paciente es mala, la radioterapia sigue siendo un arma terapéutica eficaz para paliar los síntomas, que permite conseguir, en algunos casos, respuestas clínicas y radiológicas que prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida.

CORRESPONDENCIA:

Pilar Miralles
Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH (4100)
Hospital General Gregorio Marañón
Doctor Esquerdo 46
28007 Madrid
e-mail: pmiralles.hgugm@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(4): 261-7
- 2 International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(22): 1823-30.
- 3 Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98(12): 3406-12.
- 4 Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battagay M, Bouchardy C, et al and the Swiss HIV cohort study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV. Cohort study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22: 301-6.
- 5 Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98(8): 2339-44.
- 6 Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Rubio R, Mahillo B, Tellez MJ, et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2): 167-73.
- 7 Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17(1): 81-7.
- 8 Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 125(4): 455-62.
- 9 Jaffe ES, Banks PM, Nathwani B, Said J, Swerdlow SH. Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms: a report from the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Mod Pathol* 2004; 17: 131-5.
- 10 Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 571-8.
- 11 The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987-94.
- 12 Rossi G, Donisi A, Casari S, Re A, Cadeo G, Carosi G. The international prognostic index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1999; 86(11): 2391-7.
- 13 Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Battle M, et al. International prognostic index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 1998; 83(6): 508-13.
- 14 Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2419-30.
- 15 Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2431-42.
- 16 Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328(14): 1002-6.
- 17 Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4430-8.
- 18 Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8477-82.
- 19 Little RF, Yarchoan R, Wilson WH. Systemic chemotherapy for HIV-associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(5): 438-44.
- 20 Schneider AM, Straus DJ, Schluger AE, Lowenthal DA, Koziener B, Lee BJ, et al. Treatment results with an aggressive chemotherapeutic regimen (MACOP-B) for intermediate- and some high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 94-102.
- 21 Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339(1): 21-6.
- 22 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 235-42.
- 23 Pfreundschuh M, Trumper L, Gill D. First analysis of the completed Mabthera international (MIIT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-Like regimens significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable group with IPI 0 and non bulky disease (Abstract 157). In: ASH; 2004.
- 24 Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104(3): 634-41.
- 25 Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104(3): 626-33.
- 26 Ribera JM, Oriol A, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, Gardella S, López A, Abella E, García M; PETHEMA, GELTAMO, GELCAB and GESIDA Groups. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008; 140(4): 411-9.
- 27 Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood* 2005; 106(5): 1538-43.
- 28 Lacasse A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberger D, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(4): 761-7.
- 29 Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14(3): 925-34.
- 30 Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2461-70.
- 31 Thomas DA, Faderl S, Bueso-Ramos C, Cortes J, García-Manero G, et al. Chemotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106(7): 1569-80.
- 32 Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin,

- and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002; 94(5): 1492-9.
33. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003; 98(6): 1196-205.
 34. Oriol A, Ribera JM, Brunet S, del Potro E, Abella E, Esteve J. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2005; 90(7): 990-2.
 35. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Jiménez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma. *Cancer* 2008; 113: 117-25.
 36. Mazhar D, Stebbing J, Bower M. Non-Hodgkin's lymphoma and the CNS: prophylaxis and therapy in immunocompetent and HIV-positive individuals. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(3): 335-41.
 37. Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, Morgades M, Feliu E, Ribera JM. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica* 2008; 93: 148-50.
 38. Glantz MJ, LaFollette S, Jaecckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3110-6.
 39. Mazhar D, Stebbing J, Lewis R, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. The management of meningeal lymphoma in patients with HIV in the era of HAART: intrathecal depot cytarabine is effective and safe. *Blood* 2006; 107(8): 3412-4.
 40. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109(8): 3214-8.
 41. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3187-205.
 42. Berenguer J, Laguna F, Lopez-Aldeguer J, Moreno S, Arribas JR, Arrizabalaga J, et al. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones de GESIDA/plan nacional sobre el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(3): 160-76.
 43. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136(5): 699-712.
 44. Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Ribera JM, Antela A, Santos J, et al. Characteristics and Outcome of AIDS-related Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After the Introduction of HAART. (abstract 802). In: 10th conference on retroviruses and opportunistic infections; 2003; Boston; 2003.
 45. Interacciones de antirretrovirales y fármacos <http://www.interaccionesshiv.com>
 46. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratech H. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 1998; 15(1): 50-7.
 47. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2004; 15(12): 1805-9.
 48. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M, et al. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(4): 546-9.
 49. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000; 355(9209): 1071-2.
 50. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005; 105(2): 874-8.
 51. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4423-7.
 52. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, Miralles P, Berenguer J, Buno I, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005; 33(4): 487-94.
 53. Serrano D, Balsalobre P, Carrion R, Anguita J, Miralles P, Berenguer J, et al. Spanish cooperative groups GELTAMO and GESIDA. Comparative study of autologous stem cell transplant in HIV-1 positive (HIV+) on HAART and HIV-1 negative (HIV-) non Hodgkin lymphoma (NHL) patients (poster 292). In: EBMT 2006; 2006; Hamburg (Alemania); 2006.
 54. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1169-76.
 55. Rubio R. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. Cooperative study group of malignancies associated with HIV infection of Madrid. *Cancer* 1994; 73(9): 2400-7.
 56. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin's lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 422-8.
 57. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino D, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1758-67.
 58. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21): 1506-14.
 59. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. Results of the treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* (en prensa); 2006.
 60. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002; 100(6): 1984-8.
 61. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003; 14(10): 1562-9.
 62. Spina M, Rossi G, Antinori A, et al. BEVEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with HD and HIV Infection (HD-HIV). *Blood* 2005; 106: 100a.
 63. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2835-41.
 64. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: national cancer institute of Canada clinical trials group and the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4634-42.
 65. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, Jones SE, Miller TP, Van Slyck E, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A southwest oncology group randomized study. *Ann Intern Med* 1994; 120(11): 903-12.

66. Akhtar S, Tbakhi A, Humaidan H, El Weshi A, Rahal M, Maghfoor I. ESHAP + fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(3): 277-82.
67. Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(4): 665-87, vi-vii.
68. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MN, Miller RF, Kendall BE, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 197(3): 649-54.
69. Castillo M, Kwock L. Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1999; 10(2): 104-13.
70. Skiest DJ, Erdman W, Chang WE, Oz OK, Ware A, Fleckenstein J. SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infect* 2000; 40(3): 274-81.
71. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2008; 10(2): 223-8.
72. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Vago L, Rocca A, Castagna A, Gervasoni C, et al. A comparison of brain biopsy and CSF-PCR in the diagnosis of CNS lesions in AIDS patients. *J Neurol* 1997; 244(1): 35-9.
73. Zimmer C, Marzheuser S, Patt S, Rolfs A, Gottschalk J, Weigel K, et al. Stereotactic brain biopsy in AIDS. *J Neurol* 1992; 239(7): 394-400.
74. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, Wara WM, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990; 73(2): 206-11.
75. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1044-9.
76. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: radiation therapy oncology group study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4643-8.
77. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: european organization for research and treatment of cancer lymphoma group phase II trial 20962. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4483-8.
78. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler H, Glass A, Abrey LE. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2004; 62(4): 548-55.
79. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *Aids* 1997; 11(14): 1725-30.
80. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001; 15(16): 2119-27.
81. Aboulafia DM, Puswella AL. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. *AIDS patient care STDS* 2007; 21(12): 900-7.

Sarcoma de Kaposi (SK) asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

J. FRA RODRÍGUEZ¹, L. CAMINAL MONTERO², H. SUÁREZ CASADO², G. CRESPO HERRERO³

¹Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. ^{1,3}Servicio de Oncología Médica. ²Servicio de Medicina Interna 2. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

El tratamiento de los enfermos VIH que desarrollan un SK debe ser realizado por un equipo multidisciplinar. Es precisa una estrecha colaboración entre los médicos especialistas en el tratamiento del sida y los oncólogos con experiencia en este tumor. El inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes VIH es fundamental para controlar el SK. Se debe valorar qué tipo de tratamiento oncológico, local o sistémico, es el apropiado en cada caso de manera individual, teniendo en cuenta las características del tumor y del paciente. El tratamiento sistémico de elección en primera línea es la doxorubicina liposomal pegilada. Cuando esta falla el paclitaxel es el fármaco cuya utilidad está más contrastada.

PALABRAS CLAVE: Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sarcoma de Kaposi (SK). Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Doxorubicina liposomal pegilada. Paclitaxel.

ABSTRACT

Treatment's decision for patients with HIV-related Kaposi's sarcoma (KS) should be taken in a multidisciplinary set. A close collaboration between expert physicians in the treatment of AIDS and oncologists are necessary. Early administration of a highly active antiretroviral therapy (HAART) is important for a good disease control. Systemic or local therapy is indicated, in each individual case, according to tumour and patient characteristics. The pegylated liposomal doxorubicin is the first line treatment in KS. Second line treatment with paclitaxel is effective and well tolerated.

KEY WORDS: Human immunodeficiency virus (HIV). Kaposi's sarcoma (KS). Highly active antiretroviral therapy (HAART). Pegylated liposomal doxorubicin. Paclitaxel.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tipo de tumor poco frecuente en la población general, pero relativamente frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, siendo de hecho la neoplasia más frecuente en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA).

En 1872 el dermatólogo húngaro Moritz Kaposi describió una extraña afección cutánea en cinco pacientes, que posteriormente amplió a 12 (1). Esta es la primera publicación de la enfermedad actualmente conocido como sarcoma de Kaposi. Salvo estos primeros pacientes que

tuvieron una evolución infausta, los sucesivos casos descritos en Europa y América a lo largo del siglo XX eran formas benignas en ancianos de ascendencia italiana o judía. En los años ochenta comenzaron a comunicarse un gran número de casos de una forma agresiva de la enfermedad, afectando en ese momento sobre todo a la población homosexual masculina. Más adelante se averiguó que estos enfermos presentaban una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Actualmente se sabe que el SK es una neoplasia de origen vascular, caracterizada histológicamente por proliferación, inflamación y angiogénesis. Puede manifestarse de

varias formas clínicas y presentar distintos cursos evolutivos según los factores de riesgo implicados. Estos enfermos pueden sufrir desde una afección exclusivamente cutánea de curación espontánea, hasta una afección multiorgánica de evolución fulminante.

TIPOS DE SARCOMA DE KAPOSI

CLÁSICO

Afecta normalmente a personas mayores (50-70 años), generalmente originarios de la cuenca del Mediterráneo o bien de origen judío. Cursa con afectación exclusivamente cutánea (generalmente en tobillos y plantas), y la evolución suele ser indolente (2,3).

ENDÉMICO O AFRICANO

Es uno de los tumores más frecuentes del África ecuatorial (cerca del 10%), afectando a personas más jóvenes, incluso a niños. Puede presentarse en forma indolente o bien cursar como lesiones muy agresivas localmente.

IATRÓGENO

Aparece en pacientes con inmunodepresión terapéutica, sobre todo en relación con trasplantes renales. El SK suele manifestarse unos 16 meses después del inicio de los inmunosupresores y puede desaparecer con la retirada de estos (4). Su presentación varía desde formas cutáneas crónicas hasta formas multisistémicas muy agresivas.

EPIDÉMICO O ASOCIADO AL SIDA

Es la forma clínica más frecuente en América y Europa. Los pacientes con infección por VIH tiene un riesgo 20.000 veces mayor de padecer SK que el resto de la población. Afecta sobre todo a varones con relaciones homo o bisexuales. Su desarrollo está en relación con el grado de inmunodepresión, *originándose* habitualmente en pacientes con linfocitos CD4 menores de 150 cel/mm³. En los últimos años, tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), su incidencia ha disminuido notablemente (5), aunque recientemente se han comenzado a describir algunos casos en pacientes con buena situación inmunológica (6).

ETIOPATOGENIA

La epidemia de sida de finales del siglo pasado transcurrió en paralelo con el redescubrimiento de la variante agresiva de SK, constituyendo la primera enfermedad definitoria de sida. Afectaba de manera predominante al

subgrupo de pacientes infectados mediante relaciones homosexuales y bisexuales, lo que hizo sospechar la existencia de otros factores etiológicos implicados, además del VIH.

En la actualidad, pese al marcado número de avances científicos que se han realizado respecto a la etiopatogenia de esta enfermedad, aun hay gran número de incógnitas subyacentes. En la literatura se discute si se trata realmente de un proceso monoclonal (7) y por tanto una autentico sarcoma, o bien un proceso policlonal (8) en forma de proliferación reactiva, lo que explicaría que habitualmente se presente de manera multicéntrica.

Hay tres factores implicados en el desarrollo del SK: el VIH tipo 1, el herpesvirus humano 8 (HVH-8) y una serie de citocinas. El VIH1 fue el primer factor de riesgo conocido para esta enfermedad, favorece la aparición de SK bien directamente a través de las acciones de la proteína *tat* (transactivador de transcripción) sobre las células endoteliales, o bien indirectamente favoreciendo la acción del HVH-8 a través de ciertas citocinas (IL 6, oncostatina m, TNF alfa, PDGF,...), o bien a través de la inmunodepresión que produce.

