

14
24 11227



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I . S . S . S . T . E .

CORRELACION CLINICA Y ESTADISTICA DE LA DE-
TERMINACION DE B₂-MICROGLOBULINA Y DE LA
RELACION T₄/T₈ CON LA EVOLUCION Y PRONOSTI-
CO DE PACIENTES CON SINDROME DE INMUNODE-
FICIENCIA ADQUIRIDA EN TRATAMIENTO CON
RIBAVIRINA.

T E S I S
Que para obtener el Titulo de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

p r e s e n t a
DR. JUAN COLIN FUENTES

Asesor de Tesis:
Dra. Rosa Ruíz Illescas



ISSSTE México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	6
MATERIAL Y METODO	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	13

I N T R O D U C C I O N

En junio de 1981 se reporta por primera vez en U.S.A. por parte del Centro de Enfermedades (C.D.C.) Atlanta Georgia, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) alertando a la comunidad médica⁽¹⁾.

A partir del primer caso de SIDA diagnóstico en México en 1983, en frecuencia en nuestro país se ha incrementado en forma importante, notificando las autoridades de la Secretaría de Salud hasta octubre de 1989 un total de 3116 casos en la República Mexicana. México ocupa el cuarto lugar en el continente americano y a nivel mundial el -decimocuarto⁽²⁾.

El seguimiento en la evolución del SIDA, condujo al descubrimiento de un defecto subyacente de la inmunidad celular, sospechándose la participación de un agente transmisible. La identificación del virus fue - hasta en forma coincidente por los Dres; Luc Montagnier en 1983⁽³⁾, y en 1984 por el Dr; Gallo⁽⁴⁾, al aislar el virus causante del SIDA; siendo denominado LAV (Virus Asociado a Linfadenopatía) y HTLV-III, - respectivamente. En agosto de 1983 el C.D.C. publicó una nueva nomenclatura que facilita el manejo de la información sustituyendo el nombre de HTLV-III por el de HIV (Human Immunodeficiency Virus)⁽⁵⁾.

Las manifestaciones que desarrollara un determinado paciente infectado dependen de múltiples factores tanto del huésped como del propio virus. El SIDA propiamente, ha sido dividido según el tipo de alteraciones que

presenta el individuo en tres grandes grupos de padecimientos a) infecciones por oportunistas, b) neoplasias asociadas a SIDA, c) enfermedades asociadas al SIDA. La modalidad del cuadro clínico que se presenta, depende del tipo de células que se afecten predominantemente en el sistema inmunológico y su participación determina el desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias (Sarcoma de Kaposi y linfomas, principalmente) teniendo una participación viral para el desarrollo de estas neoplasias los virus - Citomegalovirus y Epstein barr, respectivamente alterando el genoma celular del huésped. Mientras que cuando la infección afecta - células del S.N.C. se produce una gama de manifestaciones neurológicas que van desde alteraciones de la conducta hasta trastornos motores (7).

Una vez que el virus a penetrado y se ha puesto en contacto con los tejidos del huésped, para poder infectar una célula susceptible necesita reconocer su receptor CD_4 (8,9). Este receptor se encuentra - principalmente en las membranas celulares de los linfocitos T4 y en menor concentración en los linfocitos B, células del sistema fagocítico mononuclear (SFM) y algunas células del sistema nervioso central (8). De ellas los linfocitos T4 son los que mayor daño sufren y los que determinan las alteraciones del sistema inmunológico (6). Una vez que el virus a penetrado en el linfocito T4 ó en otras células - susceptibles, su RNA es transcrito DNA mediante la enzima transcriptasa reversa. El DNA proviral así formado, que puede existir en forma-

