

FIEBRE, HEPATOESPLENOMEGALIA, PANCITOPENIA Y EVOLUCIÓN CATASTRÓFICA EN PACIENTE VIH

(1) Puchades F, (2) Gil A, (3) Salavert M, (4) Mayordomo E, (4) Froufe A, y (1) Artero A.

(1).-Servicio de Medicina Interna; Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. (2) Servicio de Microbiología, (3) Unidad de Enfermedades Infecciosas y (4) Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

CASO CLÍNICO:

Paciente varón de 24 años de edad que acudió al S. de Urgencias de nuestro hospital por cefalea y fiebre de 5 días de evolución (año 2007). Se trataba de un paciente con infección avanzada por el VIH de más de 8 años de evolución, secundaria a adicción a drogas por vía parenteral, y refería a su vez, infección por Virus Hepatitis C (VHC). Desde hacía un mes se encontraba en un programa de deshabituación a heroína. Había sido diagnosticado de criptococosis cerebral y de leishmaniasis visceral 5 años antes, y el paciente desconocía su estado inmunológico actual. No se encontraba en seguimiento médico ni refería estar tomando ningún fármaco antirretroviral o de profilaxis antimicrobiana (primaria ni secundaria). En la exploración física destacaba una hepatoesplenomegalia franca de varios traveses de dedo. Presentaba una taquicardia a 105lpm, sin taquipnea, y la auscultación pulmonar y respiratoria no reveló ningún hallazgo patológico. No presentaba tampoco anomalías a la exploración ni en piel ni en mucosas. La analítica inicial reveló: Hemoglobina 8,7 g/dL, Leucocitos 600/mm³, Plaquetas 75.000/mm³, IQ: 85%, AST: 31 U/L, ALT: 2 U/L, GGT: 235 U/L, FA: 304 U/L, PCr: 87mg/dL y VSG: 111mm/h. Se tomaron hemocultivos y se realizó una punción lumbar (con citobioquímico mostrando glucosa 105 mg/dL, 0 células/mm³, Proteínas totales 27mg/dL), siendo los estudios microbiológicos (tinciones y cultivos) realizados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) negativos para bacterias, micobacterias, hongos y pruebas treponémicas. La serología confirmó la presencia de coinfección por el VHC, con anticuerpos positivos y el estudio de técnicas moleculares identificó un genotipo 1b. La subpoblación de linfocitos T CD4+ era de 56 células/mm³. Las serologías frente a VHB, sífilis (RPR, TPHA), y *Toxoplasma* fueron negativas. La serología frente a CMV y Parvovirus B19 fue positiva (IgG) al igual que la de *Leishmania* (ELISA) en sangre, aunque la determinación de antígeno frente a *Leishmania* en orina fue negativa. La radiografía de tórax al ingreso fue normal, sin mostrar infiltrados, condensaciones ni nódulos y Una TAC cerebral no mostró ningún hallazgo patológico.

Ante el cuadro de fiebre, hepato y esplenomegalia y pancitopenia, se realizó una punción de médula ósea que no reveló en las tinciones directas de Giemsa la presencia de amastigotes de *Leishmania* ni otros hemoparásitos, ni se observaron micobacterias en la tinción de Ziehl, u hongos o protozoos en las tinciones de plata (Grocott), Gram, Verde Malaquita u otras adicionales. Las técnicas basadas en ácidos nucleicos (como PCR) para detección molecular de virus de la familia de Herpesvirus y de Parvovirus B19 fueron también negativas. El estudio de la médula osea descartó morfológica y citológicamente la existencia de un síndrome hemofagocítico reactivo o la presencia de células malignas de cualquier estirpe.

A pesar de estos resultados, y ante una alta sospecha de Leishmaniasis diseminada recidivante, se inició tratamiento con anfotericina B liposomal (3.5 mg/kg/día, vía iv.), y cotrimoxazol (a dosis profilácticas frente a *Pneumocystis*), con una excelente tolerancia inicial y desaparición del cuadro febril a las 72-96 horas. Comentado el caso clínico en sesión, se acordó iniciar el tratamiento antirretroviral con tenofovir, emtricitabina y lopinavir/ritonavir.