El HVH-8 es el único de los factores etiológicos que parece ser indispensable para el desarrollo del SK, aunque por si solo no es suficiente para ello. Este virus de la familia *herpesviridae* en nuestro medio se transmite sobre todo por vía sexual y con los trasplantes. La primoinfección en pacientes sanos suele pasar desapercibida, o bien cursa en forma de fiebre y un exantema morbiliforme autolimitados. En pacientes inmunodeprimidos se presenta como un síndrome mononucleosido con fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Años después del contagio, si se dan las circunstancias apropiadas, puede provocar una serie de enfermedades como serían el SK, la enfermedad de Castleman o el linfoma de cavidades (9).

El HVH-8 es capaz de afectar al correcto funcionamiento celular, lo que le permiten evadir la acción del sistema inmune y acantonarse en células endoteliales sanguíneas y linfáticas. Puede alterar señales del crecimiento celular, angiogénesis y supresión tumoral, provocando una proliferación celular excesiva que termina degenerando en una neoplasia. El HVH-8 y el VIH no actúan independientemente, sino que se potencian mutuamente a varios niveles a través de un gran número de citocinas. Es por este efecto sinérgico que en pacientes VIH con SK las estrategias terapéuticas han de estar encaminadas al control de ambas enfermedades.

CLÍNICA

El SK es una neoplasia habitualmente multicéntrica. Lo más característico y frecuente es la afectación cutánea (extremidades inferiores, nariz y genitales), seguida de las mucosas (cavidad oral, tractos digestivo y respiratorio). En las formas más agresivas ganglios linfáticos y órganos sólidos también son invadidos por lesiones tumorales.

El SK cutáneo se presenta en forma de lesiones elípticas parcheadas y de coloración eritemato-violáceas

debido a su vascularización. Suelen distribuirse de manera simétrica, siguiendo las líneas de la piel. Su tamaño oscila desde unos milímetros (diagnóstico diferencial con púrpura), hasta unos centímetros (diagnóstico diferencial con hematomas, angiomas y nevus). Habitualmente cursan sin dolor ni ningún otro síntoma asociado.

La mucosa oral esta afecta en 1/3 de los pacientes con SK asociado al VIH. Predomina la afección de lesiones eritemato-violáceas en paladar y encías, que suelen romperse durante el cepillado dental, provocando dolor, sangrados y posteriormente sobreinfección. La mucosa respiratoria también esta afecta en 1/3 de estos enfermos. Se pueden encontrar lesiones a nivel bronquial, parenquimatoso, pleural o ganglionar. La sintomatología es muy variada, desde un hallazgo casual en las pruebas de imagen, hasta una insuficiencia respiratoria severa, pasando por tos, hemoptisis, disnea o dolor torácico.

La mucosa digestiva se afecta más frecuentemente, desde un 40 hasta en un 80% de los casos. En muchas ocasiones cursan asintóticamente y otras en forma de clínica digestiva variada (diarreas, vómitos, sangrados, dolor abdominal...). Fuera de estas localizaciones más frecuentes hay descritas invasiones del SK a todos los niveles posibles.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha, por el aspecto de las lesiones, no es suficiente y siempre se debe contar con una biopsia cutánea confirmatoria. Existen varias enfermedades de presentación clínica similar, con las que se debe realizar un diagnóstico diferencial, como la angiomatosis bacilar (causada por *Bartonella*) y la angiodermatitis acral. En todo enfermo que desarrolla un SK se debe evaluar la situación de su infección por VIH (carga viral), al igual que su estado inmunológico (recuento de CD4). Los estudios microbiológicos y serológicos para detectar HVH-8 de momento sólo tienen utilidad dentro de ensayos clínicos.

La evaluación del SK se basa en una anamnesis y exploración dirigidas hacia las posibles áreas de afectación de la neoplasia (piernas, boca, ganglios linfáticos, genitales, pulmones y tracto digestivo). No sería necesario de rutina más que un estudio analítico básico y una radiografía de tórax, aunque habitualmente se suele realizar un TC tóraco-abdominal. Deberían reservarse los estudios endoscópicos (gastro- colono- y broncoscopia) y el resto de técnicas de imagen, para aquellos pacientes en los que haya una sospecha clínica fundada de extensión de la enfermedad.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Se han estudiado múltiples factores pronósticos y hay varias clasificaciones para el SK, siendo la más conocida la del *AIDS Clinical Trials Group* de 1989 (10). Esta valora datos de la extensión del tumor, del

estado inmunológico y de la situación general del paciente (Tabla I). Se divide a los pacientes en dos grupos, uno de buen y otro de mal pronóstico (11), siendo para ello el dato más importante la cifra de CD4.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DEL AIDS CLINICAL TRIAL GROUP (ACTG) DEL NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH) DE ESTADOS UNIDOS

	Buen pronóstico (todos los siguientes)	Mal pronóstico (alguno de los siguientes)
T (Tumor)	T0: tumor confinado a piel y/o ganglios linfáticos y/o afección oral mínima	T1: - Tumor con úlceras o edema - Afección oral extensa - Afectación a otros niveles
	MS: 27	MS: 15
I (Situación inmunológica)	I0: > 200 CD4	I1: < 200 CD4
	MS*: 40	MS*: 13
S (Situación general)	S0: - No infecciones oportunistas - No clínica B - Karnofsky > 70	S1: - Infecciones oportunistas - Clínica B - Karnofsky < 70 - Presencia de otras enfermedades relacionadas con el VIH
	MS: 22	MS: 16

MS: mediana de supervivencia en meses.

*En este caso los datos se obtuvieron para unas cifras de CD4 > y < de 150 no 200.

Con el inicio del TARGA la evolución del VIH y del SK sufrió un drástico cambio. Estudios recientes de los factores pronósticos del SK objetivaron resultados contradictorios. Mientras algunos ratificaron la importancia de la extensión tumoral y cifras de CD4 (12), otros encontraron como principales factores pronósticos el uso de quimioterapia y TARGA (13). De entre los marcadores pronósticos del SK, únicamente la administración de un tratamiento correcto (TARGA y quimioterapia) parece haber demostrado su valor a tal respecto. Actualmente se discute por tanto, la utilidad de las antiguas clasificaciones que se basaban en las cifras de CD4 (14).

Un trabajo reciente en el que se estudiaron 5.873 pacientes con infección por VIH-1, de los cuales 326 desarrollaron un SK, propugna un índice pronóstico basado en cuatro factores (15): la edad, la presencia de comorbilidades, el estado inmunológico (niveles de CD4) y si el SK se diagnostica con o tras la infección del VIH. La afección visceral y otros parámetros habitualmente considerados relevantes en el pronóstico, no lo fueron en este índice. Los autores consideran que esta nueva clasificación pronóstica puede ser útil para la toma de decisiones terapéuticas.

TRATAMIENTO DEL VIH EN PACIENTES CON SK

Generalmente el SK se desarrolla en pacientes con infección por VIH cuya situación inmunológica está francamente comprometida, con linfocitos CD4 por debajo de 150 células/mm³ y replicación viral elevada (15). En los enfermos VIH que debutan con esta enfermedad, una vez iniciado el TARGA, se puede observar regresión de las lesiones de SK, generalmente durante los 8 primeros meses, coincidiendo con el aumento de los linfocitos CD4 (16).

De forma excepcional se han descrito progresiones del SK coincidiendo con el inicio del TARGA, lo que se interpreta como un síndrome de reconstitución inmune. Tienen más riesgo para desarrollarlo aquellos con mejor situación inmunológica o con edema asociado al SK. En estos casos, pese a la progresión de las lesiones, se recomienda mantener el TARGA. Por el contrario, no es infrecuente encontrar progresión del SK asociado al fracaso del TARGA, entendido como aumento de la replicación viral y disminución de los CD4.

Se considera demostrado, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico, que el SK mejora sustancialmente tras el inicio del tratamiento del VIH y que este es una parte fundamental de su tratamiento oncológico. Recientemente también se han descrito pacientes infectados por el VIH recibiendo TARGA, en respuesta virológica y con cifras altas de linfocitos CD4, que desarrollan SK. Estos casos se han atribuido a la mayor supervivencia y envejecimiento de la población infectada por el VIH, que conlleva un sistema inmune incapaz de controlar la infección por el HIV-8 (6,16).

Los tratamientos con análogos de nucleósidos que inicialmente se emplearon en los años ochenta y noventa contra el VIH (zidovudina, didanosina...) se mostraron poco eficaces, con mejorías lentas y de escasa duración. En aquellos tiempos la evolución, tanto de las complicaciones infecciosas como de las tumorales (SK, linfomas, etc.) de estos enfermos, era mala y las supervivencias cortas. Los enfermos de VIH han conseguido mejorías notables en la actividad de su sistema inmunológico desde la introducción generalizada, en los países occidentales, de los nuevos tratamientos antirretrovirales de combinación conocidos como TARGA. Ello ha repercutido en una disminución de la incidencia y severidad del SK asociado al VIH (17).

Dentro del tratamiento oncológico del SK, en los casos no agresivos con afectación cutánea, ganglionar y gastrointestinal asintomática, el TARGA se considera el tratamiento de elección. Además de poder disminuir el tamaño de las lesiones, estos tratamientos mejoran la supervivencia de los enfermos independiente de si reciben o no quimioterapia (5). Hoy en día se acepta que un inicio precoz del TARGA, con > 350 CD4, puede disminuir el riesgo de padecer SK en pacientes con coinfección por HIV-8 (18). El TARGA en sí mismo tendría un efecto anti-SK probablemente por la reconstitución inmune que produce (19). En el momento del diagnóstico de SK a todos los pacientes se les debería recomendar iniciar un TARGA, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 (20).

La elección de los medicamentos debe ser realizada por médicos con experiencia en el manejo de estos enfermos. A nivel experimental los inhibidores de la proteasa (IP) han demostrado un efecto antiangiogénico, con bloqueo del desarrollo y de la progresión de lesiones de SK. Sin embargo no se han demostrado diferencias en la respuesta clínica del SK entre distintos regímenes antivirales, con o sin IP. Hoy en día únicamente se recomienda un tratamiento eficaz que suprima la replicación viral.

Actualmente es cada vez más amplio, hasta un 22% en algunas series, el grupo de pacientes que ya está recibiendo tratamiento contra el VIH cuando se realiza el diagnóstico de SK (15). En la práctica clínica no es infrecuente que el diagnóstico del SK se plantee en pacientes en fracaso virológico, con multiresistencias y problemas de adherencia al tratamiento. En estas situaciones, el tratamiento de la infección por VIH puede ser realmente complejo y debe ser individualizado. Se aconseja modificar la terapia e introducir al menos 3 nuevos fármacos activos, de distintas familias de antirretrovirales, según los test de resistencias virales.

Generalmente se plantean esquemas terapéuticos de rescate con un IP de última generación (darunavir o tipranavir), potenciado con ritonavir (RTV). También se puede asociar etravirina (inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido), o fármacos de nuevas familias de antirretrovirales como raltegravir (inhibidor de la integrasa), maraviroc (inhibidor del correceptor CCR5) o enfurtivide (inhibidor de la fusión). Con estos regímenes se pueden alcanzar tasas de respuestas en torno al 65% (21,22).

El raltegravir, fármaco recientemente introducido, se considera fundamental en los tratamientos de rescate en pacientes con multiresistencias. En los estudios de aprobación de este fármaco se observó un aumento global del número de cánceres, no estadísticamente significativo, frente al placebo (RR a las 48 semanas: 1,5; 95% IC, 0,5-6,3). También se constató un mayor número de SK. De los 462 pacientes que recibieron el raltegravir se diagnosticó un nuevo caso y se observó una recidiva, frente a ninguno en los 237 que habían recibido placebo. No está claro el significado de estos datos y los autores del trabajo han sugerido que podría estar en el contexto de la reconstitución inmune.

Cuando está indicada la quimioterapia, en casos de afectación cutánea agresiva, gastrointestinal sintomática y pulmonar, su combinación con el TARGA se halla razonablemente bien documentada (20). También es conocido que las toxicidades de ambos tratamientos pueden ser aditivas y que se pueden observar interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas.

Dos de las familias de antirretrovirales frecuentemente utilizadas, IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, utilizan como vía metabólica el sistema citocromo P450 del hígado. Su capacidad para inhibir o inducir algunas de las isoenzimas de dicho sistema puede modificar el área bajo la curva (AUC) de los citostáticos que se metabolizan a través de él. Si se emplean junto a quimioterápicos como la ciclofosfamida, etopósido, plactaxel, vincristi-

na o vinblastina, puede dar lugar a incrementos de los efectos adversos.

El RTV, que se usa como potenciador o *booster* con todos los IP, puede aumentar hasta 3 veces el AUC de todos éstos fármacos. La doxorubicina no tiene interacciones clínicamente significativas, pero otros fármacos como el placlitaxel y los alcaloides de la vinca sí tienen un potencial de interacción. La nevirapina y el efavirenz pueden modificar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados a través del CYP3A4, como la ciclofosfamida y la vincristina. Debido a esta potencial interacción es necesaria una monitorización estrecha de los fármacos y, ocasionalmente, modificar la dosis o el intervalo de administración. Afortunadamente, esto sólo rara vez representa un problema en la práctica clínica.

Las interacciones farmacodinámicas tienen como base la toxicidad convergente que exhiben algunos de los quimioterápicos utilizados en el tratamiento del SK y los fármacos antirretrovirales. Por ello, en estos pacientes, deberían utilizarse si es posible fármacos antirretrovirales con toxicidad diferenciada de las producidas por los fármacos quimioterápicos. Debe tenerse en cuenta la toxicidad hematológica de la zidovudina (anemia y leucopenia), la toxicidad neuropática de la didanosina (DDI) y estavudina (D4T), la nefropatía por tenofovir y la hepatotoxicidad de los de la NVP y algunos IP.

