

11227  
28  
2E.

CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS DE POST-GRADO

UTILIDAD DEL ZALCITABINE (DDC), COMBINADO CON  
ZIDOVDINA (AZT) PARA EL TRATAMIENTO DE  
LA ENFERMEDAD POR EL VIH EN FASE AVANZADA

Que para obtener el Titulo de Especialista en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

ABRAHAM GALICIA REYES

1994

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**




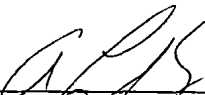
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

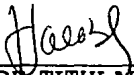
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

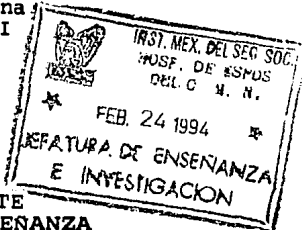
  
**INVESTIGADOR**  
**Dr. ABRAHAM GALICIA REYES**

  
**DIRECTOR DE TESIS**  
**Dr ARTURO LISKER**  
**Jefe del Servicio de Infectología**  
**Centro Medico Nacional Siglo XXI**



  
**PROFESOR TITULAR**  
**DR. JOSE HALABE CHEREM**  
**Jefe del Servicio de Medicina Interna**  
**Centro Medico Nacional Siglo XXI**

  
**Dr. NIELS WACHER RODARTE**  
**JEFE DE INVESTIGACION Y ENSEANZA**



**Dr IGNACIO MADRAZO NAVARRO**  
**DIRECTOR DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

## INDICE

Antecedente Histórico.....	1
Justificación.....	4
Objetivo.....	5
Criterios de Inclusión.....	6
Material y Metodos.....	7
Resultados.....	8
Conclusiones y Discusión.....	11
Bibliografía.....	45

## -ANTECEDENTE HISTORICO-

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es un estado de inmunosupresión viralmente inducido, cuya expresión clínica, se encuentra caracterizada por el desarrollo de enfermedades oportunistas o sarcoma de Kaposi, así como desórdenes neurológicos que incluyen desde la neuropatía periférica, hasta la demencia fulminante, (3-5). El agente etiológico responsable es un retrovirus, denominado actualmente como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (6-8).

Para el tratamiento de este padecimiento se ha utilizado el AZT, sin embargo, el DDC en combinación con el AZT se encuentra indicada para el manejo de pacientes adultos infectados por el VIH, esta indicación, se encuentra apoyada por dos estudios los cuales mostraron incremento en el conteo de células CD4. Este, se mantuvo más alto y sostenido en pacientes tratados con la combinación de AZT y DDC que en aquellos que recibieron AZT o DDC como monoterapia(9).

La zidovudina ha demostrado incremento en la supervivencia al reducir las infecciones oportunistas, sin embargo, más del 50% de pacientes que reciben la droga, experimentan toxicidad hematológica, por lo necesariamente se reducen las dosis, inclusive, se han reportado pacientes incapaces de tolerar dosis bajas de AZT. Otros datos indican, que después de un año de terapia con AZT los pacientes evolucionan con mayores enfermedades oportunistas y la mortalidad se ve incrementada, debido tal vez a la resistencia que el VIH desarrolla para el AZT(10), los virus aislados, son aún sensibles al DDC.

El dideoxicitidina (DDC, Zalcitabine) es un nucleósido análogo. Dentro de las células, el DDC es convertido a su metabolito activo trifosfato-DDC, el cual competitivamente inhibe a la enzima transcriptasa inversa del VIH, inhibiendo la síntesis del DNA viral. Este fármaco también actúa como un falso bloqueador en el crecimiento de la cadena de DNA, permitiendo así la terminación prematura de la cadena.

En estudios farmacocineticos de DDC administrados a pacientes con SIDA, la concentracion serica de DDC se incrementa en una dosis proporcional y la vida media de eliminacion fue de 1,2 horas. Posterior a la infusion intravenosa, las muestras del liquido cefalorraquideo revelaroin niveles medibles de AZT con una concentracion plasmatica entre 9-37%. La biodisponibilidad oral de DDC fue del 86%.

La eficacia clinica del DDC como monoterapia no ha sido convincentemente demostrada, es mas, el DDC demostro ser menos activo que el AZT en pacientes con exposicion previa minima con AZT, el DDC no oastro actividad antiviral anti VIH (medido por los niveles de p-24 antigenico) y fue asociado solo con un discreto incremento de CD4, asi como mayor perdida de peso. Esos cambios fueron particularmente vistos en pacientes con un conteo basal de CD4 mayor de 100 cels/mm cubico.

En pacientes quienes han recibido al menos un año previo de terapia con AZT, zalcitabine (DDC) parecer ser mas efectivo que el AZT con menos defunciones y una disminucion lenta de las celulas CD4 en pacientes que reciben DDC comparadas con aquellas del grupo del AZT. Si bien, el numero de pacientes fue pobre para que las diferencias demostraran significancia estadística, hay una inclinacion en favor del DDC sobre el AZT en pacientes con una terapia a largo plazo de AZT previa.

Un programa de estudio sobre la seguridad a dos dosis de DDC (0,375 mg o 0,75 mg c/8hr) en pacientes con infeccion por el VIH avanzado quienes tuvieron pobre respuesta o no toleraron el AZT. Los datos de 3479 pacientes demostraron que el DDC fue generalmente bien tolerado, observando un incremento dosis respuesta.

Dos estudios, de terapia conuinada con AZT, mostro que el incremento de celulas CD4 fue mayor y mas sostenido, con la combinacion, que con AZT sola (11-12).