lineal o circular se integra al DNA de la cromatina celular, llamándose provirus. Durante esta etapa de silencio, el individuo se encuentra clínicamente sano y con los métodos disponibles en la actualidad no es posible detectar anticuerpos contra el virus. Se han realizado estudios longitudinales en personas pertenecientes a grupos de riesgo para el SIDA, sin anticuerpos y en seropositivos asintomáticos, a los que se les repiten periódicamente las pruebas de laboratorio que confirman el perfil inmunológico y citoquímico, con el objeto de determinar las alteraciones que preceden a la instalación del padecimiento⁽¹⁰⁾. En estudios se han observado que antes de que el individuo comience a presentar las primeras manifestaciones clínicas ocurren cambios progresivos en su perfil citoquímico (B_2 -microglobulina, lisozima y Neopterin) e inmunológico (relación T4/T8, hipergamaglobulinemia pruebas cutáneas y disminución de la actividad de las células NK)^(10,11). En la literatura consultada, únicamente se encontró un estudio (Gutiérrez M, et al)⁽¹⁰⁾ en donde se analizaron las variables citoquímicas e inmunológicas en cuatro poblaciones: HIV positivos con síntomas; HIV positivos sin síntomas; población de alto riesgo seronegativa e individuos sanos. El resultado fue que las variables con mayor valor en el diagnóstico, evolución y pronóstico en la enfermedad, fueron por orden: inversión de la relación T4/T8; aumento sérico de la B_2 -microglobulina y de la IgG. Por tanto se ha considerado como valor pronóstico en la supervivencia la inversión de la relación T4/T8, la hipergamaglobulinemia y la disminución en la actividad de las cé

lulas NK. Sin embargo no hay estudios que correlacionen los cambios citoquímicos iniciales en el síndrome con las alteraciones inmunológicas^(6,10,11).

Los retos terapéuticos que impone el SIDA son consecuencia del escaso conocimiento que sobre retrovirus existía en 1983, cuando se descubrió al virus de la inmunodeficiencia humana, como el agente etiológico. Los esfuerzos terapéuticos se dirigían fundamentalmente a corregir las alteraciones inmunológicas de los pacientes afectados por este síndrome, para lo cual se emplearon tanto tratamiento de inmunoterapia adoptiva mediante trasplante de timo de médula ósea o trasplante de linfocitos así como el uso de inmunomoduladores del tipo de isoprinosine, interleucina, factores tíficos, estos esfuerzos en su mayoría fracasaron o solo fueron capaces de inducir mejoría transitoria, mas evidentes en el laboratorio que en la clínica. Desde la identificación del HIV como agente causal del SIDA identificado como retrovirus se han estudiado numerosas drogas antivirales con resultados diversos que estan agrupados según su mecanismo de acción en el grupo de medicamentos que inhiben la unión del HIV a su receptor en la célula blanco destaca fundamentalmente el llamado péptido T un octapéptido el cual a mostrado disminuir la infectividad del virus con resultados mas o menos alentadores aunque queda pendiente realizar estudios más amplios, otro fármaco de este grupo es el AL 721 que extrae colesterol de las membranas celulares y disminuye la infectividad del HIV in vitro no existen datos de su efectividad y seguridad de su uti

lización actualmente^(12,13). Entre los grupos que han aportado mejores resultados clínicos están los análogos de los nucleótidos, - siendo la asido-timidina (AZT) uno de los más estudiados es un inhibidor competitivo de la transcriptasa reversa lo cual tiene una mayor afinidad que la timidina, de manera que es integrada a la cadena DNA en formación a partir del genoma ciral, los resultados han sido excelentes con reducción de la mortalidad y la frecuencia de infecciones oportunistas^(14,15). Los otros dos compuestos que se incluyeron en este grupo son la 2'3' dideoxicitidina (DDC) y dideoxia-denosina (DDA), actualmente se realizan estudios con estos medicamentos in vivo es probable que en poco tiempo estos compuestos desplacen por completo a la AZT. El interferón alfa además de sus propiedades inmunomoduladoras, tiene propiedades como fármaco antiviral impidiendo el ensamblaje de las estructuras virales sintetizadas en la célula infectada. los estudios in vitro han mostrado que logra inhibir la replicación del HIV. Hasta ahora los estudios se han encaminado fundamentalmente al tratamiento del sarcoma de Kaposi. Dentro del grupo de inhibidores de la transcriptasa reversa se han estudiado muchos medicamentos probablemente la Suramina fue el primero que se estudió y actualmente ha sido desechada como tratamiento contra el SIDA puesto que mostró tener poca utilidad clínica y una alta toxicidad a las dosis necesarias para inhibir la replicación del HIV. El antinoniotungstato (HPA-23) también utilizado en pacientes con SIDA a arrojado algunos resultados alentadores pero no se tienen estudios a mayor escala. Existen