La toxicidad hematológica del tratamiento quimioterápico también puede dificultar el interpretar las poblaciones linfocitarias como marcadores de la situación inmunológica. Habitualmente, a lo largo el tratamiento quimioterápico, suele producirse un descenso de entre

un 30-50% de las cifras totales de linfocitos CD4. Algunos autores consideran que debería utilizarse el porcentaje de linfocitos CD4 como guía para el seguimiento, estadificación e indicación de las profilaxis antibióticas, dado que es una cifra más estable.

TRATAMIENTO DEL SK EN PACIENTES CON VIH

En los últimos años se han producido más avances en el tratamiento del VIH que en el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales para el SK. Por suerte, los nuevos antirretrovirales han tenido más impacto en el pronóstico de estos enfermos que los citostáticos por sí mismos. Todo paciente con VIH al que se diagnostica un SK tiene como primer paso imprescindible la instauración de un tratamiento correcto antirretroviral. Si el paciente es *naïve* se deben emplear los TARGA habituales de primera línea (Tabla II). Si el enfermo ya estaba recibiendo dicho tratamiento, se debe investigar si hay respuesta virológica y en caso de demostrarse resistencias se debe instaurar una combinación de fármacos de nueva generación, según se comenta en el apartado anterior.

La intención del tratamiento oncológico contra el SK es fundamentalmente paliativa. Por ello no se debería comenzar nunca con estos tratamientos, salvo riesgo vital por el tumor, antes de comprobar que los pacientes tienen mejoría de su función inmunológica. Las terapias buscan reducir el volumen tumoral y el edema secundario, aliviando así los síntomas derivados del tumor, pero normalmente no son curativas de

TABLA II
COMBINACIONES DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES SIN TERAPIA PREVIA

Combinaciones posibles	Pautas		
	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
Pautas preferentes	A	B	C
	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC) Zidovudina (ZDV)	Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz Lopinavir/r Fosamprenavir/r
Pautas alternativas	Didanosina (ddI) Estavudina (d4T)		Nevirapina Atazanavir/r Saquinavir/r Atazanavir Nelfinavir
Pauta en caso de no poder utilizar IP o NN	ABC + 3TC + AZT		
Pautas contraindicadas	Pautas con SQV no potenciado Pautas con algunas combinaciones de ANc ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC		

Tomado de: *Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 32-53.

manera definitiva (23). La paliación no es posible si el sistema inmunológico del enfermo no está en condiciones de recibir tratamientos oncológicos con una intensidad adecuada. Estas medicaciones suponen además un riesgo de nuevas infecciones y complicaciones de todo tipo, lo que podría agravar aún más la situación del enfermo de sida.

Para decidir si se inicia tratamiento antitumoral se deben tener en cuenta varios factores (24). Es fundamental evaluar la situación de la infección por VIH y la agresividad del tumor. El tamaño, localización y número de lesiones, así como la afección visceral o de mucosas, determinan si se debe realizar un tratamiento sistémico o sólo local.

TRATAMIENTOS LOCALES

Dado que el TARGA puede conseguir respuestas del SK, en los casos de lesiones cutáneas (o mucosas) pequeñas e indolentes, sin otros factores pronósticos desfavorables, se puede plantear únicamente vigilancia de las mismas tras el inicio de los antirretrovirales. Cuando existen lesiones voluminosas localizadas, o cuando una lesión produce sintomatología, o simplemente cuando se desee un resultado estético, se puede plantear un tratamiento local de las lesiones que originan el problema. Hay varias opciones de tratamiento local, pero no siempre tienen contrastada su eficacia en estudios clínicos, por lo que la elección depende de la experiencia de los médicos y la disponibilidad de cada centro.

Se han estudiado derivados del ácido retinoico (alitretinoín) para la aplicación tópica en forma de gel. Su utilidad fue confirmada en ensayos fase III, donde se comparó con placebo (25). Las respuestas se obtienen tras 4 a 8 semanas de tratamiento y la toxicidad fundamental es la irritación cutánea. Está comercializado en EE. UU. y otros países, pero no en España.

La vinblastina, un citostático de la familia de los alcaloides de la vinca, también se puede utilizar para el tratamiento local de lesiones por SK, mediante aplicaciones intralesionales (26). Se inyecta 0,1 ml de una solución de 0,2 a 0,3 mg/ml de vinblastina, por cada 0,5 cm² de lesión tumoral, repitiéndose la dosis a las tres o cuatro semanas según la respuesta obtenida. La utilidad de la vinblastina apenas está contrastada en estudios comparativos (27), a pesar de lo cual su uso es relativamente común en todo el mundo.

La radioterapia es quizás el arma más empleada en nuestro medio para tratar las complicaciones locales del SK. De nuevo su uso se basa en la experiencia de cada centro más que en estudios clínicos (28). La irradiación local no está exenta de efectos secundarios, pero generalmente son leves y transitorios. Se aconseja su uso en lesiones sintomáticas que sean excesivamente grandes como para emplear otro tratamiento local. También puede ser útil en las complicaciones locales a nivel visceral, como ocurre en otros tipos de tumores.

También se han comunicado resultados positivos, con tasas de respuestas del 80-90%, empleando técnicas como la crioterapia, fototerapia y láser (29,30). Su uso

ha sido fundamentalmente con un objetivo estético. La utilidad de estos tratamientos para el alivio sintomático es más dudosa y por tanto son menos empleados por los equipos oncológicos.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Como tratamiento sistémico disponemos casi exclusivamente de medicamentos citostáticos antitumorales por vía endovenosa. La decisión para comenzar con dichos tratamientos debe basarse no sólo en la extensión tumoral, también tenemos que evaluar la situación general del enfermo. Los nuevos índices pronósticos podrían ayudarnos a tomar la decisión más adecuada (15), aunque su uso aún no está extendido en la práctica clínica diaria.

Clásicamente se viene empleando quimioterapia sistémica cuando el SK está ampliamente diseminado (más de 20-25 lesiones), o cuando la terapia local falla y el tumor crece más rápidamente. También cuando produce edema importante, o cuando afecta sintomáticamente a nivel visceral. Básicamente diríamos que se debe poner quimioterapia cuando el equipo médico lo considera necesario para beneficiar al enfermo.

Inicialmente se probaron varios medicamentos con poco éxito. La doxorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina y el etopósido mostraron cierto grado de efectividad solos o en combinación. Actualmente estas medicaciones apenas se usan, salvo en pacientes que ya han progresado a terapias más eficaces. El tratamiento quimioterápico actual del SK se centra en las antraciclinas liposomales y en los taxanos, que son los únicos aprobados en España para esta indicación, junto al interferón alfa.

La doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx[®]) se mostró más eficaz y menos tóxica que pautas de poli-quimioterapia (bleomicina y vincristina, con o sin doxorubicina) en dos estudios aleatorizados fase III (31,32). A pesar de conseguir mayor número de respuestas (45-60 vs. 20-25%) y de mejorar los síntomas del tumor, el Caelyx[®] no demostró mejoría en la supervivencia de estos enfermos. Estos ensayos fueron realizados antes del desarrollo de las nuevas terapias antirretrovirales, pero trabajos recientes confirman la tolerabilidad y eficacia (tasa de respuestas del 75-80%) al combinar el TARGA con la doxorubicina liposomal (33,34). Otra antraciclina, la daunorrubicina liposomal, también mostró su eficacia en un estudio fase III (35), pero no está comercializada en nuestro país.

Actualmente el Caelyx[®] es el medicamento indicado y aprobado para la primera línea de tratamiento quimioterápico en el SK de pacientes VIH. El esquema recomendado es de 20 mg/m² administrados cada 3 semanas, aunque se puede modificar la dosis e intervalo según la toxicidad. En cuanto a la duración del tratamiento no existe una pauta concreta. Se suele recomendar prolongarlo mientras se obtenga respuesta o hasta producir toxicidad inaceptable.

En nuestra experiencia algunos enfermos pueden tolerar ininterrumpidamente más de un año de Caelyx[®] con respuesta continuada y tolerancia aceptable (Fig. 1). No

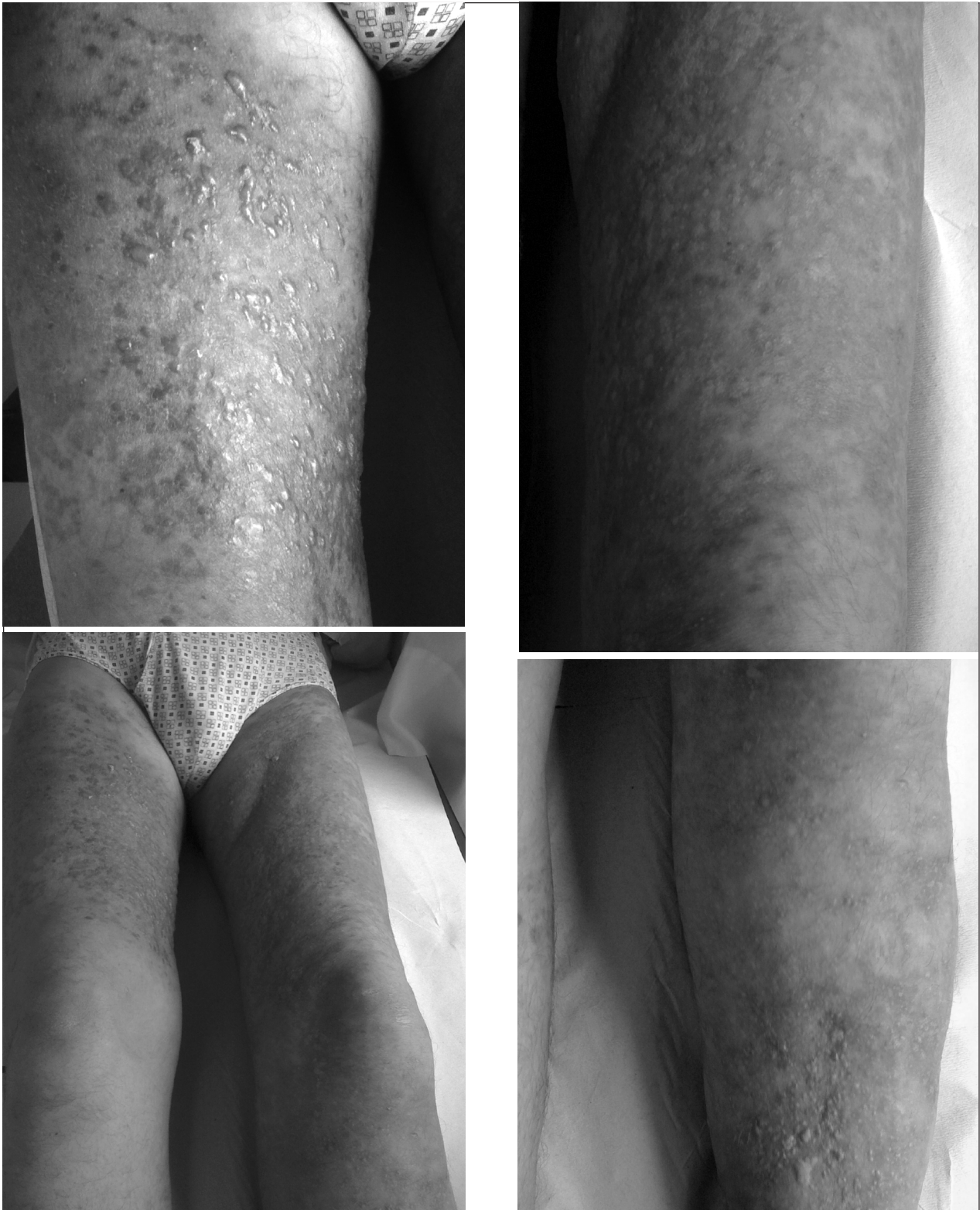


Fig. 1. Extensa afección cutánea en respuesta. Paciente tratado con paclitaxel durante 6 meses. Previamente había recibido Caelyx® durante más de 12 meses.

produce alopecia ni náuseas, la toxicidad hematológica es moderada y a estas dosis es infrecuente la aparición de toxicidad cutánea o de mucosas. Además se pueden dar

dosis acumulativas elevadas sin riesgo de producir cardiotoxicidad (36), como sí ocurre con las antraciclina no liposomales.

El segundo grupo de fármacos antitumorales con eficacia demostrada en el SK son los taxanos. El paclitaxel es de esta familia el que cuenta con más estudios, aunque ninguno en fase III. En un primer trabajo se estudiaron 29 enfermos, a los que se les administraron dosis escaladas (135-175 mg/m²) cada 3 semanas y consiguieron una tasa de respuestas del 71% (37). Otro ensayo con 107 pacientes, utilizó dosis de 100 mg/m² cada 2 semanas, obteniendo una menor tasa de respuestas (56%), pero con una tolerancia mejor (38). En ambos esquemas de tratamiento la alopecia y neuropatía fueron muy frecuentes, al igual que la toxicidad hematológica severa (35 a 75 % de neutropenias grado IV).