La seguridad del DDC ha sido estudiada en mas de 4000 pacientes . La mayor toxicidad es la neuropatía periferica (NP), el cual ocurrio en 17% a 31% de pacientes en estudios fase 2/3 de monoterapia, dependiendo de la severidad y supuesta relacion a la droga. Entre 6% y 10% de pacientes descontinuaron el DDC por la presencia de NP, esta es generalmente reversible al suspender la droga. Otros eventos adversos incluyeron: ulceras orales, y transtornos gastrointestinales. La incidencia de toxicidad hematologica fue considerablemente menor que con AZT. cuando DDC y AZT fueron administrados simultaneamente no hubo incremento en la incidencia de toxicidad.

## JUSTIFICACION PARA LA COMBINACION EN LA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL.

En estudios clínicos, el DDC ha demostrado actividad antiviral, con menor toxicidad hematológica, que con la administración de AZT, especialmente anemia. La mayor toxicidad dosis-limitante asociada al DDC ha sido la neuropatía periférica.

Los estudios in vitro mostraron actividad anti-VIH sinérgica de DDC y AZT.

Estudios clínicos de DDC combinada con AZT, han mostrado que el conteo celular CD4 se incremento mucho mas que con cualquier droga sola, y se mantuvo así mas alla del año con terapia combinada. Con cualquiera de las drogas utilizadas solas, el conteo de CD4 disminuyo a valores menores a los basales dentro de los 6 meses (11-12).

Los efectos colaterales del DDC y AZT como terapia combinada no son conocidos, y los estudios no han demostrados incremento en la toxicidad.

Es posible que el uso de la terapia combinada pueda retrasar la aparición de la resistencia por el VIH. Los datos de sobrevida en el uso combinado de DDC y AZT en la enfermedad tardía ( $CD4 < 0$  o igual a 300 células/mm cúbico) no son disponibles.



## OBJETIVOS

### **Primario:**

Evaluar la seguridad y tolerancia del DDC en combinación con AZT, en pacientes infectados por el VIH en fase avanzada (CD4 < o igual a 300 cels/mm cubico).

### **Secundario:**

Evaluar el conteo de celulas CD4, el tiempo a desarrollar una enfermedad oportunista o neoplasia, y la mortalidad, en pacientes con infección por el VIH en fase avanzada (CD4 < o igual a 300 cels/mm cubico).

---

ZALCITABINE (DDC) EN COMBINACION CON ZIDOVUDINA PARA EL  
TRATAMIENTO DEL SIDA

---

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.-Paciente con VIH, confirmado por Western Blot o el hallazgo de una infeccion oportunistica o neoplasia relacionada al SIDA.
- 2.-Cuento de CD4+ < o igual a 300 cels/ml.
- 3.-Mayores de 13 años
- 4.-Parametros de laboratorio
  - \* Hb >9,2 g/dl no dependientes de transfusion.
  - \* Neutrofilos totales >1000 cels/ml
  - \* Plaquetas >75,000/ml
  - \* Amilasa serica <2,5 por arriba del limite normal.
  - \* Dep de Creatinina >50 ml/min.
  - \* Aminotransferasas AST y ALT <5,0 x arriba del limite normal
- 5.-Todas las mujeres deberan tener adecuado control natal
- 6.-Contar con el consentimiento del paciente por escrito

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.-Hipersensibilidad o intolerancia conocida al DDC o al AZT
- 2.-Mujeres embarazadas
- 3.-Pacientes tratados previamente con DDC o DDI
- 4.-Pacientes con enfermedad maligna bajo Tx sistémico
- 5.-Pancreatitis clinica activa
- 6.-Presencia de sintomas, signos o anormalidades de laboratorio que sugieran pancreatitis.

PARA SU INGRESO AL ESTUDIO SOLICITAR.

- 1.-Citometria hematica completa incluyendo conteo plaquetario
- 2.-Determinacion de CD4+
- 3.-BUN, Cr, Ac urico, AST, ALT, F.Alcalina, Amilasa.
- 4.-Dep de Cr y proteinuria en orina de 24 hrs.
- 5.-Comunicar del paciente a los responsables del estudio.

Enero '93

## MATERIAL Y METODOS

Se incluirán en el estudio a 20 pacientes portadores del VIH documentado por un ELISA positivo y confirmado por Western Blot, los pacientes deberán tener la fase avanzada de la infección, documentada por un conteo de linfocitos CD4 menores o iguales a 300 cels/mm cubico, deberán tener una edad mayor a los 13 años, cumpliendo con los siguientes parametros de laboratorio: Hb > 9,2 g/dl (pacientes no dependientes de transfusion), conteo de neutrofilos totales mayor de 1000 celulas/mm cubico, con un conteo plaquetario mayor a 75,000/mm cubico, la amilasa serica < 2,5 por el limite superior normal, la depuracion de creatinina debera ser mayor a 50 ml/min, los valores de aminotransferasas <5 por arriba del limite alto del rango normal.

Todas las mujeres deberán tener adecuado control de la natalidad. Las mujeres con posibilidad potencial de embarazo, deberán tener un valor serico de beta HGC negativo, dentro de 7 dias previos al ingreso del estudio.

Deberen confirmar su consentimiento por escrito.

Se excluirán a aquellos con conocida hipersensibilidad o intolerancia al DDC o AZT, mujeres embarazadas, aquellos que han tenido tratamiento previo con DDC o DDI. Pacientes con una enfermedad maligna que requiera terapia sistémica, aquellos con pancreatitis, cualquier evidencia clínica o de laboratorio de toxicidad, que el investigador juzgue sea un riesgo para el paciente.

Se utilizarán: DDC tabt 0,750mg c/ 8 hrs via oral y AZT tabt 100 mg 2 c/ 8 hrs por via oral.