otros inhibidores de la transcriptasa reversa como el fosfonoforma (foscarnet) y la ribavirina, los dos primeros con algunos resultados alentadores pero no tienen estudios a largo plazo para evaluarlos. La ribavirina es el único fármaco antiviral a nuestro alcance para este padecimiento. La ribavirina un fármaco análogo a la guanosina que tiene la propiedad de impedir la traducción del mensaje genético del virus, también ha demostrado inhibir la replicación in vitro. Ya se conoce la farmacodinamia y los principales efectos adversos: la hepatotoxicidad, hipersensibilidad al medicamento y anemia hemolítica. Algunos estudios iniciales de pacientes con sida o complejo relacionado a SIDA, ha demostrado que inhibe la replicación viral en los pacientes infectados por el HIV, aunque generalmente se presenta recurrencia al suspender el tratamiento. Aunque sus efectos a largo plazo se desconocen, resulta una alternativa interesante para los pacientes con SIDA⁽¹⁵⁾.

OBJETIVO:

Con los antecedentes señalados, el objetivo de este estudio fue el demostrar en pacientes con SIDA tratados con Ribavirina, la correlación existente entre la mejoría clínica y la disminución estadísticamente significativa de B₂-microglobulina y el incremento significativo de la relación OKT4/OKT8.

MATERIAL Y METODO:

Se estudiaron 17 pacientes de la Clínica de Inmunodeficiencia Adquirida del Hospital Regional "20 de Noviembre" en un período comprendido entre el 1° de septiembre de 1988 al 1° de septiembre de 1989.

Los criterios de inclusión fueron; pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Adquirida y con una escala de Karnofsky mayor de 60.

Se excluyeron a pacientes con enfermedad inmunológica previa (LES, Sx - de Sjogren, Reiter, Tiroides u otras inmunodepresiones por tóxicos medicamentos, radiaciones y desnutrición. Pacientes con SIDA con enfermedad neurológica (grupo IV-b) y con cancer asociado a la infección por HIV - (grupo IV-d). Pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Se tomaron los siguientes criterios de eliminación durante el estudio: todos los pacientes que durante su seguimiento y evolución requieran - del uso de citostaticos y/o inmunodepresores. Pacientes que presentaran hipersensibilidad al medicamento o bien manifestaciones de insuficiencia hepática o renal. Pacientes que no acudieran a dos consultas consecutivas.

A todos los pacientes se les administró por vía oral, Ribavirina con una dosis de 400 mgs tres veces al día durante tres días: posteriormente y durante todo el estudio se administraron 200 mgs tres veces al día. La duración del tratamiento fue de 1 año. Los pacientes fueron citados mensualmente a la clínica de SIDA, donde se les realizaba una historia clínica a su ingreso y se les solicitan los siguientes exámenes de labora -

torio: Química sanguínea (Bun, Creatinina, Ac úrico, Na+ Cl, K+) -
Biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático (TGO,
TGP, DHL, Bilirrubinas, Fosfatasa alcalina, Tiempos de coagulación,
Albumina, globulinas séricas así como Colesterol) Se determinó la re-
lación de OKT4/OKT8 al inicio del estudio y a los 6,9,12 meses de ha-
berlo iniciado, por medio de la técnica de Inmunofluorecencia. Se de-
terminaron los valores al inicio del estudio de B₂-microglobulina y
al final del tratamiento con Ribavirina mediante la técnica de Elisa-
con valores normales de 1500 a 3000 ug/l. Se tomaron cultivos perió-
dicos de faringe, orina, excremento, en los casos en que se presenta-
ron infecciones por oportunistas, se dió el tratamiento específico.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____ Talla: _____

Factor de Riesgo: _____ Ocupación: _____

Sexo: _____

Signos y Síntomas: _____ Inicio de Estudio: _____

Fecha de Dx de SIDA: _____

Estadio Clínico: _____

Sep Oct Nov Dic Ene Feb Mar Abr May Jun Jul Ags

Peso

E. Karnofsky																				
Hto																				
Albumina																				
Globulina																				
Urea																				
Creatinina																				
TGO																				
TGP																				
DHL																				
Bilirrubinas Tot.																				
Colesterol																				
B2-microglobulina																				
Rel. OKT4/OKT8																				
G. Oportunistas																				

Observaciones: _____

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS:

