

SULFATO DE VINBLASTINA EN EL TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO AL SIDA

Dr. Oscar Reyes Jaimes*
 Dra. Doris Seivane**
 Dr. Cornelio Arévalo***

Resumen

No se ha demostrado un impacto significativo en cuanto a medidas terapéuticas disponibles para el Sarcoma de Kaposi Epidémico.

Sin embargo, nosotros estudiamos el efecto anti-tumoral de la vinblastina en 6 pacientes con Sarcoma de Kaposi epidémico. Nuestros resultados sugieren que la vinblastina como monoquimioterapia, puede ser útil en el tratamiento del Sarcoma de Kaposi epidémico en aquellos pacientes con enfermedad localizada y con indicadores pronósticos favorables.

SUMMARY

No significant impact of available treatments on survival among patients with epidemic KS has been demonstrated.

However we studied the antitumor effect of vinblastine in 6 patients with epidemic KS. Our data suggest that vinblastine as a single-agent chemotherapy, could be useful in the treatment of epidemic KS in those patients with localized disease and favorable prognostic indicators.

PALABRAS CLAVES: Vinblastina, monoquimioterapia, Sarcoma de Kaposi, SIDA, tratamiento.

INTRODUCCION

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad infecto-contagiosa de etiología viral con alta morbi-mortalidad debido a que invade y destruye a la subpoblación linfocitaria CD4 la cual constituye la columna vertebral del sistema inmunológico.

El número de infectados por el HIV va en ascenso y se cree que por cada caso de SIDA debe haber entre 50 a 100 infectados; por lo que se espera un alto número de casos en los años venideros (1).

Las manifestaciones cutaneomucosas son numerosas y de variada naturaleza: neoplásicas, bacterianas, víricas, micóticas y otras misceláneas que parecen propias del SIDA; también se observa con mucha frecuencia exacerbación de enfermedades dermatológicas pre-existentes.

El Sarcoma de Kaposi es la neoplasia más comúnmente asociada al SIDA. Fue descrita por primera vez en 1872 por el dermatólogo húngaro

discípulo de Hebra, Moritz Kaposi (2) (3).

Antes de la epidemia de SIDA, el sarcoma de Kaposi era un tumor raro, poco frecuente. Aunque la mayoría de los casos de sarcoma de Kaposi de Europa y Norte América se diagnosticaban en hombres de mediana edad con ascendencia hebrea; encontrándose esta neoplasia en otros grupos de la población: hombres jóvenes africanos y niños prepúberes, pacientes receptores de transplante renal y otros que reciben terapia inmunosupresora (2).

La reciente epidemia de una forma diseminada y fulminante de sarcoma de Kaposi, se observó por primera vez en hombres jóvenes homosexuales en grandes centros urbanos de los EUA (1) (2) (3). Se ha llamado a esta nueva forma de la neoplasia, sarcoma de Kaposi epidémico, por su asociación con el SIDA y para distinguirla de las variantes clásica, africana y la relacionada con transplante renal (1) (2) (3).

La etiología del sarcoma de Kaposi no se conoce aún (1) (2) existen evidencias de que las células del sarcoma de Kaposi derivan del endotelio de la microvasculatura de los vasos linfáticos. Al contrario del sarcoma de Kaposi clásico, la forma asociada a SIDA frecuentemente compromete ganglios linfáticos, hígado, pulmones y el tracto gastrointestinal.

Es interesante resaltar los cofactores asociados con la infección por HIV y el papel que éste pueda jugar por sí solo en el desarrollo del sarcoma de Kaposi epidémico (2).

Como el 95% de los casos de sarcoma de Kaposi epidémico se han conocido en hombres homosexuales y bisexuales, se ha sugerido que algunos cofactores relacionados con el estilo de vida de los homosexuales predisponga a estos pacientes a desarrollar el sarcoma de Kaposi, estos cofactores incluyen: infección por citomegalovirus, sexo anal receptivo y el uso de drogas recreacionales como los nitritos inhalados (2) (4). Se han estu-

* Adjunto del Servicio de Venereología. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

** Residente adscrito al Post-Grado de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

*** Profesor asociado a la Cátedra de Dermatología de la Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV.

diado factores genéticos preponderantes debido a la prevalencia de la forma clásica en Europa. El HLA-DR5 es más frecuente en pacientes europeos que en otros pacientes de raza blanca. Un estudio realizado en Nueva York, en pacientes con sarcoma de Kaposi epidémico, también mostró una relación entre la frecuencia del HLADR5 en pacientes con SIDA y el desarrollo de sarcoma de Kaposi. Al aumentar la población afectada de SIDA, la asociación entre este alelo y el desarrollo del sarcoma de Kaposi se hizo menos significativo y este factor no se considera ahora importante (2).