Se han probado otros esquemas de administración de paclitaxel menos tóxicos, empleando 60 mg/m² semanales durante tres semanas y una de descanso. Otro esquema estudiado utiliza 25 mg/m² semanales durante ocho semanas y luego se mantiene la dosis a semanas alternas (39). Estas pautas parecen mantener la eficacia del tratamiento y a nuestro parecer son esquemas más razonables en pacientes inmunocomprometidos. Únicamente emplearíamos los esquemas de dosis más altas cuando necesitemos inducir una respuesta tumoral rápidamente. Este medicamento está aprobado en España en el SK asociado a VIH únicamente para la segunda línea, tras fracaso de las antraciclinas liposomales.

Otros aspectos importantes a tener en cuenta con este citostático es su posible interacción con algunos de los antirretrovirales (IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos), además de los problemas que pueden derivarse del empleo de dexametasona. Para evitar reacciones alérgicas con paclitaxel se suele premedicar con corticoides potentes, pudiendo influir negativamente estos en el estado inmune e incluso en la evolución tumoral, por lo que se deben reducir a la menor dosis posible. Las nuevas formulaciones que ligan el fármaco a albúmina (Abraxane[®]) podrían subsanar este problema al no precisar corticoides, pero aún no ha demostrado su eficacia en esta enfermedad.

El docetaxel es otro taxano del que aún hay menos experiencia en el SK. Se ha probado a dosis bajas semanales o cada 3 semanas, con aceptables tasas de respuesta pero con severa toxicidad hematológica. A nuestro entender no aporta ventajas con respecto al paclitaxel y no está aprobado su empleo en esta indicación en nuestro país.

El interferón alfa es un medicamento inmunomodulador que se utilizó inicialmente en esta patología. Los primeros trabajos mostraron cierta eficacia cuando se asociaba a la zidovudina, pero no estaba exento de toxicidad. Cuando se comparó con Caelyx[®] resultó claramente peor en eficacia y toxicidad (40). Apenas se usa

en la práctica clínica actual por su mala tolerancia y lentitud en obtener respuestas, además de no existir experiencia publicada de su asociación con los TARGA.

El futuro del tratamiento del SK asociado a VIH, parte del mejor conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad. Los mecanismos de la angiogénesis son muy importantes en el desarrollo del SK, por esto varios fármacos que actúan inhibiéndolos (talidomida y fuma-gillina) (41,42) se están estudiando como posibles armas. En este aspecto el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), parece un fármaco cuya utilidad sería interesante comprobar en estudios.

Otras posibles dianas terapéuticas interesantes son los receptores de membrana con actividad tirosín-kinasa, iniciadores de los sistemas de proliferación celular, como el receptor de VEGF (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGFR) y el del factor *stem-cell* (c-KIT). Estas vías han sido estudiadas en pacientes con SK, confirmando su relevancia en el desarrollo de la enfermedad. Hay varios fármacos dirigidos contra estos receptores cuya utilidad aún está por descubrir. Existen estudios en marcha al menos con uno de estos medicamentos, el imatinib (43). Esperamos tener en breve noticias de ensayos con otros como el sunitinib y el sorafenib.

Las metaloproteasas de la matriz son enzimas implicadas en la capacidad de invasión de los tejidos circundantes por parte de los tumores. Se están probando inhibidores de estas enzimas en pacientes con SK, como el Col-3, con resultados prometedores (44). No menos interesante parece la implicación del complejo PI3K/AKT/mTOR en el desarrollo del SK, por lo que a familia de medicamentos inhibidores del mTOR se añade al arsenal que se está desarrollando en la actualidad (45).

Hay estrategias de tratamiento que todavía están en fases más precoces de desarrollo clínico y estudios preclínicos. Son la estimulación del sistema inmune con interleukina-12, el efecto de fármacos contra los herpes virus (foscarnet y ganciclovir) sobre el HVH-8, además de la posible efectividad de los derivados de la vitamina D sobre las células del Kaposi.

CORRESPONDENCIA:

Joaquín Fra Rodríguez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
C/ Julián Clavería, s/n
33006 Oviedo
e-mail: jfrar@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples pigmentsarkon der haut. Arch Dermatol Syph 1872; 4: 265-73.
2. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic kaposi sarcoma: Epidemiology and risk factors. Cancer 2000; 88(3): 500-17.
3. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH and Fanburg-Smith JC. Clas-

- sic Kaposi sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi sarcoma. Mod Pathol 2008; 21(5): 572-82.
4. Mendez JC and Paya CV. Kaposi's sarcoma and transplantation. Herpes 2000; 7(1): 18-23.

5. Gallafent JH, Buskin SE, De Turk PB, Aboulafia DM. Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1253-60.
6. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med* 2007; 357(13): 1352-3.
7. Ensoli B, Sgadari C, Barillari G, Sirianni MC, Stürzl M, Monini P. Biology of Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37(10): 1251-69.
8. Duprez R, Lacoste V, Brière J, et al. Evidence for a multiclonal origin of multicentric advanced lesions of Kaposi sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(14): 1086-94.
9. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist* 2007; 12: 569-76.
10. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. AIDS clinical trials group oncology committee. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1201-7.
11. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS clinical trials group staging classification. AIDS clinical trials group oncology committee. *J Clin Oncol* 1997; 15(9): 3085-92.
12. El Amari EB, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A, et al. Swiss HIV cohort study. Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 2008; 22(9): 1019-28.
13. Nasti G, Talamini R, Antinori A, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS clinical trial groups staging system in the HAART era—The Italian cooperative group on AIDS and tumors and the Italian cohort of patients naïve from antiretrovirals. *J Clin Oncol*; 21(15): 2876-82.
14. Nguyen HQ, Magaret AS, Kitahata MM, Van Rompaey SE, Wald A, Casper C. Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS* 2008; 22(8): 937-45.
15. 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: 1495-502.
16. Guihot A, Dupin N, Marcelin AG, et al. Low T cell responses to human herpesvirus 8 in patients with AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2006; 194: 1078-88.
17. Gallafent JH, Buskin SE, De Turk PB, Aboulafia DM. Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1253-60.
18. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents page. DHHS, JAMA 2008.
19. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 344-529.
20. Podzamczar D, Bolao F, Ferrer E. Sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA. En: Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 8ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 327-36.
21. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359(4): 355-65.
22. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 24; 359(4): 339-54.
23. Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulafia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS Read* 2004; 14(5): 236-8.
24. DiLorenzo G, Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L, Di Trollo R, De Placido S, Dezube BJ. Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet Oncol* 2007; 8: 167-76.
25. Walmsley S, Northfelt DW, Melosky B, et al. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. Panretin gel North American study group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 235.
26. Epstein JB. Treatment of oral Kaposi sarcoma with intralesional vinblastine. *Cancer* 1993; 71: 1722.
27. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002; 38: 460-7.
28. Swift PS. The role of radiation therapy in the management of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 1069.
29. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD, Volberding PA, Kahn JO. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KS) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a phase II trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 839-46.
30. Bernstein ZP, Wilson BD, Oseroff AR, et al. Photofrin photodynamic therapy for treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13: 1697-704.
31. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2445.
32. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related KS. International pegylated liposomal doxorubicin study group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 683.
33. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005; 33: 140-7.
34. Martín-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004; 18: 1737.
35. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III study of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related KS. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353.
36. Marie Young A, Dhillon T, Bower M. Cardiotoxicity after liposomal anthracyclines. *Lancet Oncol* 2004; 5: 654.
37. Welles L, Saville MW, Lietzau J, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1112.
38. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002; 95: 147.
39. Lee FC, Thornton K, Williams B. Low dose weekly paclitaxel is an effective first line treatment for patients with symptomatic AIDS-KS (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 825a.
40. Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest* 2005; 23: 653-9.
41. Dezube BJ, Von Roenn JH, Holden-Wiltse J, et al. Fumagillin analog in the treatment of Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS clinical trial group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1444.
42. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2593.
43. Koon HB, Bublely GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-Related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 982.
44. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, et al. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 1389-94.
45. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317.

Enfoque terapéutico de las neoplasias no linfoides asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana

A. LÓPEZ POUSA, L. FERNÁNDEZ MORALES¹

Servicio de Oncología Médica. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ¹Hospital Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

RESUMEN

El cáncer supone una importante causa de mortalidad y morbilidad en pacientes portadores de la infección por VIH, a pesar de la introducción de las terapias antirretrovirales combinadas. Si bien el impacto de los tratamientos de alta eficacia ha disminuido la incidencia o mortalidad de algunos tumores relacionados con sida, las neoplasias no definitivas de sida han experimentado un aumento en la incidencia y en muchos casos con un comportamiento más agresivo y diagnósticos en fases más avanzadas de la enfermedad. El cambio de pronóstico de los pacientes portadores de VIH o que padecen sida hacen necesario buscar alternativas de tratamiento individualizadas para estos pacientes, especialmente para las neoplasias no definitivas de sida, como el cáncer de pulmón, anal, hepatoma, etc. Por otra parte las posibles interacciones entre los agentes antirretrovirales y la quimioterapia, que frecuentemente utilizan los mismos mecanismos de metabolización, hacen especialmente delicado el tratamiento sistémico de estos tumores. El objetivo de esta revisión es analizar datos epidemiológicos, especialmente los cambios en la incidencia y factores de prevención, así como el tratamiento de los tumores no definitivos de sida, además del sarcoma de Kaposi y cáncer de cuello uterino, enfermedades relacionadas con la infección por VIH.

PALABRAS CLAVE: Enfoque terapéutico. Neoplasias no linfoides. Cáncer. SIDA. VIH.

INTRODUCCIÓN

El 30-40% de los pacientes con infección por VIH va a desarrollar un cáncer, lo que supone una importante causa de mortalidad y morbilidad en estos pacientes. En 1981 se describió la asociación del sarcoma de Kaposi (SK) en pacientes blancos, homosexuales y con severa inmunosupresión a consecuencia de ser portadores de

ABSTRACT

Cancer represents a significant cause of mortality and morbidity in patients with HIV infection despite the introduction of combined antiretroviral therapy. While the impact of high-efficacy treatments has diminished the incidence or mortality for some AIDS-related tumors, non-AIDS-defining neoplasms have increased in incidence, often with a more aggressive behavior and diagnoses in more advanced disease stages. The modified prognosis of HIV-carrying or AIDS-suffering patients requires individualized therapy alternatives, particularly for non-AIDS-defining neoplasms such as lung cancer, anal cancer, hepatoma, etc. On the other hand potential interaction between antiretroviral agents and chemotherapy, which often use the same metabolism mechanisms, render systemic therapy for these tumors particularly challenging. The goal of this review is to analyze epidemiological data, particularly incidence changes and prevention factors, as well as the management of non-AIDS-defining tumors, in addition to Kaposi's sarcoma and cervix cancer, both conditions associated with HIV infection.

KEY WORDS: Therapeutic approach. Non-lymphoid neoplasms. Cancer. AIDS. HIV.

infección por VIH (SIDA) (1,2). Además del sarcoma de Kaposi, un grupo de tumores se relacionaron claramente con la infección por VIH debido a un inexplicable aumento de su incidencia. Así, junto al SK, los linfomas no-Hodgkin (LNH) y cáncer de cérvix invasivo (CCI) forman un grupo de tumores definitivos de sida. Sin embargo existe un grupo heterogéneo y más amplio de tumores no definitivos de el sida, que presentan una

mayor incidencia en estos pacientes, que puede llegar a ser 2 veces superior al riesgo normal (3).

La introducción en 1996 de combinaciones con inhibidores de la proteasa (IP) en terapias antirretrovirales de alta eficacia (HAART, por sus siglas en inglés) ha permitido disminuir de forma importante la mortalidad asociada a infecciones con un aumento de la probabilidad de supervivencia asociado a la enfermedad. Probablemente esto, unido al uso amplio de tratamientos inmunosupresores, ha condicionado el aumento de incidencia de neoplasias relacionadas con infección por VIH y otras enfermedades malignas en esta población (4,5). Así los linfomas de Hodgkin, cáncer de pulmón, piel, anal, o hepatocarcinoma han experimentado un aumento tanto en incidencia como en mortalidad en los pacientes con sida. La patogénesis de estos tumores es muy variable y relacionada tanto con factores ambientales como el tabaquismo o la exposición solar, como a virus oncogénicos (6). En el metaanálisis publicado por Grulich en pacientes infectados por VIH e inmunosuprimidos postransplante, sugiere que la causa del aumento de los tumores debe ser atribuida a la inmunodeficiencia (7).

Prevenir y tratar los tumores sin comprometer el control de la infección por VIH es una situación que provoca un amplio debate tanto para las neoplasias definitivas como del resto de tumores asociados.

EPIDEMIOLOGÍA

La asociación entre la inmunosupresión producida por la infección por VIH o el sida y la aparición de tumores relacionados está bien establecida desde la introducción de los tratamientos HAART. Los resultados de estudios epidemiológicos que analizan la incidencia de cáncer asociado a sida en pacientes portadores de VIH y pacientes que padecen sida, comparando el número de casos observados con la incidencia estimada en la población normal, pueden tener resultados diferentes según los grupos de riesgo estudiados (hábito sexual, uso de drogas endovenosas, etc.) o el grado de inmunosupresión (mayor en los pacientes con sida que en los portadores de infección por VIH). Los resultados de tres estudios que compararon la incidencia en el periodo pre-HAART y el actual, demostraron que, de los tumores definitivos de sida, la incidencia de SK y LNH ha disminuido de forma importante, pero no así en el CCI que se mantiene estable en el tiempo (8-10). El riesgo de estos tres cánceres permanece sin embargo siendo más alto que en la población normal. Para el resto de tumores la incidencia se mantiene entre 2 y 3 veces mayor de forma consistente y dependiendo del tipo de tumor. Así la incidencia de enfermedad de Hodgkin (LH) ha aumentado en la "era HAART", al igual que la del cáncer de pulmón e hígado, parcialmente relacionados con el hábito tabáquico y la coinfección por virus de hepatitis B y C, o el cáncer anal relacionado con infección por el virus del papiloma humano (10).