En el décimo día del ingreso, el paciente experimentó un súbito y rápido empeoramiento clínico con reaparición de febrícula, gran hepatalgia y aumento de la hepatoesplenomegalia. La tensión arterial se matuvo en cifras de 110/70mmHg, con fluidoterapia intensiva, así como el ritmo de diuresis. En estos momentos, el paciente había recuperado sin necesidad de eritropoyetina las cifras de leucocitos (8.700 leucocitos/mm³) y plaquetas (100.000 plaquetas/mm³), pero continuaba con anemia de naturaleza inflamatoria y requerimientos trasfusionales (Hb: 6,7g/dL, VCM: 89). Los marcadores inflamatorios también empeoraron: PCr: 165 mg/L, Ferritina 2.121 ng/mL, VSG: 90 mm/h, Procalcitonina 8,40 ng/ml y ácido úrico 17,9 mg/dL. Se tomaron nuevos hemocultivos y se añadió inicialmente meropenem (1g/8horas), amikacina (1.500 mg/24 horas) y posteriormente vancomicina (1 g/12 horas) y se sustituyó la anfotericina B liposomal por antimoniales [glucantime (60mg/kg)]. Una Tomografía axial computerizada toraco-abdominal (TAC) confirmó la presencia de esplenomegalia de 15 cm. con imágenes hipoatenuadas en toda la perifería, una moderada cantidad de líquido libre en pelvis y perivesicular, y adenopatías mesentéricas no significativas en su tamaño o características. Ante la negatividad de los nuevos estudios microbiológicos (prueba de Mantoux, cultivos repetidos para bacterias, micobacterias y hongos en muestras de sangre, esputo, orina y heces), se decidió la realización de una biopsia hepática, que no mostró alteraciones estructurales, y en la que se observaron espacios porta infiltrados por cambios inflamatorios, sin presencia de fibrosis. No presentaba tampoco esteatosis, granulomas, ni se detectó presencia de estructuras parasitarias compatibles con *Leishmania*, sin que se realizara cultivo.

El paciente siguió empeorando clínicamente a pesar de las medidas instauradas , presentando los días previos a su fallecimiento estos resultados de hemograma y bioquímicos: 9.100 leucocitos/mm³, 37.000 plaquetas/mm³, Hb: 7,1 g/dL, Glucosa 57 mg/dL, Urea: 96 mg/dL, Creatinina: 2,70 mg/dL, Bilirrubina total 0,70 mg/dL, GOT: 8UI/L, GPT: 1U/L, GGT: 238 U/L, FA: 462 U/L, Na: 129mEq/L, K: 3,6mEq/L, PCr de 281mg/L, y Procalcitonina 21 ng/mL.

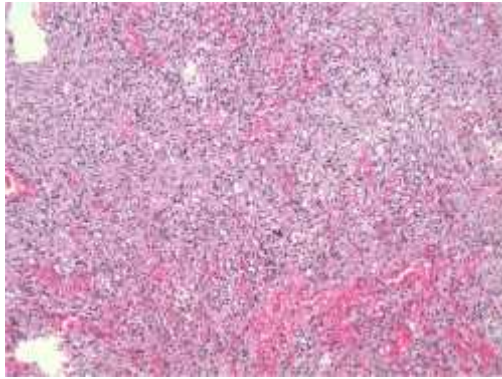
El paciente falleció a los 40 días de ingreso en situación de fracaso multiorgánico (hepático, renal y respiratorio) sin respuesta a las medidas de soporte ni antimicrobianos dirigidos. Se realizó una necropsia cuyos resultados macroscópicos revelaron una masa retroperitoneal de aspecto tumoral de 8 cm. de diámetro, de localización paravertebral lumbar izquierda, junto a una esplenomegalia acusada de 22 cm, una hepatomegalia congestiva y una cardiomegalia con ligera dilatación de ventrículo izquierdo e hipertrofia de ventrículo derecho sin estigmas de endocarditis. La práctica de una técnica de PCR de *Leishmania* en médula ósea fue positiva, y en los dos últimos hemocultivos ante mortem creció una cepa de *Enterococcus faecium* (que era sensible a la vancomicina y otros glicopéptidos).