Se cree que la infección por citomegalovirus juegue un rol en la etiología de todas las formas de sarcoma de Kaposi. Se han encontrado títulos altos de anticuerpos contra CMV en pacientes con la forma africana y clásica. Los individuos afectados pertenecen a grupos de alto riesgo para infección por CMV. Sin embargo, no se han encontrado secuencias integradas de CMV-DNA en el DNA de los tumores del sarcoma de Kaposi.

El uso de los nitritos, drogas recreacionales comúnmente inhaladas por homosexuales durante la actividad sexual, también ha sido relacionadas con el desarrollo del sarcoma de Kaposi.

Estudios recientes sugieren que el HIV per se, puede jugar un rol directo en el desarrollo de sarcoma de Kaposi. Cuando el gen Tat (transactivador de todas las proteínas virales) (p14) fue implantado en la línea germinativa de ratones de laboratorio, aproximadamente el 15% de los ratones machos desarrollaron tumores de piel a los 12-18 meses. Estas lesiones fueron descritas como proliferaciones de células endoteliales y fusiformes, asociadas con los espacios tipo hendidura y eritrocitos extravasados muy parecidos a los del sarcoma de Kaposi humano. Además las lesiones ocurrieron predominantemente en ratones machos, tal como sucede con los humanos (2),

Existen cultivos de células de pacientes con sarcoma de Kaposi. Estas células son fusiformes y se colorean con factor VIII (marcador de célula endotelial). Hay linfoquinas que pueden actuar como factores de creci-

miento para las células endoteliales, tales como interleukina 1 (IL1) y el factor de necrosis tumoral (TNF alfa) los cuales estimularon el crecimiento de células de sarcoma de Kaposi en cultivos de tejido. Las células estimuladas liberaron factores de crecimiento "autocrinos" y "paracrinos" que mostraron actividad angiogénica induciendo proliferaciones vasculares tipo sarcoma de Kaposi en 'células murinas' (2).

Estos factores de crecimiento incluyeron el factor de crecimiento de fibroblastos (potente factor angiogénico) y la IL1 (agente que interviene en la respuesta inflamatoria).

Estos resultados hacen atractiva la hipótesis de que el sarcoma de Kaposi es más una proliferación neoplásica policlonal que una verdadera malignidad de origen monoclonal y puede representar respuestas multifocales proliferativas a estas señales paracrinas angiogénicas (2).

Vemos con tristeza y preocupación cómo los pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a SIDA siguen un camino inexorable hacia la muerte sin que ningún tratamiento se muestre seguro o efectivo, debido en gran parte a esto muchos facultativos se abstienen de tratar a estos pacientes que casi a diario acuden a la consulta de enfermedades de transmisión sexual en busca de ayuda. Basados en la bibliografía consultada y movidos por la inquietud de brindarles alguna medida terapéutica decidimos ensayar el sulfato de Vinblastina en el tratamiento de esta neoplasia, tratando de conseguir un grado aceptable de mejoría con un mínimo grado de toxicidad.

DESCRIPCION DE LA DROGA

El sulfato de vinblastina, es la sal de un alcaloide extraído de una herbácea floral común conocida como vincapervinca (*Catharanthus Roseus* G. don).

Es un medicamento oncolítico. Las células proliferantes al ser tratadas in vitro con este medicamento se detienen en la metafase.

MECANISMO DE ACCION: Es diferente al de otros antineoplásicos conocidos. Interfiere con el metabo-

lismo de los aminoácidos que va del ácido glutámico al ciclo del ácido cítrico y a la urea. Varios estudios in vitro e in vivo han demostrado que esta droga produce un efecto estagmocinético (bloqueador) y varias figuras mitóticas atípicas. Otros estudios sugieren que el sulfato de vinblastina ejerce efecto sobre la producción de energía celular requerida para la mitosis e interfiere con la síntesis del ácido nucleico.

Después de la inyección rápida del medicamento, tiene lugar una descomposición sérica trifásica. La vida media inicial, intermedia y terminal es de 3,7 minutos, 1,6 horas y 24,8 horas respectivamente. Una extensa y reversible fijación al tejido tiene lugar. Se hallan reservas bajas a las 48 y 72 horas de la inyección. Como la vía principal de excreción puede ser a través del sistema biliar, la toxicidad del medicamento puede aumentar en presencia de insuficiencia excretoria hepática.