En un metaanálisis que incluye 7 estudios de pacientes VIH/SIDA y 7 estudios de pacientes sometidos a trasplante, se confirmó un aumento del riesgo del mismo tipo de cánceres en ambos grupos respecto a la

población general, la mayor parte relacionados con causas infecciosas (LNH, LH, SK, hepatoma, CCI, anal), siendo la excepción el cáncer de pulmón (7).

Varios estudios demuestran que el cáncer asociado a sida tiende a ser más agresivo y con menos posibilidades de curación. Aproximadamente una de cada 3 muertes en pacientes con infección por VIH son debidas a tumores malignos. Un estudio francés demostró que el 42% fueron debidas a tumores que definen sida y un 58% a otros tumores. El estudio de Biggar describiendo la supervivencia asociada al cáncer en pacientes con sida en Nueva York mostró tasas de supervivencia a 2 años de 58% para KPS, 41% en LND, 29% en LNH primario cerebral, 64% en CIC, 10% en cáncer de pulmón, 55% en LH y 76% en cáncer anal. Estos datos confirman el aumento de riesgo de mortalidad por cáncer respecto a la población normal (11).

TUMORES NO HEMATOLÓGICOS DEFINITIVOS DE SIDA (CÁNCER ASOCIADO A VIH)

SARCOMA DE KAPOSI

El SK es una enfermedad muy poco frecuente en la población general sin infección por VIH. Usualmente además tiene un comportamiento indolente y afecta pacientes de edad avanzada. En pacientes con VIH la incidencia es hasta 300 veces superior y se asocia a infección de alta prevalencia por herpesvirus 8 (HHV-8) (12). No se ha demostrado la relación causal, a pesar de la estrecha relación entre seropositividad para HHV-8 y SK, siendo más probable un origen multifactorial. Mientras que pacientes inmunocompetentes infectados por HHV-8 no desarrollan SK, en pacientes con CD4 disminuidos se presenta como una enfermedad frecuente y agresiva. A pesar de que la terapia HAART ha disminuido la incidencia de SK, se han descrito casos en pacientes con buen control de la carga viral y de nivel de CD4 (13). El grado de viremia HHV-8 no ha demostrado utilidad ni en el diagnóstico del SKP ni en la monitorización de la enfermedad (14).

La incidencia de SK ha disminuido desde la introducción de HAART, pero continúa siendo el segundo tumor en frecuencia en pacientes con infección por VIH. Si bien en los años ochenta fue la enfermedad más frecuente asociada a VIH afectando al 30% de los pacientes, en la actualidad supone un 10% de los tumores asociados. La incidencia de SKP disminuyó de 32 cada 1.000 personas/año a 3 por 1.000 personas/año entre 1993 y 1999 respectivamente, manteniéndose estable desde entonces según los datos del registro de pacientes con infección por VIH de los hospitales franceses (15). El riesgo de SK visceral disminuyó más que la forma cutánea (> 50 vs. < 30% respectivamente). Como causa de mortalidad disminuyó del 15,6% en 1994 al 7,1% en 1998. Estudios recientes demuestran que los pacientes que desarrollan SKP tienen evidencia de fallo viral. El beneficio en el control del SK es independiente del tipo de tratamiento HAART y ha demostrado ventaja en los pacientes con SK que siguen tratamiento, especialmente cuando tienen afectación visceral (16).

De los factores pronóstico clásicos utilizados para la estadificación del SK (volumen tumoral, niveles de CD4 y linfocitos T, afectación sistémica), desde la introducción del HAART, sólo la carga tumoral y la afectación sistémica identifican pacientes de alto riesgo (17-19). Este tratamiento, que ha presentado un gran beneficio en cuanto a la regresión del volumen, número de lesiones y el control de la viremia, representa el primer paso en el tratamiento de la enfermedad.

CÁNCER CERVICAL INVASIVO (CCI)

Algunos autores reportan que el aumento de incidencia de CCI coincide con el aumento de incidencia en la población general, sin considerar la inmunosupresión como factor de riesgo de CCI (20). Además las mujeres VIH+ con ICC suelen tener niveles más altos de células CD4 que las mujeres VIH+ con otras enfermedades malignas. A pesar de ello la incidencia de CCI es 5 a 9 veces superior en pacientes VIH+ respecto a las VIH-. En algunas series supone más del 50% de los tumores asociados a VIH (21,22).

El virus de papiloma humano (HPV) es factor causal del cáncer cervical, fuertemente asociado a la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) precursoras del CCI (23,24). Las mujeres infectadas por VIH tienen mayor probabilidad de infección por HPV debido posiblemente a que el factor de riesgo que es la transmisión sexual, es común para ambas. Por otro lado, la infección por HPV puede predisponer a la persona a la infección por VIH y facilitar su extensión. Además la disminución de CD4 se asocia con un aumento del riesgo de infección por HPV (25).

Mientras que la asociación VIH y CCI no está claramente establecida, sí lo está para el CIN. De hecho, la inmunosupresión está asociada con la displasia cervical, y a diferencia que las personas seronegativas, en que las lesiones de bajo grado tienden a desaparecer sin tratamiento, en pacientes con infección por VIH tienden a progresar y recidivar tras tratamiento (26).

La incidencia de CCI no se ha modificado desde la introducción del HAART, de la misma forma que no se ha demostrado mejoría en la incidencia de lesiones escamosas intraepiteliales o la neoplasia cervical intraepitelial precursoras de CCI (24). A pesar de que HAART no demostró disminuir la prevalencia de infección por VIH, permite una disminución significativa del número de casos con infección por HPV-16 y HPV-18 (subtipos oncogénicos de HPV), lo que sugiere un efecto positivo sobre la infección aguda, aunque no en la avanzada (25).

TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA

Las neoplasias asociadas a VIH no sólo son más frecuentes, sino con un comportamiento más agresivo que en la población general. Se reconoce la inmunosupresión como el factor de riesgo más importante, pero no está claramente establecido cuál es la mejor forma de prevención o su manejo terapéutico.

CÁNCER ANAL

De forma similar al CCI, el cáncer anal está íntimamente relacionado con la infección por VIH y la presencia de lesiones precáncerosas como LEI y neoplasia anal intraepitelial (13). Su incidencia ha aumentado en pacientes con VIH y la presencia de lesiones precáncerosas como LEI y neoplasia anal intraepitelial. Igualmente está asociado con las formas oncogénicas del HPV (HPV-16 y HPV-18) (14). La mayor parte de estudios indican un aumento de riesgo de 30 a 50 veces en pacientes infectados por VIH y hasta 60 veces en casos de VIH+ y homo- o bisexualidad (27).

La incidencia (al igual que el CCI) ha aumentado en pacientes VIH+. En pacientes con sida en Estados Unidos la incidencia estandarizada anual en Estados Unidos se mantiene en cifras de 20,7 y 19,6 por 100.000 personas/año en las cohortes 1990-1995 y 1996-2002 respectivamente (9). Las tasas globales de incidencia de la base de datos de los hospitales franceses demuestran un aumento de incidencia en los últimos años con 10,5 por 100.000 personas/año entre 1992 y 1996, 18,4 entre 1996 y 1998 y 39,6 entre 1999 y 2004 (29). Los posibles beneficios de la introducción de HAART en la incidencia del cáncer anal y lesiones precáncerosas no han sido demostrados y no hay diferencias en la incidencia en los estudios que lo analizan, antes y después de HAART (29,30).

Los mecanismos de prevención se basan en la identificación de lesiones intraepiteliales de alto grado. En el estudio de Abramowitz, el 23% de 473 pacientes VIH+ presentó lesiones anales por HPV, de los cuales 36% eran homosexuales, 15% heterosexuales y 11% mujeres (31). Esto demuestra que los pacientes VIH+ tienen un riesgo aumentado de cáncer anal, mayor en la población homo- o bisexual, pero también presente en otros colectivos, lo que sugiere el uso de drogas endovenosas como mecanismo de contagio (27). Algunos autores sugieren que el screening con test de Papanicolau puede tener beneficio similar a otros programas de prevención de riesgo de cáncer anal, así como la anoscopia o biopsia anal para diagnosticar lesiones intraepiteliales o cáncer invasivo (32).

CÁNCER DE PULMÓN

La incidencia ha aumentado en pacientes VIH+ y la mayor parte de estudios indican un aumento de riesgo de 2,5 a 7,5 veces comparados con la población VIH-, especialmente en pacientes jóvenes y fumadores (27). El cáncer de pulmón es la neoplasia no definitoria de sida más frecuente observada en muchos estudios, y la que mayor mortalidad produjo en pacientes sida en San Francisco entre 1994 y 1998 (33,34).

Algunos estudios reportan la correlación positiva entre inmunosupresión y cáncer de pulmón (35). Es reconocido que pacientes VIH+ son más fumadores que la población general. Un estudio demostró en pacientes con cáncer de pulmón, doble consumo de cigarrillos en pacientes VIH+ respecto a pacientes VIH- (36). Otro estudio que comparó mujeres VIH+ y VIH- con similar historia de tabaquismo, demostró el doble de incidencia en la población seropositiva (21).

Antes de la introducción del HAART las tasas de cáncer de pulmón eran bajas, probablemente debido a la elevada mortalidad asociada a sida. Análisis recientes indican un aumento de 9 veces en la incidencia del cáncer pulmonar (37).

CÁNCER DE TESTÍCULO

Es el cáncer más frecuente en la población general entre los 15 y 34 años. La mayor parte de estudios indican un aumento de riesgo de 1,4 a 8,2 veces comparado con la población general (38). A pesar de que no hay evidencia de causa viral en este tumor, la presencia de virus de Epstein-Barr y retrovirus endógenos humanos K10, se ha asociado con el cáncer de testículo y podrían estar implicados en su desarrollo en la población VIH+ (39). Existe controversia en su asociación con la inmunosupresión, demostrada en un estudio (36). No hay evidencia de diferencias en la incidencia desde la introducción de HAART (40).

OTRAS NEOPLASIAS

El riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer está ligeramente aumentado en la población VIH+ (41). Esto incluye el cáncer de piel, no-melanoma (especialmente carcinoma basocelular) y el hepatocarcinoma relacionado con uso de drogas endovenosas y asociado a infección por virus B y C (8). Por el contrario, otros tipos de cáncer, como los de próstata, mama y vejiga parecen haber disminuido, sin que la causa sea conocida, pudiendo contribuir de alguna forma la mortalidad por el sida. El riesgo de cáncer de mama era más bajo en la era pre-HAART y aumentó ligeramente entre 1980 y 2002 aproximándose al riesgo de la población normal. Otros tumores sólidos descritos han sido tumores conjuntivales, sarcomas y melanoma, generalmente diagnosticados en estadios avanzados y de comportamiento agresivo (42).

TRATAMIENTO

GENERALIDADES

Está demostrado que la combinación de los agentes antineoplásicos y el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART por sus siglas en inglés) permite obtener mejores tasas de respuestas y mayores tasas de supervivencia en comparación con el tratamiento antineoplásico exclusivo. Sin embargo existen múltiples interacciones medicamentosas que se presentan debido a que los inhibidores de proteasas (IP) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) son substratos y potentes inhibidores o inductores del sistema del citocromo (CYP) P450 (43). Como muchos antineoplásicos son también metabolizados por el sistema del CYP P450, la coadministración con HAART puede resultar en la acumulación de los diferentes metabolitos activos con la posible toxicidad secundaria, o en la disminución de la eficacia de una o ambas clases de fármacos. Pocos datos existen que descri-

ban las interacciones farmacocinéticas entre los fármacos antineoplásicos y los antirretrovirales. En la tabla I se resumen las posibles interacciones que podrían existir, y que deben ser tomadas en cuenta en el momento de planificar un tratamiento farmacológico antineoplásico concurrente con HAART (44).

El paclitaxel y el docetaxel son metabolizados por el sistema del CYP, pero existen diferencias en las isoenzimas que intervienen, siendo el metabolismo del docetaxel exclusivo de CYP3A4. Se han reportados casos de toxicidad severa a paclitaxel en pacientes tratados con HAART (45). En una paciente tratada con docetaxel y trastuzumab se ha descrito un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y neutropenia febril de evolución fatal. Aunque otros factores podrían estar asociados, estos reportes demuestran la importancia de una adecuada vigilancia de la toxicidad en pacientes tratados con taxanos y HAART (46).

De forma similar, los alcaloides de la vinca son substratos de CYP3A4. Pacientes con sida tratados con quimioterapia tipo CHOP asociado a HAART, presentan una mayor frecuencia, estadísticamente significativa, de neuropatía periférica grado 4 comparado con pacientes que sólo reciben CHOP. Graves complicaciones han sido descritas con la combinación de HAART y vinblastina (47,48).

Otros agentes, como las epipodofilotoxinas (etopósido y tenipósido), camptotecinas (irinotecán y topotecán), y los agentes alquilantes (ciclofosfamida e ifosfamida), pueden interaccionar con HAART. Sin embargo, las antraciclina (doxorubicina y daunorrubicina) no son metabolizadas por el mismo sistema CYP que HAART, por lo cual la coadministración de ambos grupos de fármacos no tiene por qué representar un detrimento en la eficacia de las antraciclina. Igualmente, se ha observado que la farmacocinética de las antraciclina liposomales no se modifica por la coadministración de HAART (49,50).

TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS DEFINITORIAS DE SIDA

SARCOMA DE KAPOSI

El tratamiento antirretroviral de alta eficacia es un componente fundamental del tratamiento oncológico del sarcoma de Kaposi (SK) asociado al sida, y en la medida de lo posible debe ser iniciado como primer tratamiento de esta entidad. HAART ha demostrado su eficacia en inducir la regresión en tamaño y en número de las lesiones de SK. Los beneficios de HAART incluyen la inhibición de la replicación del VIH, la disminución de la producción de la proteína Tat, la modulación de la respuesta inmune del huésped al HHV8, y la actividad antiangiogénica directa de algunos IP (51). Más recientemente se ha demostrado que la terapia HAART basada tanto en los IP como en los INNTR son igual de efectivas para proteger contra el SK (16). Finalmente la combinación de quimioterapia con HAART mejora el tiempo al fallo del tratamiento de las terapias contra el SK (52).

El manejo de pacientes con sida y SK debe tener en cuenta no sólo la regresión del tumor, sino también los

TABLA I

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS MODULADOS O METABOLIZADOS POR CYP P450 Y SU INTERACCIÓN CON LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

<i>Terapia antineoplásica</i>	<i>Isoformas que intervienen en la biotransformación</i>	<i>Interacciones con INNTR</i>	<i>Interacciones con IP</i>
Alquilantes			
Ciclofosfamida	3A4, 2B6, 2D6	↑	-
Ifosfamida	3A4	↑	↓
Lomustina	3 ^a 4	↑	↓
Antraciclinas			
Doxorrubicina	3A4	-	↓
Mitoxantrona	3 ^a 4	-	↓
Camptotecina			
Irinotecan	3A4	↓	
Topotecan	3 ^a 4	↑	
Epipodofilotoxinas			
Etopósido	3 ^a 4	↓	↑
Taxanos			
Docetaxel	3A4	↓	↑ ↑
Paclitaxel	3A4, 2C8	↓	↑
Alcaloide de la vinca			
Vincristina	3 ^a 4	↓	↑

↑, interacción que incrementa la concentración del metabolito activo; ↓, interacción que disminuye la concentración del metabolito activo; -, interacción potencial mínima.

posibles efectos colaterales del tratamiento en el estado hematológico e inmunológico del paciente. Para pacientes con enfermedad sintomática o afectación de órganos vitales, se requiere un tratamiento precoz y citorreductor. En pacientes asintomáticos con lesiones indolentes, el tratamiento de estas lesiones puede producir beneficios psicológicos. Dado el curso natural de la enfermedad y el gran número de tratamientos efectivos para el tratamiento de la enfermedad cutánea, la observación ya no se contempla como tal.

Los tratamientos locales pueden ser útiles en el manejo de los pacientes con afectación cutánea limitada, e incluyen diversas modalidades como la crioterapia, el tratamiento fotodinámico, las inyecciones intralesionales, la radioterapia, y la aplicación tópica de diversas drogas. Algunos tratamientos incluyen dosis bajas de vinblastina (0,1 ml hasta 0,1 mg/ml), pequeños volúmenes de sulfato de tetradodecil al 3% y nitrógeno líquido (53,54). El láser es efectivo pero caro y no produce mejores resultados que el nitrógeno líquido. Ninguno de estos productos altera el curso de la historia natural del SK y los resultados cosméticos no son tan aceptables como los obtenidos con la radioterapia. En las localizaciones donde la radioterapia produce cierta morbilidad, como por ejemplo la cavidad bucal, o no es posible aplicarla, la terapia intralesional podría ser efectiva. Se han observados respuestas variables con retinoides tópicos (55), interferón intralesional (56), factor plaquetario-4 intralesional, y β -HCG. A largo plazo los tratamientos locales suelen dar resultados estéticos pocos satisfactorios, a menos que se traten de lesiones muy pequeñas.

La quimioterapia sistémica es recomendable para pacientes con SK avanzado (afectación visceral usualmente vista en pacientes no tratados previamente para la infección por el VIH) o con enfermedad rápidamente progresiva. Así mismo está indicada para pacientes con una amplia afectación cutánea. La decisión de iniciar tratamiento no se debe basar exclusivamente en la extensión del SK, sino que hay que considerar otros factores como el estado general, las funciones orgánicas, especialmente la función hepática, el grado de inmunodepresión, y la medicación concomitante (57). El tratamiento es paliativo y puede requerir la administración intermitente de diferentes fármacos.

La quimioterapia está justificada en aquellos pacientes en los cuales es necesario inducir una rápida respuesta. En pacientes en los que una respuesta rápida no es tan crucial, especialmente en aquellos en donde la enfermedad no representa a corto plazo una amenaza para la vida o en donde los efectos secundarios de los tratamientos pueden afectar la calidad de vida del paciente, se puede considerar la posibilidad de tratamiento con interferón- α . Esta modalidad de tratamiento debe utilizarse en combinación con HAART y en pacientes que sólo presenten afectación cutánea por la enfermedad (58). El uso de interferón- α produce leucopenia, síntomas gripales, y en ocasiones depresión.

A comienzos de la epidemia del sida, altas tasas de respuestas fueron obtenidas con esquemas de quimioterapia que combinaban bleomicina, doxorrubicina y vincristina o vinblastina, aunque la toxicidad secundaria fue sustancial y la duración de la respuesta limitada

(59). Actualmente la poliquimioterapia ha sido sustituida por regímenes de monoterapia más eficaces y con menor toxicidad (59,60). La doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx[®]) está aprobada como tratamiento del SK, observándose en la era HAART tasas de respuestas cercanas al 80% o más. El paclitaxel también muestra una tasa de respuesta elevada, que van desde el 59 al 71%. Estos resultados fueron obtenidos de ensayos en fase II realizados antes de la era HAART (61), y permiten que el paclitaxel sea una buena opción para el tratamiento de segunda línea, aunque en algunos centros se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad que amenaza la vida.

El número de ciclos de quimioterapia varía entre los pacientes, y depende del tipo de fármaco empleado. De forma razonable se recomienda tratar a los pacientes hasta alcanzar la máxima respuesta, y a continuación aumentar el tiempo entre las dosis para mantener la respuesta, o interrumpir el tratamiento. En el caso de pacientes con mal control del VIH, el SK progresa al poco tiempo de interrumpir la quimioterapia. En tales casos, una estrategia útil puede ser el de aumentar la longitud del ciclo de quimioterapia hasta el momento justo del inicio de la progresión (habitualmente 6 semanas), en un esfuerzo para mantener la estabilidad de la enfermedad con una intensidad de dosis lo más baja posible. La progresión del SK después de una quimioterapia no implica necesariamente resistencia o fracaso del tratamiento, por lo que un mismo agente puede ser usado nuevamente como tratamiento.

Los pacientes que obtienen el máximo beneficio del HAART tienen más probabilidades de poder suspender la quimioterapia después de haber obtenido la máxima respuesta, manteniendo e incluso mejorando la respuesta con la terapia HAART de mantenimiento. Sin embargo, y a pesar del HAART, algunos pacientes con SK agresivos o VIH resistentes, necesitan tratamientos antitumorales más prolongados e incluso indefinidos. De todas maneras, el tratamiento prolongado con quimioterapia puede limitar la capacidad de mantener la terapia de forma indefinida, principalmente debido a toxicidad no controlada, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos.

Como el SK es un tumor muy vascularizado, están en marcha estudios que intentan evaluar la eficacia de los inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento del SK. Medicamentos con actividad antiangiogénica como la talidomida, COL-3 e interleukina-12, han demostrado beneficios en pacientes con SK. La combinación de inhibidores de la angiogénesis con agentes citotóxicos está en estudio (62,63). Algunas drogas antiherpéticas, como el ganciclovir y el cidofovir, pueden bloquear *in vitro* la replicación del HHV8, por lo que se ha planteado la cuestión de si estos fármacos podrían tener alguna actividad en el tratamiento del SK. Un estudio aleatorizado de ganciclovir oral *versus* ocular para el tratamiento de la infección ocular por citomegalovirus, mostró una menor tasa de incidencia de SK en los pacientes que fueron tratados con ganciclovir oral. A pesar de la posible actividad en la prevención del SK, estas drogas no han demostrado eficacia

en el tratamiento del SK establecido. Sin embargo, es posible que nuevas drogas antivirales puedan ser desarrolladas en el futuro próximo. Otra vía metabólica que está siendo evaluada tiene que ver con la actividad del HHV8 sobre el protooncogén c-kit, existiendo un pequeño estudio con imatinib que demuestra actividad anti-SK en 4 de los 5 pacientes tratados (64). Estos enfoques basados en la patogenia de la enfermedad son motivos de futuros estudios.

LINFOMA NO HODGKIN (LNH)

El pronóstico de los pacientes con sida afectados de LNH antes de la era HAART estaba determinado principalmente por el recuento de células CD4 más que por el tipo de linfoma. La supervivencia a 2 años era aproximadamente del 10%, y el tratamiento quimioterápico era administrado habitualmente a dosis inferiores debido a que el pronóstico era independiente de las dosis de quimioterapia, y a la preocupación de producir toxicidad inaceptable para los pacientes (65). Con el advenimiento de HAART y la consiguiente restauración de la inmunidad, los regímenes habituales son mejor tolerados y pueden mejorar la supervivencia. Entre los esquemas habituales están el régimen CHOP-R (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más rituximab) para la mayoría de los subtipos de linfomas, y la combinación MEGA-CHOP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, doxorubicina, G-CSF) y metotrexato para el linfoma de Burkitt (66). Los factores pronósticos son principalmente los mismos que están establecidos en el Índice Pronóstico Internacional (IPI). La pregunta que aún sigue en debate es si el HAART debe ser administrado concomitante con la quimioterapia o reiniciado después de finalizada la misma. Estudios previos con quimioterapia sin HAART han demostrado que las razones para omitir el tratamiento antirretroviral son el potencial riesgo de toxicidad elevada secundaria a las múltiples interacciones medicamentosas que se pueden establecer, y el incumplimiento por algunos pacientes del tratamiento antirretroviral durante la quimioterapia (67). Por otro lado existen trabajos que han mostrado la posibilidad de realizar quimioterapia concurrente con HAART. Un estudio publicado en 2001 incluyó 65 pacientes con LNH asociado al sida tratados con quimioterapia de combinación tipo CHOP a dosis completas o reducidas, concurrente a HAART. La tasa de respuesta observada fue del 48 y del 30%, respectivamente. Sólo un paciente presentó una infección oportunista durante el tratamiento con quimioterapia, y se detectó una disminución significativa del aclaramiento de ciclofosfamida en comparación con las series históricas, que no se tradujo en un incremento de la toxicidad (68). Otros estudios han confirmado la posibilidad de combinar quimioterapia tipo CHOP y HAART sin que esto represente un incremento de la toxicidad. En cualquier caso, el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) puede prevenir las complicaciones hematológicas o la necesidad de disminuir

las dosis de la quimioterapia. Es esencial incluir en el tratamiento la profilaxis adecuada para infecciones oportunistas, en especial para toxoplasmosis e infección por *Pneumocystis jiroveci*. También se recomienda suspender el tratamiento con zidovudina, debido a sus efectos mielosupresores.

En todo caso, los pacientes pueden ser tratados con dosis completas de los fármacos del régimen CHOP, con o sin rituximab, o con dosis ajustadas de los fármacos del régimen EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) (69,70). Con respecto a rituximab, datos recientes muestran resultados preocupantes de los esquemas con rituximab en términos de seguridad terapéutica, que deben ser tomados en cuenta. Por ejemplo Kaplan y cols. (71) reportan que en el ensayo 010 del *AIDS Malignancies Consortium*, 15 de los 16 fallecimientos ocurridos por infección fueron en la rama que recibió rituximab. Por otro lado Boue y cols. (72) en un estudio similar muestran que la mayoría de los fallecimientos se producen por la progresión del linfoma. Estas diferencias entre ambos estudios podrían ser debidas a los diferentes niveles de células CD4, que eran menores en el primero de los estudios. Sin embargo, un estudio alemán reciente no logra detectar en pacientes con importante disminución de la inmunidad un incremento de la mortalidad por infección cuando son tratados con rituximab. En todo caso, las tasas de respuestas observadas en las combinaciones de quimioterapia con rituximab son normalmente superiores al 50%, con medianas de supervivencia a los dos años entre el 56 al 75%, lo que hace que los pacientes con LNH asociados al sida deban ser tratados de forma similar que los pacientes sin infección por el VIH (44). Por último, el tratamiento del linfoma del SNC en pacientes con sida está basado en la radioterapia cerebral combinada con corticoides, con o sin metotrexato a altas dosis, y el pronóstico ha mejorado de forma significativa desde el inicio del HAART (132 *versus* 33 días, respectivamente) (73).