SOLICITAMOS ANTE ESTOS HALLAZGOS DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA

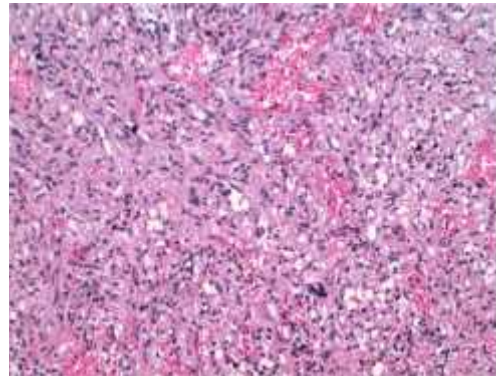
2.-RESULTADOS:

Se observa la existencia de una proliferación celular atípica, de células fusiformes, que crecen formando hendiduras, con hematíes en su interior. Crecen infiltrando extensamente el parénquima ganglionar (figuras 1 y 2) y el hígado (figuras 3 y 4). En éstas últimas imágenes de cortes histológicos de hígado la tinción

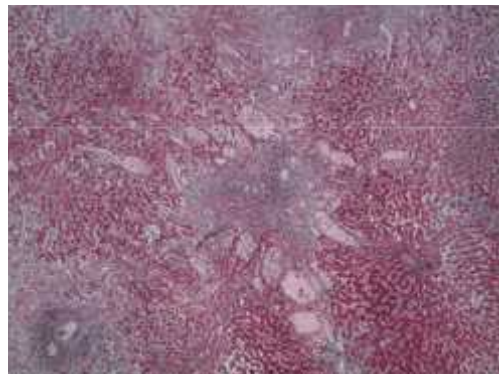
especial para colágena permite diferenciar el carácter fusiforme e infiltrativo de la lesión (imagen en azul), dejando los hepatocitos en una tonalidad violácea. El hígado, aparte de la extensa infiltración tumoral muestra un infiltrado inflamatorio linfocitario. No se aprecia mediante técnicas de inmunohistoquímica la presencia de *Pneumocystis jirovecii*.



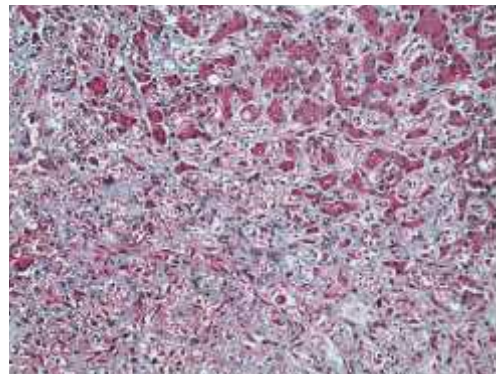
1.- Hematoxilina-Eosina Masa ganglionar 10x
2
0
x



2.- .- Hematoxilina-Eosina Masa



3.- Tricrómico biopsia hepática 10x
hepática 10x



4.- Tricrómico biopsia

El diagnóstico anatomopatológico fue de sarcoma de Kaposi (SK) tanto localizado en la masa paravertebral, como en el área visceral, afectando de forma muy extensa al hígado y al bazo, en donde destacaba la presencia de abundante necrosis. Se solicitaron técnicas de inmunohistoquímica siendo intensamente positivas para CD34 y Virus Herpes Humano tipo 8 (VHH 8).