Se estudiaron 17 pacientes con SIDA tratados con Ribavirina, 3 de ellos fallecieron antes de los 6 meses de tratamiento, una paciente se eliminó: concluyeron el protocolo 13 pacientes. El rango promedio de edad fue de 25-64 años con una media (\bar{X}) de 35.07 años, correspondiendo un 46% al grupo de edad entre los 21 a 30 años (fig.1), predominio del sexo masculino con una relación de 12:1. El grupo de riesgo que ocupó el primer lugar fue el homosexual promiscuo con un 53% (fig. 2). El estadio clínico fue el IV_{C2} (fig. 3). Las variables analizadas (tabla 1) fueron las siguientes: peso con una \bar{X} al inicio de 65.30 y al finalizar la \bar{X} = 67.07 con una t-Student de 2.692.69 - con diferencia significativa estadística (D.S) ($P < 0.05$). La Escala de Karnofsky cuya utilidad es evaluar la capacidad física (tabla 2) - presentó al inicio una \bar{X} = 79.23 y al finalizar la \bar{X} = 96.15, con una D.S. ($P < 0.0005$) (Fig 4). La albumina al inicio \bar{X} = 3.50 y al finalizar su \bar{X} = 4.05 con D.S. ($P < 0.0005$) (fig 5). Las globulinas al inicio fue su \bar{X} = 4.52 y al finalizar su \bar{X} = 3.54 con una D.S. ($P < 0.05$). El colesterol su \bar{X} = 135.15 al inicio y al final su \bar{X} = 142.46 con una D.S. ($P < 0.01$). La relación OKT4/OLT8 fue a su inicio la \bar{X} = 0.63 al finalizar su \bar{X} = 0.96 con una D.S. ($P < 0.0005$). (fig 6). La B2-microglobulina a su inicio fue \bar{X} = 2689 con una \bar{X} = 1773 al finalizar su - D.S. ($P < 0.005$). Las variables para la función hepática y renal se mantuvieron dentro de los rangos normales, la Biometría hemática no mostró cambios significativos, tanto de HB, Hto y plaquetas. En cuanto a -

las infecciones por oportunistas disminuyeron su aparición así como su severidad en los casos que se presentaron no ameritando en algunos de estos hospitalización. Ningún paciente presentó hipersensibilidad al medicamento.

TABLA " 1 "

CORRELACION ESTADISTICA DE VARIABLES

VARIABLES	\bar{X} Inicio	\bar{X} Post-Tx	T-Student	Inferencia est.
Peso	65.30	67.07	2.79	D.S. (P<0.05)
Escala Karnofsky	79.23	96.15	8.44	D.S. (P<0.0005)
Hematocrito	42.46	42.30	-0.07	NDS (P>0.50)
Albumina	3.50	4.05	4.14	D.S. (P<0.0005)
Globulina	4.52	3.54	-1.61	D.S. (P< 0.05)
Coolesterol	135.15	142.46	2.38	D.S. (P< 0.01)
OKT4/OKT9	0.63	0.96	3.51	D.S. (P<0.0005)
B2 Microglob 2689		1773	3.05	D.S. (P< 0.005)

D.S= Diferencia Significativa.

NDS= Diferencia NO Significativa.

TABLA " 2 "
ESCALA DE KARNOFSKY

TASA	COMENTARIO
100	NORMAL, SIN QUEJAS NI SIGNOS DE ENFERMEDAD.
90	CAPAZ DE DESARROLLAR UNA ACTIVIDAD NORMAL; SIGNOS O SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD.
80	ACTIVIDAD NORMAL CON ESFUERZO; ALGUNOS SIGNOS O SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD.
70	SE CUIDA SOLO. INCAPACIDAD DE DESARROLLAR UNA ACTIVIDAD NORMAL O DE DESEMPEÑAR UN TRABAJO ACTIVO.
60	NECESITA ASISTENCIA OCASIONAL, PERO PUEDE ATENDER CASI TODAS SUS NECESIDADES.
50	REQUIERE UNA ASISTENCIA CONSIDERABLE Y CUIDADOS MÉDICOS FRECUENTES.
40	INCAPACITADO, NECESITA CUIDADOS Y ASISTENCIA ESPECIALES.
30	GRAVE INCAPACITACIÓN; ESTÁ INDICADA LA HOSPITALIZACIÓN AUNQUE LA MUERTE NO ES INMINENTE.
20	HOSPITALIZACIÓN NECESARIA, MUY ENFERMO. ES NECESARIO TRATAMIENTO ACTIVO DE APOYO.
10	MORIBUNDO, PROCESO FATAL QUE PROGRESA RÁPIDAMENTE.
0	MUERTE.