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Es bien conocido que las mujeres afectas por la infección del VIH tienen un alto riesgo de padecer cáncer de cuello uterino. Dependiendo de la estadificación (habitualmente estas pacientes se presentan con enfermedad avanzada al diagnóstico), las recomendaciones de tratamiento son las mismas que las que se indican para las pacientes no afectadas por la infección del VIH, teniendo en cuenta en todo momento las posibles interacciones farmacológicas que se pueden producir entre el HAART y los agentes citotóxicos (74). Las pacientes con sida afectas de cáncer de cuello uterino tienen más riesgo de morir por el cáncer que por el sida, por lo que es muy importante en esta población los programas de diagnóstico precoz para reducir la incidencia de estadios avanzados y mejorar la mortalidad.

TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS NO DEFINITORIAS DE SIDA

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Antes de la era HAART, los pacientes con enfermedad de Hodgkin asociada a la infección por el VIH, tenían una supervivencia limitada a 1-2 años. La quimioterapia estándar tipo ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) se asociaba a una toxicidad hematológica severa y una escasa supervivencia (supervivencia a 2 años del 45%) (75). En general la respuesta completa a quimioterapia es alta (entre el 50 al 80%), pero las recaídas son frecuentes. No existe una recomendación estándar para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en pacientes con la infección por el VIH, pero la quimioterapia convencional asociada a HAART, como el régimen ABVD, o la modalidad combinada de radioterapia y quimioterapia son tratamientos adecuados. La experiencia inicial sugiere que los antirretrovirales se pueden utilizar incluso en regímenes de dosis intensas, como el esquema BEACOOP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) (76). En un ensayo reciente el uso concurrente de HAART con el régimen Stanford-V (doxorubicina, vinblastina, mecloroetamina, etopósido, vincristina, bleomicina, prednisona, y radioterapia por enfermedad voluminosa) demuestra una alta tasa de respuesta (81%), aunque a coste de una considerable toxicidad medular y de sistema nervioso periférico (77).

CARCINOMA DE CANAL ANAL

El carcinoma de canal se suele controlar de forma muy eficaz con radioterapia y quimioterapia concurrente basada en platinos. Pocos datos prospectivos están disponibles sobre la tasa de respuesta de los pacientes con infección con VIH y carcinoma del canal anal al tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia (44). Algunos estudios recientes de la era HAART demuestran tasas de supervivencias similares entre pacientes seronegativos y pacientes con la infección por el VIH: supervivencia a 2 años del 75 y 77%, respectivamente. Los nuevos esquemas que utilizan cisplatino y 5-fluorouracilo en combinación con radioterapia son bien tolerados entre los enfermos con infección por el VIH, pero datos específicos de resultados no están disponibles (78).

CARCINOMA DE PULMÓN

No existen recomendaciones específicas, siendo la cirugía el tratamiento de elección en la enfermedad localizada. Algunas series pequeñas de casos, entre 10 y 36 pacientes, reportan medianas de supervivencia entre 3 y 8 meses en estos pacientes. Los pacientes

VIH+ presentan de forma característica la enfermedad en edades más jóvenes, estadios avanzados que pueden condicionar el tratamiento quirúrgico radical, e histología de adenocarcinoma. La prevención del tabaquismo sigue siendo fundamental en la prevención de la enfermedad (44).

CORRESPONDENCIA:

Antonio López Pousa
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Cant Antoni Maria Claret, 167
8025 Barcelona
e-mail: alopezp@santpau.cat

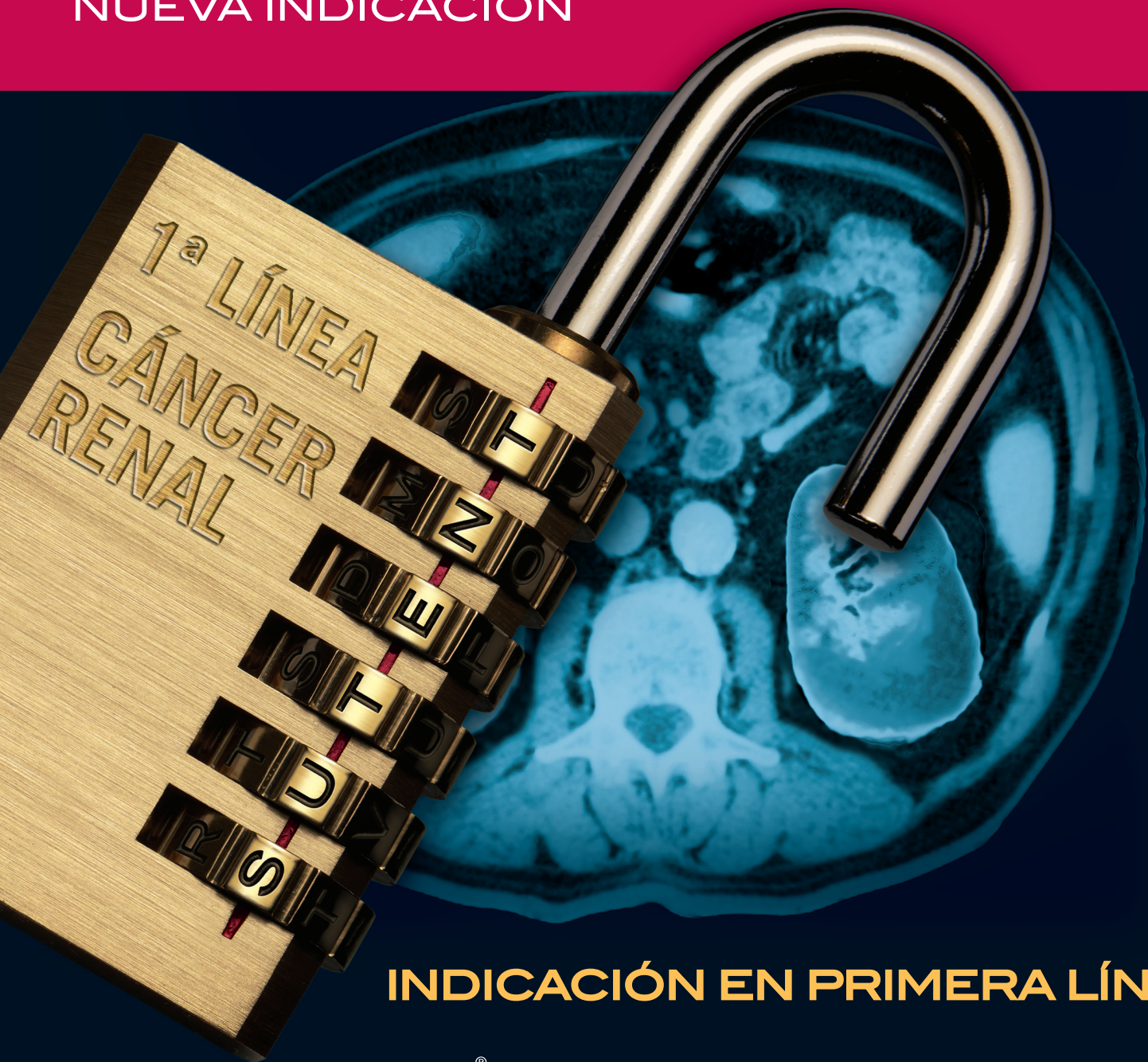
BIBLIOGRAFÍA

- Rabkin CS. AIDS and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Cancer* 2001; 37: 1316-9.
- Kaplan MH, Susin M, Pahwa SD, et al. Neoplastic complications of HTLV-III infection lymphomas and solid tumors. *Am J Med* 1987; 82: 389-96.
- Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 1993; 341: 441.
- Herida M, Marie-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3447-53.
- Penn I. Tumors of immunocompromised patient. *Annu Rev Med* 1988; 39: 63-73.
- Rabkin CS, Biggar RJ, Honn JW. Increasing incidence of cancers associated with the human immunodeficiency virus epidemic. *Int J Cancer* 1991; 41: 692-6.
- Grulich AE, Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-32.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends among cancer people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20: 1645-54.
- Sabès M, Chêne G, Dicumetiere P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292-8.
- Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3): 293-9.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequence in AIDS associated Kaposi sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-19.
- Maurer T, Ponte M, Leslie K, et al. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med* 2007; 357: 1352-3.
- Nsubuga MM, Biggar RJ, Combs S, et al. Human herpesvirus 8 load and progression of AIDS-related Kaposi sarcoma lesions. *Cancer Lett* 2008; 263: 182-8.
- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, et al. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3408-14.
- Portsmouth S, Stebbing J, Gill J, et al. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2003; 17: F17-F22.
- Nasti G, Talamini R, Antinori A, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group staging System in the HAART era. The Italian Cooperative Group on AIDS and tumors and the Italian Cohort of patients Naïve from Antiretrovirals. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2876-82.
- Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1201-7.
- Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2006; 367: 1495-502.
- Gates AE, Kaplan LD. AIDS malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncology* 2002; 16(5): 657-65.
- Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer* 2001; 94: 753-7.
- Maiman M, Frutchter RG, Clark M, et al. Cervical cancer as an AIDS defining illness. *Obstet Gynecol* 1997; 89(1): 76-80.
- Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV infection in women. *AIDS* 2000;14: 1775-84.
- Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol* 2002; 55(1): 19-24.
- Lillo FB, Ferrari B, Veglia F, et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001; 184: 547-51.
- Hajjar M, Lacoste D, Brossard G, et al. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies in a hospital-based cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: Bordeaux, France, 1985-1991. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1593-5.
- Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138: 453-9.
- Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Dramatic increase in incidence of anal cancer despite HAART in the French Hospital Database of HIV. XVI International AIDS Conference, Toronto: abstract TUAB 0305.
- De Sanjose S, Palfelsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res* 2002; 89: 201-11.
- International Collaboration on HIV and Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
- Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007; 21: 1457-65.
- Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and cost effectiveness screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999; 281: 1822-9.
- Spano JP, Massiani MA, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV infection and review of the literature. *Med Oncol* 2004; 21: 109-15.
- Loui JK, Hsu LC, Osmond DH, et al. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002; 186: 1023-7.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Cancer and HIV. *JAMA* 2001; 285: 1736-45.