3.- DISCUSIÓN:

El síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), descrito inicialmente en 5 varones homosexuales afectados de *Pneumocystis carinii*¹, es la expresión clínica de un retrovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cuya infección conduce a un estado de inmunosupresión. Esta inmunodepresión, cuantificable en términos de número de linfocitos T CD4+/mm³, conlleva en la mayoría de los huéspedes la aparición de una constelación de enfermedades infecciosas (muchas de ellas oportunistas), tumorales, inflamatorias y cardiovasculares que conducen, sin tratamiento apropiado, a la muerte del individuo. La morbimortalidad de la infección por el VIH ha disminuido drásticamente desde la aparición de la terapia antirretroviral (TARV) eficaz, y actualmente la media de linfocitos CD4+ al diagnóstico de infección por el VIH en España es de 347/mm³ (rango intercuartil 152-555)². A pesar de ello, existen pacientes que por sus condiciones sociales, de adicción o por otras conductas de riesgo, continúan todavía diagnosticándose en el transcurso del padecimiento de enfermedades oportunistas.

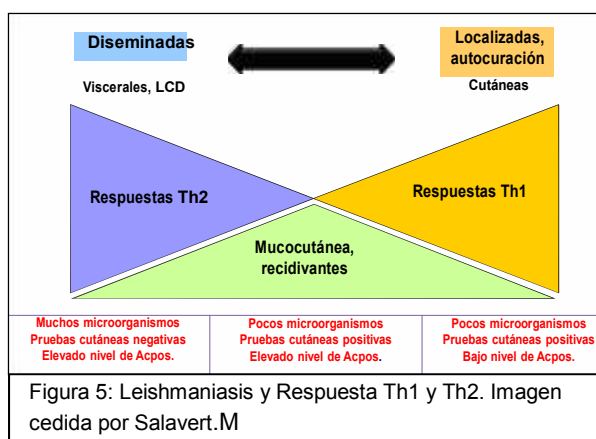
La *Leishmania* es uno de los hemoparásitos más olvidados mundialmente³, afectando la leishmaniasis a más de 12 millones de personas y declarándose anualmente 2 millones de nuevos casos. La pandemia de VIH ha modificado la historia natural de la enfermedad parasitaria⁴, que parece multiplicar el riesgo de leishmaniasis visceral (LV) entre 100 y 2.320 veces, reduciendo la posibilidad de una respuesta adecuada y suficiente al tratamiento, y aumentando a su vez las posibilidades de recaída⁵. Las áreas geográficas de la llamada Cuenca Mediterránea es una de las zonas en la que se ha observado una mayor incidencia de LV, especialmente en España, siendo la especie responsable *Leishmania infantum*. Pese a todo ello, los investigadores europeos no consiguieron históricamente poder incluir la presencia de la LV entre los criterios diagnósticos de caso SIDA (categoría C3 de los CDC).

La respuesta del huésped a la infección, parece depender de que los linfocitos T CD4+ polaricen su actividad hacia un patrón Th1 ó Th2 (Figura 5). De este modo, mientras que la expansión clonal de la respuesta Th1 parecería producir interferón-gamma confiriendo resistencia a la enfermedad, la expansión hacia respuestas Th2 produciría una expansión de interleuquinas que provocarían la supervivencia del parásito dentro de los monocitos⁶. Esto explica como en los individuos infectados por el VIH con

faciliten tanto las nuevas infecciones como las reactivaciones de infecciones latentes⁷.

Las manifestaciones clínicas de la LV son ampliamente conocidas, e incluyen fiebre, esplenomegalia y anemia (97% de los casos), leucopenia (93%), hepatomegalia (77%) y trombopenia (74%)⁸. La inmunofluorescencia indirecta en muestras de sangre,

ampliamente utilizada por su accesibilidad y coste, tiene una sensibilidad (S) del 30%, una especificidad (E) del 97% y un valor predictivo positivo (VPP) del 97%⁹, aunque