El tiempo de seguimiento comprendera un periodo de 12 meses, cada paciente tendra una evaluacion basal, a las 2 semanas, 4 semanas y posteriormente c/ 3 meses (ver hoja de evaluacion).

## RESULTADOS

De los 20 pacientes que ingresaron al protocolo 6 fueron excluidos debido a que abandonaron el estudio en las primeras 2 semanas de haber ingresado, y dos de ellos se encuentran en evaluación, por lo que disponemos solamente de los datos de 12 pacientes.

En nuestro grupo de estudio 11 son hombres y 1 es mujer, de los primeros, 10 son homosexuales sin otro factor de riesgo para infección por el VIH y 1 es hemofílico, la mujer presentada fue infectada por su esposo el cual fué bisexual, actualmente finado por complicaciones propias del SIDA.

Con relación a la edad, existe un rango entre los 18 y 43 años, con un promedio de 31 años y una moda de 33 años.

Las enfermedades mas frecuentes a su ingreso al estudio fueron: candidiasis oral, Pneumocistis carinii, herpes, y tuberculosis ganglionar, padecimientos controlados al inicio del estudio.

En todos los casos a su ingreso presentaron un Karnofsky de 100, un peso promedio de 60 Kg con un rango entre 51 y 72 Kg IDS de 5,8. La hemoglobina promedio fue de 14.4 con un rango entre 9,2 y 17,2 y una moda de 15,5 y IDS de 2,1. El hematocrito encontrado en nuestros pacientes a su ingreso, fue de 40,29 como promedio con una mediana de 44,5 y una moda de 47,3 presentando IDS de 10,62 en un rango de valores entre 13,2 y 51,2. Los leucocitos tuvieron un promedio inicial de 5,175cels/mm<sup>3</sup> con una mediana de 4,800cels y IDS de 1,43 en un rango de 3,300 a 7,800. Los neutrófilos tuvieron un promedio de 3,016 cels/mm<sup>3</sup> con una mediana de 2,750 y una moda de 2,200 presentando IDS de 1,28 en un rango entre 1,900 y 6,400. Las plaquetas tuvieron un promedio de 210,000 cels/mm<sup>3</sup> con una mediana de 216,000 y una moda de 237,000, con IDS de 35,6 en un rango entre 155,000 y 257,000. Con relación a los linfocitos CD4, ingresaron con un promedio de 184 células, mediana de 198 y moda de 300, presentando IDS de 87,46 en un rango entre 9 y 300. La creatinina obtenida como promedio al inicio, fué de 0,98 con una mediana de 1,05 y moda de 1,1 con IDS de 0,20 en un rango entre 0,6 y 1,2. Los niveles de ácido úrico tuvieron un promedio inicial de 5,4 con una mediana de 5,35 y moda de 5,5 con

IDS de 1,37 en un rango entre 3,8 y 9. La aspartato-aminotransferasa, tuvo un promedio inicial de 47,75 y mediana de 45,5 y IDS de 25,9 en un rango entre 25 y 122. La alanino-aminotransferasa tuvo un promedio inicial de 52,5 con una mediana de 49,5 y moda de 52 con IDS de 29,2 en un rango entre 19 y 131. La fosfatasa alcalina fue de 126 como promedio inicial con una mediana de 127 y moda de 127 con IDS de 51,1 en un rango entre 60 y 220. Finalmente la amilasa tuvo valores iniciales de 138 como promedio, mediana de 139 y IDS=55,05 en un rango entre 30 y 209.

Durante su seguimiento, y hasta los 6 meses, el paciente No 88 falleció en la semana 6 por insuficiencia respiratoria estando cursando con un cuadro de Pneumocistis carinii, El paciente No 89 fué eliminado del estudio para continuar con tratamiento combinado de antiretrovirales debido a la presencia de pancreatitis en la semana 4 y el paciente número 90 abandona protocolo en la semana 8, de tal forma, que a los 6 meses, se han evaluado 7 pacientes ya quedadndo 2 por evaluarse en este periodo.

De los pacientes que continúan el estudio, 2 han cursado con enfermedades oportunistas como herpes anal en uno de ellos y en otro, herpes oral, las cuales se manifestaron en uno de ellos a las 2 semanas (paciente 82) y en el otro caso a los 6 meses (paciente 85).

Las alteraciones mas importantes hasta los 6 meses, han sido el incremento de peso con una  $p < 0,15$ . el karnofsky se ha mantenido en 100 con excepcion del paciente que falleció por neumonia y el paciente con pancreatitis, el cual termino con una puntuacion de 90, el paciente que abandonó el protocolo (No 90) mantenía una puntuacion de 100. Los parámetros hematológicos a los 6 meses no presentaron significancia estadística en la Hb sólo con tendencia a elevarse, sin embargo, el hematocrito tuvo un incremento significativo con una  $p < 0,19$  con un promedio final de 44,18; por otro lado, los neutrofilos tuvieron un descenso estadísticamente significativo, y las plaquetas sin cambios. De igual forma lo fueron la Cr, A urico y AST, pero la ALT presentó descenso significativo  $p < 0,12$  con un promedio inicial de 52 y final de 36. Con relacion a la amilasa, estos valores se han mantenido en rangos promedios normales normales sin significancia estadística, con excepción del paciente que cursó con pancreatitis (No.89) y el

paciente 84 que persiste con hiperamilasemia sin evidencia clinica de pancreatitis el cual progresivamente ha descendido los niveles de amilasa hasta los 6 meses.