36. Tirelli U, Spina M, Sandri S, et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *Cancer* 2000; 88: 563-9.
37. Bower M, Powles T, Nelson M, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 371-5.
38. Spano JP, Atlan D, Breaux JL, et al. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part II. Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Int Med* 2002; 13: 227-32.
39. Fizazi K, Amato JR, Beuzebec P, et al. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2001; 92: 1460-7.
40. Powles T, Bower M, Daugaard G, et al. Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1922-7.
41. Crum NF, Hale B, Utz G, et al. Increased risk of prostate cancer in HIV infection? *AIDS* 2002; 16: 1703-4.
42. Goedert JJ, Schairer C, Mc Neel TS, et al. Risk of breast, ovary and uterine corpus cancers among 85286 women with AIDS. *Br J Cancer* 2006; 95: 642-8.
43. Walubo A. The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3: 583.
44. Spano JP, Costagliola D, Katlama C, et al. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008; 29: 483-4.
45. Schawartz JD, Howard W, Scadden DT. Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13: 283.
46. Parameswaran R, Sweeney C, Einhorn LH. Interaction between highly active antiretroviral therapy (HAART) and taxanos: a report of two cases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 95b (abstr. 2194.)
47. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 155.
48. Makinson A, Martelli N, Peyrière H, et al. Profound neutropenia resulting from interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in a patient with HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 2007; 78: 358.
49. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 11.
50. Fumagalli L, Zucchetti M, Parisi I, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 495.
51. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005; 10: 412.
52. Bower M, Fox P, Fife K, et al. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13: 2105.
53. Lucatorto FM, Sapp JP. Treatment of oral Kaposi's sarcoma with sclerosing agent in AIDS patients: a preliminary results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 192.
54. Walmsley S, Nortfelt DW, Melosky B, et al. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. *Panretin Gel North American Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 235.
55. Bonhomme L, Fredj G, Averous S, et al. Topical treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with all-trans-retinoic acid (Letter). *Ann Oncol* 1991; 2: 234.
56. Dupuy J, Price M, Lynch G, et al. Intralesional interferon-alpha and zidovudine in epidemic Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 966.
57. Di Lorenzo G, Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L, et al. Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet Oncol* 2007; 8: 167.
58. Krown SE, Real FX, Cunningham-Rundles S, et al. Preliminary observations on the effect of recombinant leukocyte A interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1983; 308: 1071.
59. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353.
60. Stewart S, Jablonoswki H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 683.
61. Saville MW, Lietzan J, Pluda JM, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Lancet* 1995; 346: 26.
62. Fife K, Howard MR, Gracie F, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 751.
63. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, et al. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1389.
64. Koon HB, Bublely GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 982.
65. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA. Low-dose compared with standard dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1641.
66. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 2007; 136: 685.
67. Powles T, Matthews G, Bower M. AIDS related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 335.
68. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2171.
69. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 155.
70. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003; 101: 4653.
71. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005; 106: 1538.
72. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4123.
73. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001; 15: 2119.
74. Robinson W. Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Semin Oncol* 2000; 27: 463.
75. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 444.
76. Hartmann P, Rehwal U, Salzberger B, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003; 14: 1562.
77. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002; 100: 1984.
78. Hung A, Crane C, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer* 2003; 97: 1195.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: ▲ Tyverb 250 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene lapatinib dicitrato monohidrato, equivalente a 250 mg de lapatinib. Excipientes: **Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina, Povidona (K30), Carboximetilalmidón sódico (Tipo A), Estearato de magnesio. **Recubierta del comprimido:** Hipromelosa, Dióxido de titanio (E171), Macrogol 400, Polisorbato 80, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172). **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Comprimidos recubiertos con película con forma ovalada, biconvexos, amarillos, con "GS XJG" grabado en una cara. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tyverb, en combinación con capecitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 (HER2). Los pacientes deben tener enfermedad progresiva tras haber recibido tratamiento previo, que debe incluir antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica. **Posología y forma de administración:** El tratamiento con lapatinib sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos. Los tumores que sobreexpresan ErbB2 se definen por IHC3+ ó IHC2+ y amplificación de genes o por amplificación génica solamente. La amplificación de genes debe realizarse utilizando un método preciso y validado. Lapatinib se toma en combinación con capecitabina. La dosis recomendada de lapatinib es de 1.250 mg (cinco comprimidos) una vez al día de manera continuada. No debe dividirse la dosis diaria. Lapatinib debe tomarse al menos una hora antes o al menos una hora después de los alimentos. Para minimizar la variabilidad en cada paciente, debe estandarizarse la administración de lapatinib en relación con la ingesta de alimentos, por ejemplo, tomarlo siempre antes de una comida (para información sobre la absorción ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Las dosis olvidadas no deben reemplazarse por otras y la administración debe reanudarse con la dosis diaria siguiente (ver sección Sobredosis). La dosis recomendada de capecitabina es de 2.000 mg/m²/día, tomada en 2 dosis separadas 12 horas, en los días 1 – 14, en ciclos de 21 días. Capecitabina debe tomarse con alimentos o dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. **Retraso de dosis y reducción de dosis: Acontecimientos adversos cardíacos:** Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib en pacientes con síntomas asociados con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de grado 3 o superior, de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) o si su FEVI está por debajo del límite inferior de los valores normales establecidos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Puede reiniciarse el tratamiento con lapatinib a dosis reducida (1.000 mg/día) después de un mínimo de 2 semanas si la FEVI vuelve a valores normales y la paciente está asintomática. **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:** Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib en las pacientes que experimenten síntomas pulmonares de grado 3 o superior, según los criterios NCI CTCAE (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Otras toxicidades:** Cuando una paciente desarrolle toxicidades de grado 2 o superior de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE), puede considerarse la interrupción del tratamiento con lapatinib. Cuando la toxicidad mejora a grado 1 o menor, puede reiniciarse el tratamiento con dosis de 1.250 mg/día. Si la toxicidad reaparece, debe reiniciarse el tratamiento con lapatinib a una dosis menor (1.000 mg/día). Debe consultarse la ficha técnica de capecitabina para las recomendaciones sobre retraso y reducción de dosis de capecitabina. **Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se aconseja tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave ya que no se tiene experiencia del uso de lapatinib en esta población. **Insuficiencia hepática:** Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib cuando se observen cambios graves en la función hepática; y no se debe reiniciar el tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Debe tenerse precaución con la administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave debido al aumento de la exposición al medicamento. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son insuficientes para proporcionar recomendaciones sobre un ajuste de dosis. **Pediatría:** No se recomienda el uso de Tyverb en pediatría debido a que los datos de eficacia y seguridad son insuficientes. **Pacientes de edad avanzada:** Los datos de uso de lapatinib en pacientes de 65 años y mayores son limitados. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Cuando se administra lapatinib en combinación con capecitabina, se debe consultar la ficha técnica de capecitabina para la información relevante sobre contraindicaciones e información de seguridad. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se ha asociado lapatinib con notificaciones de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (ver sección Reacciones adversas). Debe tenerse precaución si se administra lapatinib a pacientes con enfermedades que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con lapatinib debe evaluarse la FEVI en todas las pacientes, para asegurar que la paciente tiene un valor basal de FEVI dentro de los límites normales establecidos. Debe continuar evaluándose la FEVI durante el tratamiento con lapatinib para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables (ver sección Posología y forma de administración). Se ha asociado lapatinib con notificaciones de toxicidad pulmonar, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (ver sección Reacciones adversas). Debe hacerse un seguimiento estrecho de los pacientes para controlar los síntomas de toxicidad pulmonar (ver sección Posología y forma de administración). Durante la utilización de lapatinib se han producido casos de hepatotoxicidad que raramente pueden llegar a ser mortales. Debe monitorizarse la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma manual o según criterio clínico. Debe interrumpirse el tratamiento con lapatinib si se observan cambios graves en la función hepática; y no se debe reiniciar el tratamiento con el medicamento. Debe tenerse precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección Posología y forma de administración). Se recomienda tener precaución si se prescribe lapatinib a pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección Posología y forma de administración). Durante el tratamiento con lapatinib se han notificado episodios de diarrea, incluyendo diarrea grave (ver sección Reacciones adversas). Es importante el tratamiento proactivo de la diarrea con agentes antidiarreicos. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración oral o intravenosa de electrolitos y fluidos y la interrupción del tratamiento con lapatinib (ver sección Posología y forma de administración – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades). Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4, debido al riesgo de disminución de la exposición a lapatinib (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, debido al riesgo de aumento de la exposición a lapatinib (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe evitarse tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con lapatinib (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib con medicamentos con un margen terapéutico estrecho y que sean sustrato de CYP3A4 o CYP2C8 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe evitarse el tratamiento concomitante con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Efectos de otros medicamentos sobre lapatinib:** Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A. En voluntarios sanos que recibieron ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a dosis de 200 mg dos veces al día, durante 7 días, la exposición sistémica a lapatinib (100 mg al día) aumentó aproximadamente 3,6 veces y la semivida aumentó 1,7 veces. Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona). La administración concomitante de lapatinib con inhibidores moderados de CYP3A4 debe realizarse con precaución y debe hacerse un seguimiento estrecho de las reacciones adversas clínicas. En voluntarios sanos que recibieron carbamazepina, un inductor de CYP3A4, a dosis de 100 mg dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica a lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%. Debe evitarse la administración conjunta de lapatinib con inductores conocidos de CYP3A4 (por ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o Hypericum perforatum [Hierba de San Juan]). Lapatinib es un sustrato para las proteínas de transporte Pgp y BCRP. Los inhibidores (ketoconazol, itraconazol, quinidina, verapamil, ciclosporina, eritromicina) y los inductores (rifampicina, Hierba de San Juan) de estas proteínas pueden alterar la exposición y/o distribución de lapatinib. La solubilidad de lapatinib es pH dependiente. Debe evitarse el tratamiento junto con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que puede disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib. **Efectos de lapatinib sobre otros medicamentos:** Lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe CYP3A4 y CYP2C8 *in vitro*. Debe evitarse la administración concomitante de lapatinib y medicamentos con margen terapéutico estrecho y que sean sustratos de CYP3A4 (por ej. cisaprida, pimozida y quinidina) o CYP2C8 (por ej. repaglinida) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si se administra lapatinib en combinación con paclitaxel (175 mg/m² cada tres semanas), puede coincidir la neutropenia grave con la diarrea. Debe garantizarse un seguimiento y tratamiento temprano de la diarrea. Lapatinib inhibe el transporte de proteínas Pgp, BCRP y OATP1B1 *in vitro*. No se ha evaluado la relevancia clínica de este efecto. No puede excluirse que lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de Pgp (por ej. digoxina), BCRP (por ej. topotecán) y OATP1B1 (por ej. rosuvastatina). La administración conjunta de lapatinib con capecitabina o trastuzumab no alteró significativamente la farmacocinética de estos agentes (o los metabolitos de capecitabina) o lapatinib. **Interacciones con comida y bebida:** La biodisponibilidad de lapatinib puede aumentar hasta 4 veces por los alimentos, dependiendo por ejemplo del contenido en grasa de la comida (ver sección Posología y forma de administración). El zumo de pomelo puede inhibir el CYP3A4 en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de lapatinib, por tanto debe evitarse durante el tratamiento con lapatinib. **Embarazo y lactancia:** No hay datos adecuados del uso de lapatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse lapatinib durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos y evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con lapatinib. No se ha establecido la seguridad del uso de lapatinib durante la lactancia. Se desconoce si lapatinib se excreta en la leche materna. En ratas, se observó un retraso del crecimiento de las crías que fueron expuestas a lapatinib vía leche materna. Debe interrumpirse la lactancia en mujeres en tratamiento con lapatinib. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades en base a la farmacocinética de lapatinib. Debe tenerse en cuenta la situación clínica del paciente y el perfil de reacciones adversas de lapatinib cuando se esté considerando la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. **Reacciones adversas:** Se ha evaluado la seguridad de lapatinib en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para varios tipos de cáncer, incluyendo pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina. Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) durante el tratamiento con lapatinib más capecitabina fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) o dermatológicas (eritrodisestesia palmar – plantar [EPP] y erupción). La incidencia de EPP fue similar en los dos brazos de tratamiento, lapatinib más capecitabina y capecitabina sola. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente que causó la interrupción del tratamiento, esto tuvo una incidencia similar en ambos grupos de tratamiento (lapatinib más capecitabina: 5%, capecitabina: 3%). Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia: Muy frecuente (≥1/10), Frecuente (≥1/100, <1/10), Poco frecuente (≥1/1.000, <1/100), Rara (≥1/10.000, <1/1.000), Muy rara (<1/10.000), no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con lapatinib. **Trastornos cardíacos:** Frecuentes; Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (ver sección Posología y forma de administración – reducción de dosis – acontecimientos adversos cardíacos y sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuentes; Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes; Diarrea, que puede conducir a deshidratación (ver sección Posología y forma de administración – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades y sección Advertencias y precauciones especiales de empleo), Náuseas, Vómitos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy frecuentes; Erupción (incluyendo dermatitis acneiforme) (ver sección Posología y forma de administración – retraso de dosis y reducción de dosis – otras toxicidades). **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Muy frecuentes; Anorexia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes; Fatiga. **Trastornos hepato biliares:** Frecuentes; Hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad. Se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con lapatinib en combinación con capecitabina, con más del 5% de diferencia en la frecuencia en comparación con capecitabina sola. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes; Dispepsia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy frecuentes; Piel seca. Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con lapatinib más capecitabina, pero fueron observadas a una frecuencia similar en el brazo de capecitabina sola. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes; Cefalea. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes; Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy frecuentes; eritrodisestesia palmar – plantar. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy frecuentes; Dolor en una extremidad, dolor de espalda. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes; Inflamación de mucosa. **Trastornos psiquiátricos:** Muy frecuentes; Insomnio. **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida:** Se han notificado episodios de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron lapatinib y fueron asintomáticos en más del 90% de los casos. Las disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 60% de los casos tras la interrupción del tratamiento con lapatinib. Se observaron disminuciones de la FEVI sintomáticas en aproximadamente un 0,1% de los pacientes que recibieron lapatinib en monoterapia. Los síntomas observados incluyeron disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones. Todos los episodios se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con lapatinib. Se notificaron disminuciones de la FEVI en un 2,5% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina, en comparación con el 1% de los pacientes que recibieron capecitabina sola. **Diarrea:** La diarrea apareció en aproximadamente el 65% de los pacientes que recibieron lapatinib en combinación con capecitabina. La mayoría de los casos de diarrea fueron grado 1 ó 2 y no requirieron interrupción del tratamiento. La diarrea responde bien al tratamiento proactivo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Erupción:** La erupción ocurrió en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron tratamiento con lapatinib en combinación con capecitabina. La erupción fue generalmente de bajo grado de gravedad y no requirió interrupción del tratamiento con lapatinib. **Sobredosis:** No hay antídoto específico para la inhibición de la fosforilación de tirosina de EGFR (ErbB1) y/o ErbB2 (HER2). La dosis oral máxima de lapatinib que se ha administrado en ensayos clínicos es de 1.800 mg una vez al día. Se ha recibido una notificación de una paciente que tomó una sobredosis de 3.000 mg de lapatinib durante 10 días y sufrió diarrea de grado 3 y vómitos en el día 10. Los síntomas se resolvieron tras la hidratación por vía intravenosa y la interrupción del tratamiento con lapatinib y letrozol. Lapatinib no se excreta renalmente de forma significativa y se une altamente a proteínas plasmáticas, por tanto no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de lapatinib. **DATOS FARMACÉUTICOS: Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. **Naturaleza y contenido del envase:** Cada envase de Tyverb contiene 70 comprimidos en blísters (poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo/aluminio) de 10 comprimidos. Cada aluminio tiene una perforación en el medio para permitir que los blíster se separen en dosis diarias de 5 comprimidos. Los envases múltiples tienen 140 comprimidos, que contienen 2 cajas de 70 comprimidos cada una, dentro de una caja más grande. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Reino Unido. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Junio 2008. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. **PRESENTACIONES Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO:** Tyverb 250 mg x 140 comp; PVP: 2.074,51€; PVP IVA: 2.157,49€. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SERVICIO NACIONAL DE LA SALUD:** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Para más información, consulte la Ficha Técnica completa del producto. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

NUEVA INDICACIÓN



INDICACIÓN EN PRIMERA LÍNEA

- SUTENT[®] ha demostrado ser más eficaz que IFN en primera línea de tratamiento de Cáncer Renal avanzado o metastásico, en un ensayo en fase III, aleatorizado, multicéntrico de 750 pacientes¹
- La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) fue significativamente superior a la de IFN α (11 meses vs 5 meses; HR = 0,42; 95% IC 0,32-0,54; $p < 0,001$)
- La Tasa de Respuestas Global fue también significativamente superior (31% vs 6%; $p < 0,001$)

ESP 04/08 SU 14



Por un mundo más sano™



NUEVO
SUTENT[®] Cápsulas
Malato de Sunitinib



Inhibición Multiselectiva