Fig. 1

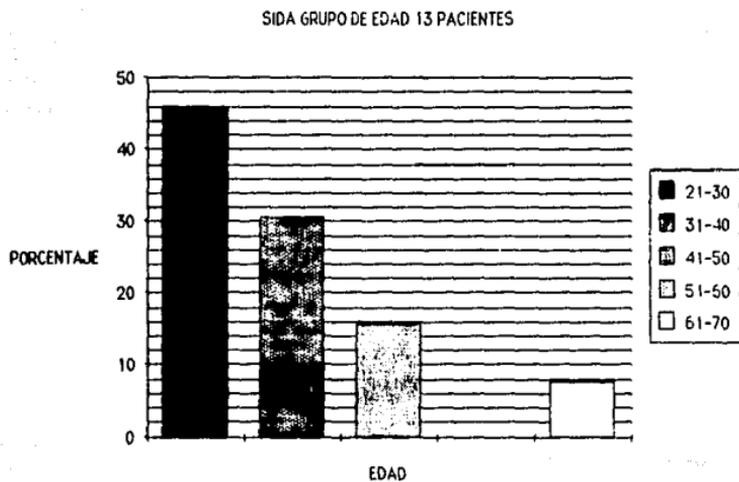


Fig. 2

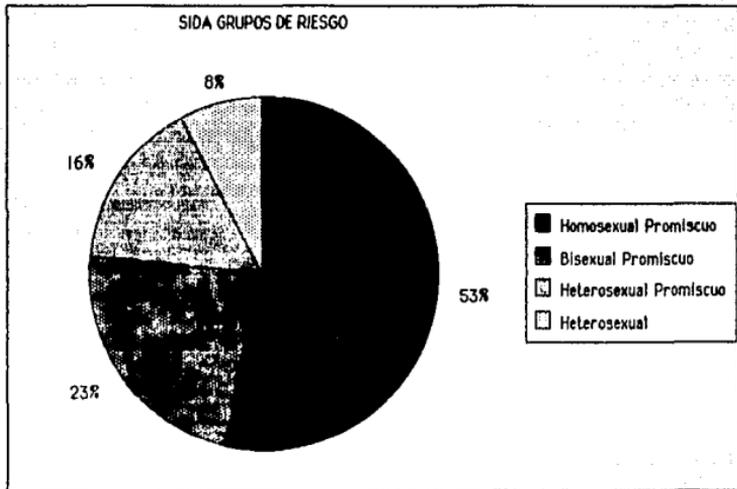
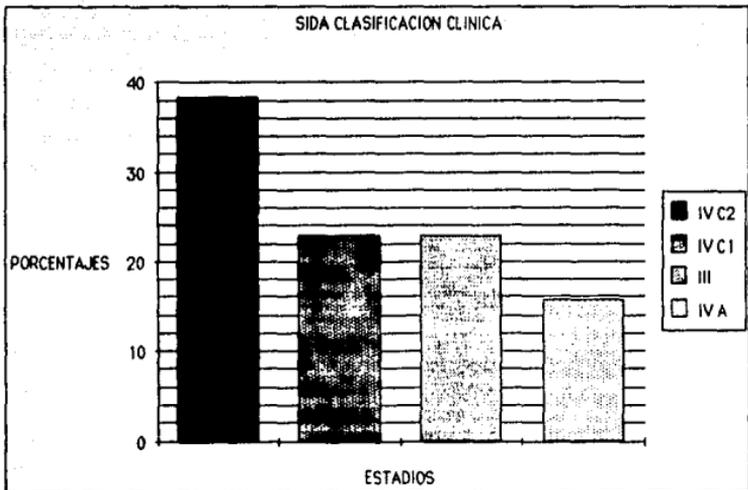


Fig.3



DISCUSION:

Como se ha reportado en la evolución natural de la enfermedad del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida la calidad de vida se deteriora y el pronóstico de supervivencia ensombrece en forma progresiva, una vez detectada la primera infección por oportunistas, se estima que el paciente no sobrepasa más allá de los 2.5 años de vida, en nuestra población estudiada demostramos un incremento estadísticamente significativo en el valor de la Escala de Karnofsky la cual es de utilidad para valorar la capacidad física, así mismo obtuvimos un incremento en el peso promedio lo cual traduce una mejor calidad de correlacionándose con la disminución en la aparición y severidad de las infecciones por microorganismos oportunistas.