Los linfocitos CD4 no han podido cuantificarse en todos los pacientes debido a problemas técnicos y/o administrativos, el muestreo mas persistente es el basal y a la semana 12, a los 6 meses sólo se han logrado muestrear 3 pacientes, el promedio de células basales fué de 184 y a la semana 12 de 279 con una diferencia estadísticamente significativa por un valor de  $p < 0,08$  ; sin embargo subjetivamente observamos un descenso importante en los linfocitos CD4 a los 6 meses con un promedio de 149 células.

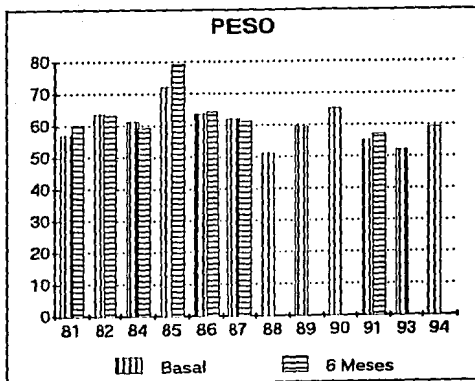
## CONCLUSIONES

Como efectos adversos sensibles a los 6 meses, sólomente se obtuvo el de un paciente con pancreatitis, lo cual significa una incidencia de 7,1% de la población estudiada, hasta este momento no hemos observado neuropatía esperada como uno de los efectos adversos mas frecuentes del DDC.

Los pacientes han mantenido un Karnofsky de 100 y como expresión clínica significativa han tenido incremento en el peso corporal, lo cual permite a estos, mantenerse activos, sin dependencia de la sociedad.

Finalmente, el estudio ha indicado un incremento significativo de linfocitos CD4 a la semana 12 pero al parecer estos descienden a los 6 meses de tratamiento ininterrumpido, lo cual nos indica estado de infección en el genoma celular, donde estos antirretrovirales no tienen algún efecto y es en este momento donde se debe de decidir el riesgo beneficio de continuar el tratamiento antirretroviral, tomando en cuenta además el costo de estos fármacos.

Debido a que el estudio se encuentra planeado a un año, es importante la evaluación final para poder emitir un juicio definitivo.





	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Peso 81	57	57	58	59	60	60	61
Peso 82	63.5	62	63	62	62	63	64
Peso 84	61	57	57	58	60	59	
Peso 85	72	72	75	75	74	79	79
Peso 86	63.5	62	65	64	63.5	64	
Peso 87	62	60	58	58	58	61	
Peso 88	51	51	49				
Peso 89	59.5	57.1	57				
Peso 90	65	64	63	62			
Peso 91	55	53.5	54	54	55	57	
Peso 93	52	52	48	50	49		
Peso 94	59	57	56.5	60	60		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	60.04167	63.28571
Variance	34.42992	53.57143
Observatio	12	7
Pooled Var	41.10575	
Hypothesiz	0	
df	17	
t	-1.06286	
P(T<=t) on	0.151355	
t Critical	1.739606	
P(T<=t) tw	0.302711	
t Critical	2.109919	

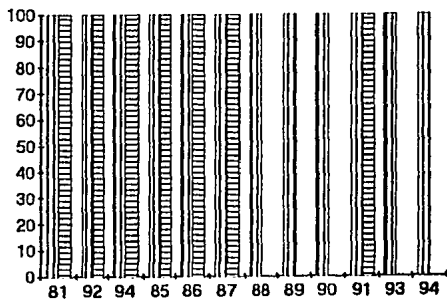
Column 1

Mean	60.04167
Standard E	1.69386
Median	60.25
Mode	63.5
Standard D	5.867702
Variance	34.42992
Kurtosis	0.347166
Skewness	0.273387
Range	21
Minimum	51
Maximum	72
Sum	720.5
Count	12

Column 2

Mean	63.28571
Standard E	#N/A
Median	61
Mode	#N/A
Standard D	7.319251
Variance	53.57143
Kurtosis	4.847728
Skewness	2.086552
Range	22
Minimum	57
Maximum	79
Sum	443
Count	7

### KARNOFSKY



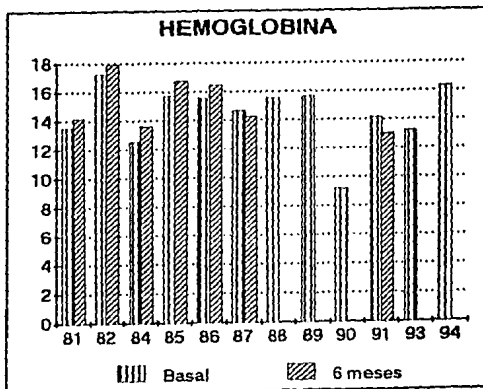
Basal



	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Karno 81	100	100	100	100	100	1000	100
Karno 82	100	100	100	100	100	100	100
Karno 84	100	100	100	100	100	100	
Karno 85	100	100	100	100	100	100	100
Karno 86	100	100	100	100	100	100	
Karno 87	100	100	100	100	100	100	
Karno 88	100	100	20				
Karno 89	100	100	90				
Karno 90	100	80	90	90			
Karno 91	100	100	100	100	100	100	
Karno 93	100	100	100	100	100		
Karno 94	100	100	100	100	100		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

Mean	100	100
Variance	0	0
Observatio	12	6
Pooled Var	0	
Hypothesiz	0	
df	16	
t	#DIV/0!	
P(T<=t) on	#DIV/0!	
t Critical	1.745884	
P(T<=t) tw	#DIV/0!	
t Critical	2.119905	