sólo indicaría contacto previo con el parásito y presencia aún de inmunidad humoral suficiente para el diagnóstico serológico, pero no expresa si la infección es reciente y mucho menos activa en la actualidad. La visión directa del hemoparásito en la médula ósea mediante técnicas tintoriales apropiadas (Giemsa) tiene una sensibilidad de entre un 62%-93%, dependiendo del examinador, y la realización de técnicas de biología molecular (PCR) en sangre y médula ósea pueden alcanzar sensibilidades del 97% y 100%, respectivamente¹⁰. Puede realizarse la visión de *Leishmania* en otras muestras, como las obtenidas en punción o biopsia ganglionar, hepática y esplénica, si bien esta última debería realizarse por equipos experimentados por los riesgos de complicaciones potenciales que supone la práctica de punción del bazo.

En nuestro paciente, la concordancia de la clínica, sus antecedentes personales, el estado inmunológico y una positividad de la técnica de ELISA, nos llevaron a establecer el diagnóstico de probable recidiva de la LV y a iniciar el tratamiento con Anfotericina B liposomal en régimen de dosis según pauta de inmunodeprimidos de la OMS. Aunque se han publicado grandes resultados de eficacia de este tratamiento en pacientes mono infectados, un reciente estudio realizado en Etiopía, ha demostrado que en 195 pacientes con coinfección VIH y LV (116 primarias, 79 recaídas), 60% tuvieron una respuesta clínica favorable, el 7% fallecieron y el 32% tuvieron recaída¹¹.

En nuestro caso, y tras la mejoría inicial, se valoró que el paciente pudiera tener una recaída de la LV o bien que hubiera experimentado un “síndrome lítico” secundario a la Anfotericina B¹². Se cambió la pauta de tratamiento con el polieno a la clásica de Antimoniales y se intensificaron las medidas de soporte, que no fueron eficaces para mantener con vida a nuestro paciente. Más tarde, el estudio de PCR mediante técnicas basadas en ácidos nucleicos en médula ósea, recibida *post-mortem*, confirmó nuestro primer diagnóstico de sospecha de presencia de *Leishmania* spp.

En 1872, Moritz Kaposi, dermatólogo húngaro, describió 5 hombres con “sarcomas múltiples pigmentados idiopáticos” en la piel¹³. En 1981 se relacionó el SK con la infección por el VIH¹⁴, y en 1994 se demostró el papel fundamental que juega el Virus Herpes Humano tipo 8 (VHH-8) en su desarrollo¹⁵, al igual que en otros procesos proliferativos como la enfermedad de Castleman o el linfoma de cavidades. Actualmente se distinguen cuatro variantes clínicas: una forma clásica o europea, una africana o endémica, una asociada al trasplante y una forma asociada al SIDA o epidémica. En la era TARV, el SK continúa siendo el segundo tumor en pacientes infectados de VIH, tras los linfomas, y es el cáncer más común en el África subsahariana. El riesgo de SK en homosexuales es de 5 a 10 veces mayor comparado con la población heterosexual.

Histológicamente, las cuatro variantes se suelen presentar como tumores vasculares angiomatosos cutáneos o en mucosas de extremidades, cara, tronco, región genital y orofaringe. En su forma visceral, puede afectar a ganglios linfáticos, tejidos mesenquimales, huesos (planos, especialmente), el tracto respiratorio y el aparato digestivo (Tabla 1)¹⁶. Los estudios *post-mortem* sugieren una afectación visceral en más del 75% de los casos de SK asociado a SIDA, aunque tan sólo en el 10%-20% es la causa de la muerte del paciente.