Efectos hematológicos: Leucopenia es un efecto esperado y el recuento leucocitario es una guía importante para su uso. En general cuanto más alta sea la dosis más intensa y más prolongada será la leucopenia. Como la cifra de leucocitos se normaliza al cabo de un tiempo después de que se ha administrado la droga, esto hace pensar que la leucopoyesis no es afectada permanentemente.

Otro efecto que aparece es la disminución significativa de trombocitos cuando la médula ósea ha sido afectada por tratamientos anteriores como irradiaciones y oncolíticos; cuando el paciente no ha recibido tratamiento con otros productos químicos rara vez se observa trombocitopenia (6).

MATERIALES Y METODOS

Fueron seleccionados para este estudio, 6 pacientes de la consulta de ETS del Hospital Universitario de Caracas, entre octubre de 1989 y mayo 1990. Todos del sexo masculino, cinco homosexuales y uno bisexual, con edades comprendidas entre 24 y 47 años. A todos les fue diagnosticado sarcoma de Kaposi epidémico de acuerdo a criterios clínicos e histológicos, también les fue confirmada la

infección por HIV a través del ELISA y la prueba de inmunoelectrotransferencia de Western Blot.

Se indicó tratamiento con sulfato de vinblastina (Velbe) vía endovenosa. Se usó la misma dosis para todos los pacientes, consistente en 5 mgr semanal por vía endovenosa disuelta en solución fisiológica y administrada en bolo; durante 4-20 semanas, de manera ambulatoria.

Se programaron evaluaciones clínicas semanales y quincenales al igual que hematológicas.

Los hallazgos clínicos positivos se resumen en la tabla 1.

En la tabla 2, expresamos las evaluaciones hematológicas al inicio, a las 2 semanas y al finalizar el tratamiento.

DEFINICION DE LA RESPUESTA

De acuerdo con Volderbing (5) se definieron los siguientes criterios de respuesta al tratamiento.

Respuesta completa: ausencia de lesiones al finalizar el tratamiento o ausencia de tumor si había máculas residuales.

Tabla 1
SULFATO DE VINBLASTINA EN EL TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE KAPOSÍ ASOCIADO AL SIDA

Paciente	Características de las lesiones	Localización	Enfermedades asociadas
1	Placas y máculas violáceas Placas eritemato descamativas	Cara interna de brazos	Candidiasis oral Tiña unguis Psoriasis D. seborreica
2	Nódulo violáceo Placas eritemato descamativas	Uvula Glúteos	Candidiasis oral D. seborreica
3	Nódulos y placas eritemato violáceas, adenopatías	Cara interna de brazos y muslos. Cervicales	Herpes simple Molusco contagioso D. seborreica Ca. cuminados
4	Máculas, placas y escasos nódulos eritemato-violáceos	Cara, tronco y MsSs	C. acuminados D. seborreica Gastritis
5	Nódulos eritemato violáceos	Cara interna de brazos y anterior de muslos	Candidiasis oral D. seborreica Tiña cruris S.A.R.S.
6	Placas eritemato violáceas	Tronco y extremidades	Molusco contagioso

Tabla 2

Paciente	Laboratorio. Ingreso	Laboratorio control dos (2) semanas	Laboratorio al finalizar tratamiento
1	HB: 12,0 gr % HTO: 40% LEU:7250 SEG:64 LINF:29 EOS: 7 %	HB: 10,6 gr % HTO: 31 % LEU:4.800 SEG:64% LINF:32 EOS:4%	HB: 8,9 gr % HTO: 32,3% LEU:3.400 SEG:64% EOS:4%
2	HB:9,3gr % HTO: 30% LEU:3.000 SEG:67 LINF:14 EOS: 12	HB:8,5% HTO:27% LEU:2.200 NEUT:45 LINF:54 EOS: 1	HB:6,6 gr % HTO: 21 % LEU: 1.100
3	HB: 11,8 gr% HTO: 35,4% LEU:4.800 SEG:42 LINF: 25 EOS:26 MONO: 7	HB:9,6gr% HTO:29,6% LEU:2.200 SEG:37 LINF: 44 EOS: 14 MONO: 5	HB:7,4gr% HTO:24,2% LEU:3.900 SEG:42 LINF:25 MONO: 7
4	HS: 11,8 gr%HTO: 36% LEU:6.300 SEG:42 LINF:58	HB: 10,1 gr%HTO: 33% LEU:5.200 SEG:54 LINF:44 EOS: 2	HB:9,3 gr % HTO: 30 LEU:4.400 SEG:67 LINF:14 EOS: 12
5	HB: 11,2 gr % HTO: 36 LEU:4.000 SEG: 68 LINF: 28 EOS: 4	HB: 11 gr % HTO: 40 LEU:4.800 SEG:30 LINF:45 EOS: 4	HB: 10,1 gr % HTO: 33% LEU:4.000 SEG:42 LINF:58
6	HB: 11,7 gr % HTO: 39,1 LEU:4.300 SEG:55 LINF:38 EOS: 6 MONO:2	HB: 11,2 gr % HTO: 37,3% LEU:5.600 SEG:32 LINF:53 EOS: 8 MONO: 7	HB:12,7% HTO:38,1% LEU:2.600 SEG:49 LINF:35 EOS: 15 MQNO: 1