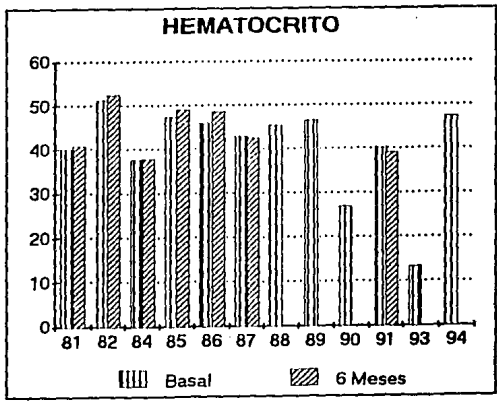
	Basal	sem 2	sem 4	sem 8	sem 12	6 meses	9 meses
Hb81	13.5	14	13.7	13.7	13.4	14.1	13.7
Hb82	17.2	16.3	16.3	16.8	16.8	17.9	17.2
Hb84	12.5	12.5	11.2	11.8	13.6	13.6	
Hb85	15.7	12.9	17.5	17	17.6	16.7	16.3
Hb86	15.5	15.5	15	15.4	16.2	16.4	
Hb87	14.6	14.2	14.2	11.7	13.4	14.2	
Hb88	15.5	12.5	9.4				
Hb89	15.6	14.2	12.1				
Hb90	9.2	10	7	6.7			
Hb91	14.1	13.7	13.4	13.5	12.5	13	
Hb93	13.2	12.3	12.7	12.5	12.2		
Hb94	16.3	16.4	16.4	17.2	16.8		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

Mean	14.40833	15.12857
Variance	4.548106	3.425714
Observatio	12	7
Pooled Var	4.151968	
Hypothesiz	0	
df	17	
t	-0.74321	
P(T<t) on	0.233751	
t Critical	1.739606	
P(T<t) tw	0.467502	
t Critical	2.109819	

Mean	14.40833
Standard E	0.615637
Median	15.05
Mode	15.5
Standard D	2.132629
Variance	4.548106
Kurtosis	2.313248
Skewness	-1.30237
Range	8
Minimum	9.2
Maximum	17.2
Sum	172.9
Count	12

Mean	15.12857
Standard E	#N/A
Median	14.2
Mode	#N/A
Standard D	1.850869
Variance	3.425714
Kurtosis	-1.60017
Skewness	0.445946
Range	4.9
Minimum	13
Maximum	17.9
Sum	105.9
Count	7



	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Hto 81	40	42	41.3	39.8	39.9	40.8	42.4
Hto 82	51.2	46.9	47.8	48.9	48.9	52.3	51.7
Hto 84	37.5	36.4	32.4	34.2	39.6	37.7	
Hto 85	47.3	52.5	50	48	51.3	48.8	47.7
Hto 86	45.7	44.8	44.6	45.3	47.1	48.4	
Hto 87	42.8	42.4	42.4	35.2	40.5	42.3	
Hto 88	45.3	30	26.7				
Hto 89	46.4	42	36.1				
Hto 90	26.7	28.7	20.2	21			
Hto 91	40.1	41	38.1	39.6	37.1	39	
Hto 93	13.2	12.3	12.7	12.5	12.2		
Hto 94	47.3	48.2	46.3	45	47.2		

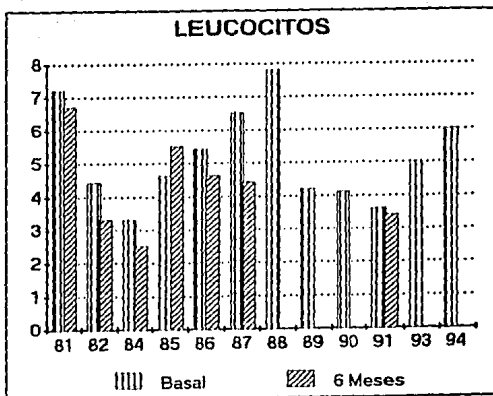
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Group 1	Group 2
Mean	40.29167	44.18571
Variance	112.8881	31.4781
Observatio	12	7
Pooled Var	84.15516	
Hypothesiz	0	
df	17	
t	-0.89253	
P(T<t) on	0.192284	
t Critical	1.739606	
P(T<t) tw	0.304560	
t Critical	2.109819	

Mean	40.29167
Standard E	3.067139
Median	44.05
Mode	47.3
Standard D	10.62488
Variance	112.8881
Kurtosis	3.321134
Skowness	-1.81022
Range	38
Minimum	13.2
Maximum	51.2
Sum	483.5
Count	12

Mean	44.18571
Standard E	#N/A
Median	42.3
Mode	#N/A
Standard D	5.610534
Variance	31.4781
Kurtosis	-1.75448
Skowness	0.32972
Range	14.6
Minimum	37.7
Maximum	52.3
Sum	309.3
Count	7

# LEUCOCITOS





	Basel	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Leucos 81	7.2	7.3	6.3	5.9	5.2	6.7	6.2
Leucos 82	4.4	3.9	3.5	3.4	3.4	3.3	2.8
Leucos 84	3.3	1.7	1.2	1.5	3.4	2.5	
Leucos 85	4.6	5.5	4	5.2	5.6	5.5	5
Leucos 86	5.4	4.6	2.9	5	6.1	4.6	
Leucos 87	6.5	5.1	5.1	2.7	6	4.4	
Leucos 88	7.8	5	2.3				
Leucos 89	4.2	3.4	5.6				
Leucos 90	4.1	4.8	3.6	7.2			
Leucos 91	3.6	2.7	2.8	2.7	3.4	3.4	
Leucos 93	5	5.4	5.1	4.8	4.4		
Leucos 94	6	5.5	7.4	10	5.2		

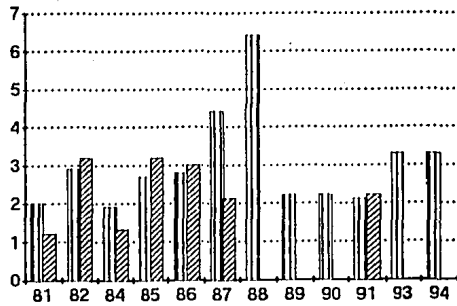
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