Localización habitual	Localización NO habitual
Piel	Huesos y esqueleto
Mucosa oral	Nervio periférico
Ganglios linfáticos	Cerebro y médula espinal
Pulmones, pleura	Laringe
Tracto gastrointestinal	Nariz u Oído
Genitales externos	Glándula adrenal o tiroidea
Orofaringe	Corazón
Cavidad nasal	Ureter y Vejiga urinaria
Hígado	Conducto torácico
Bazo	Riñón
Médula ósea	Glandulas salivares
	Mama
	Genitales
	Pancreas

Tabla 1: Localizaciones típicas y atípicas del SK

El interés del caso clínico, más allá del resultado anatómo-patológico final, radica en la agresividad que experimentó el paciente tras el tratamiento de la LV y/o el inicio de la TARV. Tradicionalmente, el curso clínico del SK sigue un desarrollo lento e indolente, y la afectación visceral sin afectación cutánea es infrecuente (0,2% de los SK). En una serie que comparó los SK visceral con y sin afectación cutánea, no existieron diferencias significativas en cuanto al número de CD4+ o carga viral del VIH al diagnóstico, ni en cuanto a su supervivencia¹⁷, aunque los resultados son controvertidos por el escaso tamaño muestral (11 vs 308).

¿Qué fue entonces lo que activó la rápida proliferación de las células tumorales, invadiendo en cuestión de muy poco tiempo hígado, bazo y ganglios linfáticos, entre otros tejidos? Aparte de cambios genéticos en la agresividad de las células tumorales y el estado de inmunosupresión del huésped, una de las hipótesis adicionales, previamente descritas en la literatura, es la del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)¹⁸, también reconocido como reacción paradójica. El SIRI es una reacción inflamatoria a un patógeno oportunista y/o tumor antigénico, que ocurre prematuramente después del inicio de TARV, y que está temporalmente relacionado con el incremento de los linfocitos CD4+ en el huésped. El SIRI resulta más frecuentes en individuos con una inmunosupresión severa de inicio, y se le considera una respuesta inmunológica a un microorganismo o antígeno tumoral conocido (respuesta paradójica) o clínicamente oculto (por desenmascaramiento) (Figura 6).

Aunque la presencia del VHH-8 es prevalente en los pacientes infectados por el



Figura 6: Factores relacionados con el desarrollo de SIRI EN VIH. Imagen cedida por Salavert.M

VIH, la existencia de un SIRI a SK es infrecuente y tan sólo existen unas pocas publicaciones sobre el tema¹⁹.

Müller et al²⁰, han comunicado recientemente una revisión y un meta-análisis de 54 estudios de cohortes, con el objetivo de conocer el porcentaje de enfermos que experimentan un SIRI tras el inicio de TARV, y lo cifran en un 13%, situando las incidencias en función de la infección oportunista: 37,7% en retinitis por CMV, 19,5% en meningitis por *Cryptococcus*, 15,7% en tuberculosis, 12,2% en virus herpes varicela-zoster y 6,4% en el sarcoma de Kaposi. Resulta difícil confirmar la hipótesis de un desenmascaramiento de un SK por SIRI, o del virus VHH-8 ligado al tumor, sin la demostración del aumento de los linfocitos CD4+ en el momento del empeoramiento clínico. Sin embargo, la relación temporal entre el inicio de TARV lo sugieren, ya que la primera TAC y la biopsia hepática realizadas anteriormente no mostraban datos de SK.

El inicio del TARV se ha asociado tradicionalmente con la regresión del SK (hasta el 55-60% de las lesiones se controlan o mejoran con el TARV)²¹; sin embargo la cinética de eliminación del VHH- 8 parece jugar un papel fundamental. Una mayor rapidez de eliminación del VHH- 8 predispondría a un SIRI, mientras que una cinética viral enlentecida jugaría un papel protector.