El estado nutricional e inmunológico con SIDA, se ha correlacionado con la supervivencia en estos pacientes, en varias publicaciones se ha publicado un valor predictivo de supervivencia las siguientes variables como son: la relación OKT4/OKT8 y B2-microglobulina e hipergamaglobulinemia en nuestros resultados de las variables encontramos un aumento en la relación T4/T8 con un valor estadístico importante, continuando con la disminución de la B2-microglobulina lo que nos traduce un mejor valor pronóstico de nuestra población.

Aunque los resultados son alentadores en nuestra muestra no podemos concluir como un pronóstico favorable en la supervivencia a largo plazo.

Aunque se han reportado efectos adversos como hepatotoxicidad y mielotoxicidad en el grupo de pacientes no se presentaron estos efectos reportados.

CONCLUSIONES:

- I.- Se corrobora la utilidad en el seguimiento en los pacientes con SIDA los valores de la relación OKT4/OKT8, B2-microglobulina e inmunoglobulinas como valores pronósticos de sobrevida de nuestros pacientes.

- II.- Se demuestra que el uso del antiviral de amplio espectro como la Ribavirina beneficia la evolución inmunológica en el SIDA, mejora la calidad de vida, productividad y costo de atención de los enfermos al mejorar su estado general y la disminución de infecciones que ameritan internamiento.

- III.- No se demostró toxicidad hepática, o de médula ósea o renal con la dosis administrada.

- IV.- El lapso del estudio es corto siendo insuficiencia para aseverar el efecto en la sobrevida, sin embargo el beneficio demostrado en cuanto a la calidad de vida, mejoraría clínica y estado inmunológico se puede extrapolar estos datos en aumento en promedio de vida esperada.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Anthony SF, Abe MM: Acquired immunodeficiency Syndrome: Epidemiologic, Clinical, Immunologic and Therapeutic Considerations. Ann Intern Med 100; 92-106, 1984.
- 2.- Conasida Octubre 1989, año 3, # 7 pag. 2.
- 3.- Center for Diseases Control: Classification System for Human T - Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy Virus Infections. Ann Intern Med 105 (2); 234-237, 1986.
- 4.- Anthony SF, Henry M. The Acquired Immunodeficiency Syndrome; An-Update Ann Intern Med 102 (2); 800-813, 815.
- 5.- Conasida 1987 Año 1 Núm 9 pag. 6-7.
- 6.- Conasida 1988 Año 2 Núm 6 pag 13-23.
- 7.- Fauci As, The Human Immunodeficiency Virus Infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science 1988, 219, 617.
- 8.- Ho DD. Et al. Pathogenesis of infection with human Immunodeficiency - Virus. New England J. of Medicine 1987, 317 (5) 278-286.
- 9.- Gutiérrez Martín et al. Alteraciones Inmunológicas y Citoquímicas en - grupo de riesgo para el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y en - portadores de anticuerpos antiviral de la inmunodeficiencia humana sin - tóxicos y asintóxicos. Estudio Multivariante. Medicina Clínica de - Barcelona. 1987; 89, 544-548.

- 10.- Voth R. Et al. Natural Killer, cell activity as a prognostic parameter in the progression to AIDS. J. Infect, Dis. 1988. 157 851-852.
- 11.- Cooper DA. Et. al Characterization of T-Lymphocyte responses during - primary infection with immunodeficiency virus. J. Infect Dis 1988. 157; 889-896.
- 12.- Fischl MA. Rishman DD. Grieco MH et al. The efficacy of Azido-timidina (AZT) In the treatment of patients with AIDS-related complex a doble-blind, placebo controlled trial. New England Journal of Medicine. 1987. 317, 185-191.
- 13.- Yarchoan R. Broder S. Et al. Clinical and basic, advances in the anti-retroviral therapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. American Journal of Medicine august 1989, 87, 191-200.
- 14.- Boletín Mensual SIDA. Sistema Nacional de Salud. CONASIDA. Año 1 núm. 6, agosto de 1987.
- 15.- Rivin BE. Monroe JM et al . AIDS outcome a first follow-up New England J. Medicine 1984; 317, 857.