Mean	5.175	4.342857
Variance	2.049318	2.05619
Observatio:	12	7
Pooled Var	2.051744	
Hypothesiz:	0	
df	17	
t	1.221516	
P(T<=t) on:	0.11928	
t Critical	1.739606	
P(T<=t) tw:	0.23856	
t Critical	2.109819	

Mean	5.175
Standard E	0.413251
Median	4.8
Mode	#N/A
Standard D:	1.431544
Variance	2.049318
Kurtosis	-0.69147
Skewness	0.593551
Range	4.5
Minimum	3.3
Maximum	7.8
Sum	62.1
Count	12

Mean	4.342857
Standard E	#N/A
Median	4.4
Mode	#N/A
Standard D:	1.433942
Variance	2.05619
Kurtosis	-0.30339
Skewness	0.509031
Range	4.2
Minimum	2.5
Maximum	6.7
Sum	30.4
Count	7

### NEUTROFILOS



Basal

6 Meses

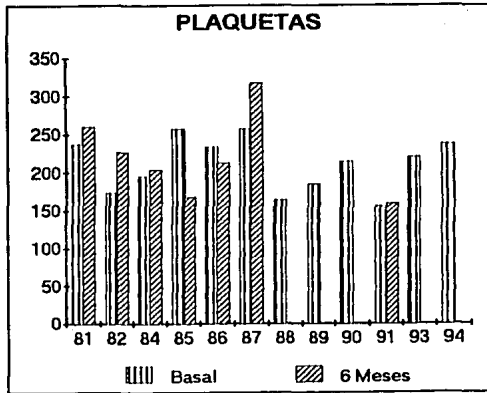
	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Neutros 81	2	2.6	1.9	1.7	1.6	1.2	1.8
Neutros 82	2.9	2.1	2.2	2	2	3.2	2.8
Neutros 84	1.9	0.7	0.5	0.6	2.5	1.3	
Neutros 85	2.7	2.8	2.8	2.8	3.2	3.2	2.2
Neutros 86	2.8	3.1	1.3	3.2	3.9	3	
Neutros 87	4.4	3.3	3.2	1.6	4.2	2.1	
Neutros 88	6.4	3.5	2.1				
Neutros 89	2.2	2	2.4				
Neutros 90	2.2	3.4	2.7	3.5			
Neutros 91	2.1	1.9	1.5	1.9	1.9	2.2	
Neutros 93	3.3	3.5	3.4	2.5	2.1		
Neutros 94	3.3	2.1	3.1	4.6	1.6		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	3.016667	2.314286
Variance	1.648788	0.728095
Observatio	12	7
Pooled Var	1.323838	
Hypothesiz	0	
df	17	
t	1.283566	
P(T<t) on	0.108257	
t Critical	1.739606	
P(T<t) tw	0.216515	
t Critical	2.109819	

Mean	3.016667
Standard E	0.370674
Median	2.75
Mode	2.2
Standard D	1.284051
Variance	1.648788
Kurtosis	4.020137
Skewness	1.910398
Range	4.5
Minimum	1.9
Maximum	6.4
Sum	36.2
Count	12

Mean	2.314286
Standard E	#N/A
Median	2.2
Mode	3.2
Standard D	0.853285
Variance	0.728095
Kurtosis	-1.83105
Skewness	-0.27276
Range	2
Minimum	1.2
Maximum	3.2
Sum	16.2
Count	7



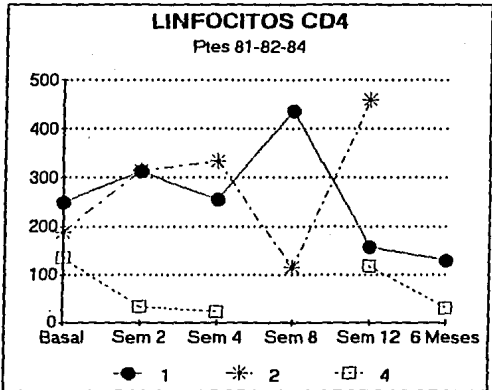
	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Pquetas 81	237	266	290	249	233	259	238
Pquetas 82	173	218	242	142	242	226	202
Pquetas 84	195	430	178	238	145	203	
Pquetas 85	257	216	200	199	216	167	163
Pquetas 86	233	198	260	214	214	212	
Pquetas 87	257	286	286	326	278	316	
Pquetas 88	163	100	25				
Pquetas 89	184	268	418				
Pquetas 90	214	150	158	990			
Pquetas 91	155	223	270	167	210	159	
Pquetas 93	219	279	205	310	304		
Pquetas 94	237	240	271	268	257		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	210.3333	220.2857
Variance	1273.152	2942.571
Observatio:	12	7
Pooled Var	1862.359	
Hypothesiz:	0	
df	17	
t	-0.48491	
P(T<=t) on:	0.316966	
t Critical	1.739606	
P(T<=t) tw:	0.633932	
t Critical	2.109819	

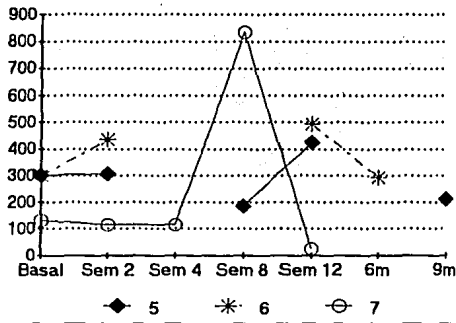
Variable 1	
Mean	210.3333
Standard E:	10.30029
Median	216.5
Mode	237
Standard D:	35.68125
Variance	1273.152
Kurtosis	-1.34639
Skewness	-0.23014
Range	102
Minimum	155
Maximum	257
Sum	2524
Count	12