Con la aplicación de las nuevas guías de tratamiento²² y el inicio de TARV en cifras de 350-500 CD4/mm³, la probabilidad de que nuestros pacientes experimenten un SIRI será cada vez menor. No obstante, en individuos gravemente inmunodeprimidos, en los cuales el diagnóstico diferencial es amplio y complejo, resulta de extraordinaria importancia reconocer esta entidad, que no indica un fallo de tratamiento, resistencia del microorganismo al tratamiento estándar o déficit de adherencia a la antibioterapia correcta, sino la necesidad de un abordaje terapéutico específico.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ **Pneumocystis pneumonia -- Los Angeles.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:250-252
- ² Díez M, Oliva J, Sánchez F, Vives N, Cevallos C, Izquierdo A; por el Grupo SINIVIH. **Incidence of new HIV diagnoses in Spain, 2004-2009.** Gac Sanit. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- ³ 60th World Health Assembly. http://ftp.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_10-en.pdf)
- ⁴ Alvar, J., C. Canavate, B. Gutierrez-Solar, M. Jimenez, F. Laguna, R. Lopez-Velez, R. Molina, and J. Moreno. **Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years.** Clin. Microbiol. Rev. **10**:298–319
- ⁵ Gradoni, L., A. Scalone, M. Gramiccia, and M. Troiani. . **Epidemiological surveillance of leishmaniasis in HIV-1-infected individuals in Italy.** AIDS **10**:785–791
- ⁶ Wolday D, Berhe N, Britton S, Akuffo H. **HIV-1 alters T helper cytokines, interleukin 12 and interleukin-18 response to the protozoan parasite *Leishmania donovani*.** AIDS 2000; 14: 921-929
- ⁷ Kubar J, Marty P, Lelievre A, et al. **Visceral leishmaniasis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts.** AIDS 1998;12:2147-53
- ⁸ Pineda JA, Martín-Sánchez J, Macías J, Morillas F. ***Leishmania* spp. infection in intravenous drug users.** Lancet 2002; 360: 950-51
- ⁹ Gallardo JA, Pineda JA, Macías J, Torronteras R, Lissen E. **Specificity of a commercial indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV-1.** Trans R Soc Trop Med Hyg 1996;90:383
- ¹⁰ Gallardo JA, Pineda JA, Macías J, Torronteras R, Lissen E. **Specificity of a commercial indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV-1.** Trans R Soc Trop Med Hyg 1996;90:383
- ¹¹ Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, Davidson RN. **Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence.** Clin Infect Dis. 2011 Dec;53(12):e152-8. Epub 2011 Oct 19.
- ¹² Liberopoulos EN, Kei AA, Elisaf MS. **Lysis syndrome during therapy of visceral leishmaniasis.** Infection. 2011 Oct 18.
- ¹³ Kaposi M. **Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der haut.** Archiv fur Dermatologie Syphilis 1872; 4: 265–273.
- ¹⁴ Centers for Disease Control. **Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California.** Morbid Mortal Wkly Rep 1981; 30: 305–308
- ¹⁵ Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. **Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma.** Science 1994; 266: 1865–1869
- ¹⁶ Pantanowitz L, Dezube BJ. **Kaposi sarcoma in unusual locations.** BMC Cancer.2008;8: 190

-
- ¹⁷ Stebbing J, Mazhar D, Lewis R, Palmieri C, Hatzimichael E, Nelson M, Gazzard B, Bower M. **The presentation and survival of patients with non-cutaneous AIDS-associated Kaposi's sarcoma.** *Ann Oncol* 2006; 17: 503-6
- ¹⁸ Connick E, Kane MA, White IE, Ryder J, Campbell TB. **Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 15;39(12):1852-5. Epub 2004 Nov 19.
- ¹⁹ Connick E, Kane MA, White IE, Ryder J, Campbell TB. **Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Kaposi Sarcoma during Potent Antiretroviral Therapy.** *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 15;39(12):1852-5.
- ²⁰ Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. **Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2010 Apr;10(4):251-61.
- ²¹ Cattelan AM, Calabro ML, Aversa SM, et al. **Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy with protease inhibitors: biological correlates of clinical outcome.** *Eur J Cancer* **1999**; 35:1809–15
- ²² Palacios R, Polo R, Blanco JL, Blanco JR, Camino X, Cervero M, de la Portilla F, Ena J, Fernández C, Herranz P, Villar S, Bru F, Domingo P, Margall N, Sirera G, Soriano R, Viciano P. **AIDS Study Group/Spanish AIDS Consensus Plan Document on sexually transmitted infections in HIV-infected patients.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Apr;29(4):286.e1-19. Epub 2011 Mar 17.