Respuesta parcial: disminución de un 50% o más en número y/o tamaño después de 4 a 8 semanas de tratamiento.

Enfermedad estable: disminución menor del 50% en número y/o tamaño después de 4 a 8 semanas de tratamiento.

Enfermedad progresiva: aumento en tamaño y/o número de tumores después de 4-8 semanas de tratamiento.

RESULTADOS

Seis pacientes con sarcoma de Kaposi epidémico asociado a SIDA fueron tratados con sulfato de vinblastina endovenoso a razón de 5 mgr semanal.

Con este esquema apreciamos que en 2 pacientes (33%) la respuesta fue completa, tres de seis la respuesta fue parcial (50%) y en uno la enfermedad fue progresiva. (Ver tabla 3).

La toxicidad de la droga fue mínima, el efecto mayor esperado fue una disminución en el conteo de glóbulos blancos, la cual no fue muy significativa; tomando en cuenta que el promedio del número de leucocitos al finalizar el tratamiento fue de 3.233 cels/mm^3 y el promedio del conteo blanco al ingreso en el estudio fue de 4.775 cels/mm^3 .

Dos pacientes presentaron fiebre y escalofríos con la primera dosis. Ninguno presentó alopecia.

Tabla 3
SULFATO DE VINBLASTINA
EN EL TRATAMIENTO DEL
SARCOMA DE KAPOSI
ASOCIADO AL SIDA
RESULTADOS

Paciente	Total de dosis	Respuesta
1	16	Completa
2	6	Parcial
3	10	Progresiva
4	21	Parcial
5	6	Parcial
6	15	Completa

El paciente con enfermedad progresiva, a pesar del tratamiento, recibió un total de diez dosis en el cual se observó el mayor efecto depresivo de la droga sobre la médula ósea; de un conteo de 4800 al inicio de glóbulos blancos bajó a 3900. La depresión de la médula ósea no fue contrarrestada con la administración de carbonato de litio. Falleció por posible sepsis y no se le practicó autopsia.

Uno de los dos pacientes con respuesta completa al tratamiento recibió quince dosis y al sentirse en buenas condiciones de salud decide regresar a su país de origen.

Uno de los tres pacientes que había respondido parcialmente a la droga murió en su domicilio por un cuadro respiratorio agudo irreversible. Los otros dos pacientes siguen en control periódico.

DISCUSION

El sulfato de vinblastina a la dosis de 5 mgr/semanal por vía intravenosa, tuvo efectos beneficiosos en 5 (83%) de 6 pacientes con sarcoma de Kaposi epidémico asociado a SIDA y pocos efectos tóxicos.

Por otra parte los pacientes fueron tratados ambulatoriamente; debiéndose destacar la aceptación y colaboración de los pacientes y familiares a lo largo del tratamiento.

Estos resultados justifican plenamente la continuación del ensayo con el fin de acumular experiencia y definir el justo lugar de esta droga en cuanto a dosis, tiempo de administración, en el tratamiento del sarcoma de Kaposi epidémico asociado a SIDA, contra el cual las posibilidades terapéuticas son escasas.

BIBLIOGRAFIA

1. Reyes J.O. Manifestaciones cutáneas en pacientes infectados con HIV. *Derm Ven* 28 (2).49-51,1990.
2. Krigel R.L. and Friedman A.E. Epidemic Kaposi's Sarcoma. *Seminars in Oncology*. 17 (3). 350-360, 1990.
3. Martín Pascual. Sarcoma de Kaposi: Una neoplasia oportunista. *Piel*. 2 (8). 385-386, 1987.
4. Capdevila Fonseca. Neoplasias e Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Piel*. 5 (3). 103-105, 1990.
5. Volberding P., Abrahams, Conant M. et al. Vinblastine Therapy for Kaposi Sarcoma in AIDS. *Annals of Internal Medicine* 103: 335-338,1985.
6. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (6ta. ed.). Macmillan Publishing Co. Inc. New York 1289-1290,1980.