Variable 2	
Mean	220.2857
Standard E:	#N/A
Median	212
Mode	#N/A
Standard D:	54.24547
Variance	2942.571
Kurtosis	0.444354
Skewness	0.800851
Range	157
Minimum	159
Maximum	316
Sum	1542
Count	7



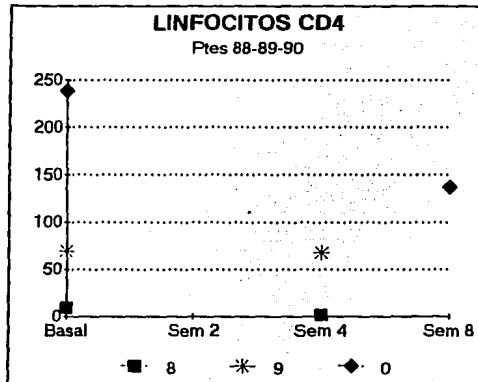
### LINFCITOS CD4

Ptes 85-86-87

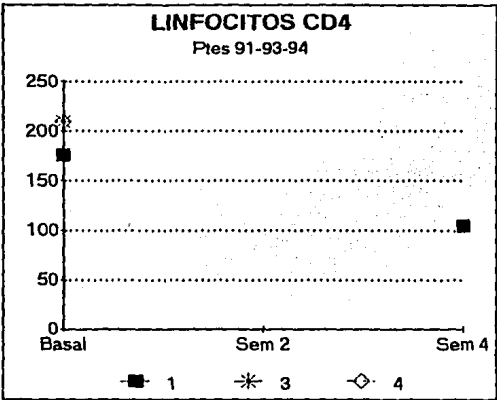


# LINOCITOS CD4

Ptes 88-89-90







	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
CD4 81	248	313	254	436	158	129	
CD4 82	188	314	334	114	459		
CD4 84	136	32	22		118	29.2	
CD4 85	300	305		185	423		210
CD4 86	300	434			493	291	
CD4 87	132	115	115	833	24		
CD4 88	9		1.5				
CD4 89	68.8		68				
CD4 90	238			137			
CD4 91	176		104				
CD4 93	209						
CD4 94	209						

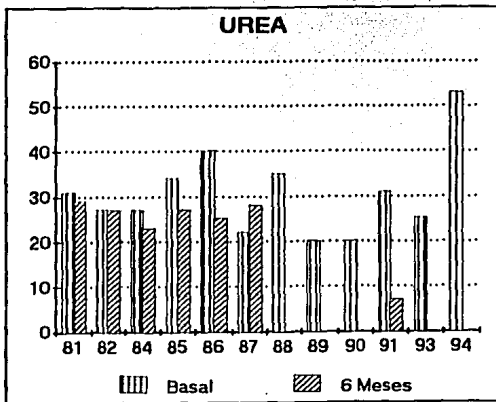
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2	
Mean	184.4833	279.1667	Mean
Variance	7650.476	40903.77	Standard E:
Observatio:	12	6	Median
Pooled Var	18042.13		Mode
Hypothesiz:	0		Standard D:
df	16		Variance
t	-1.40981		Kurtosis
P(T<=t) on:	0.088869		Skewness
t Critical	1.745884		Range
P(T<=t) tw:	0.177739		Minimum
t Critical	2.119905		Maximum
			Sum
			Count

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2	
Mean	184.4833	149.7333	Mean
Variance	7650.476	17457.21	Standard E:
Observatio:	12	3	Median
Pooled Var	9159.205		Mode
Hypothesiz:	0		Standard D:
df	13		Variance
t	0.562512		Kurtosis
P(T<=t) on:	0.291669		Skewness
t Critical	1.770932		Range
P(T<=t) tw:	0.583338		Minimum
t Critical	2.160368		Maximum
			Sum
			Count

### UREA



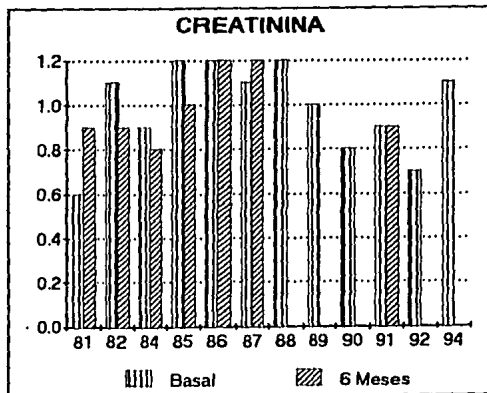
	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Ur 81	31	18	25	20	24	29	21
Ur 82	27	27	20	23	25	27	27
Ur 84	27	25	22	28	22	23	
Ur 85	34	30	27	34	32	27	16
Ur 86	40	24	24	24	27	25	
Ur 87	22	22	25	28	22	28	
Ur 88	35	14	14				
Ur 89	20	22	25				
Ur 90	20	18	16	20			
Ur 91	31	21	22	18	27	7	
Ur 93	25	22	24	14	18		
Ur 94	53	29	36	37	25		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	30.41667	23.71429
Variance	88.81061	58.2381
Observatio:	12	7
Pooled Var	78.02031	
Hypothesiz:	0	
df	17	
t	1.595468	
P(T<=t) on:	0.064514	
t Critical	1.739606	
P(T<=t) tw:	0.129029	
t Critical	2.109819	

Mean	30.41667
Standard E:	2.720457
Modian	29
Mode	31
Standard D:	9.423938
Variance	88.81061
Kurtosis	1.937146
Skewness	1.231098
Range	33
Minimum	20
Maximum	53
Sum	365
Count	12

Mean	23.71429
Standard E:	#N/A
Median	27
Mode	27
Standard D:	7.631389
Variance	58.2381
Kurtosis	5.524807
Skewness	-2.29446
Range	22
Minimum	7
Maximum	29
Sum	166
Count	7



	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Cr 81	0.6	1.1	1	1	1.1	0.9	1
Cr 82	1.1	1.1	1.1	1	1.1	0.9	1
Cr 84	0.9	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	
Cr 85	1.2	1.2	1	1	1.1	1	1.1
Cr 86	1.2	1	1.1	1.3	1.2	1.2	
Cr 87	1.1	1	1.3	1.1	1.1	1.2	
Cr 88	1.2	1	1.2				
Cr 89	1	0.9	0.9				
Cr 90	0.8	0.9	0.8	0.9			
Cr 91	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9	
Cr 92	0.7	0.8	0.8	0.6	0.7		
Cr 94	1.1	1	1.8	1.2	1.2		

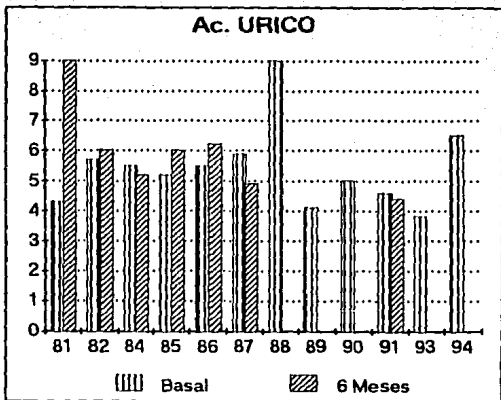
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	0.983333	0.985714
Variance	0.041515	0.024762
Observatio:	12	7
Pooled Var	0.035602	
Hypothesiz:	0	
df	17	
t	-0.02653	
P(T<=t) on:	0.489571	
t Critical	1.739606	
P(T<=t) tw:	0.979142	
t Critical	2.109819	

Mean	0.983333
Standard E:	0.058818
Median	1.05
Mode	1.1
Standard D:	0.203753
Variance	0.041515
Kurtosis	-0.70258
Skewness	-0.65916
Range	0.6
Minimum	0.6
Maximum	1.2
Sum	11.8
Count	12

Mean	0.985714
Standard E:	#N/A
Median	0.9
Mode	0.9
Standard D:	0.157359
Variance	0.024762
Kurtosis	-1.16183
Skewness	0.681928
Range	0.4
Minimum	0.8
Maximum	1.2
Sum	6.9
Count	7

### Ac. URICO



	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
A Ur 81	4.3	8.6	7.9	8.4	9.4	9	9.1
A Ur 82	5.7	5.7	5.7	5.5	4.9	6	4.8
A Ur 84	5.5	4.4	4.4	5.3	6.4	5.2	
A Ur 85	5.2	5.3	5	4.9	4.8	6	5.5
A Ur 86	5.5	5.5	5.7	5	5.4	6.2	
A Ur 87	5.9	5.8	5.8	5.1	5	4.9	
A Ur 88	9	8.5	8.2				
A Ur 89	4.1	4.7	5.6				
A Ur 90	5	5.4	3.4	5.7			
A Ur 91	4.6	5	4.5	4.4	6.1	4.4	
A Ur 93	3.8	3.5	3.3	4.3	3.3		
A Ur 94	6.5	5.6	6.6	4.1	6.5		

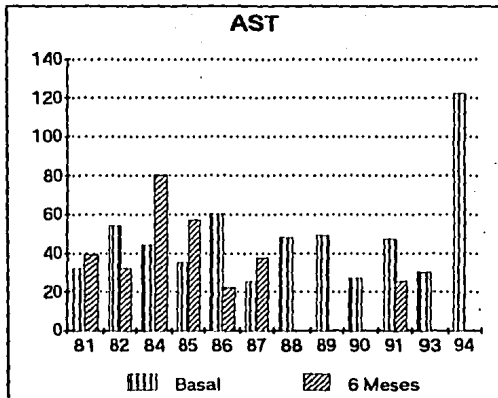
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	5.425	5.957143
Variance	1.892955	2.239524
Observatio	12	7
Pooled Var	2.015273	
Hypothesiz	0	
df	17	
t	-0.78818	
P(T<t) on	0.220723	
t Critical	1.739606	
P(T<t) tw	0.441445	
t Critical	2.109819	

Mean	5.425
Standard E	0.397173
Median	5.35
Mode	5.5
Standard D	1.375847
Variance	1.892955
Kurtosis	3.745545
Skewness	1.607248
Range	5.2
Minimum	3.8
Maximum	9
Sum	65.1
Count	12

Mean	5.957143
Standard E	#N/A
Median	6
Mode	6
Standard D	1.496504
Variance	2.239524
Kurtosis	3.270807
Skewness	1.587174
Range	4.6
Minimum	4.4
Maximum	9
Sum	41.7
Count	7





	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
AST 81	32	28	22	34	40	39	61
AST 82	54	49	31	28	27	32	36
AST 84	44	86	86	69	67	80	
AST 85	35	36	38	41	38	57	56
AST 86	60	24	60	20	37	22	
AST 87	25	89	89	27	31	37	
AST 88	48	50	55				
AST 89	49	54	128				
AST 90	27	19	29	15			
AST 91	47	50	213	22	49	25	
AST 93	30	13	12	11	11		
AST 94	122	92	109	105	98		

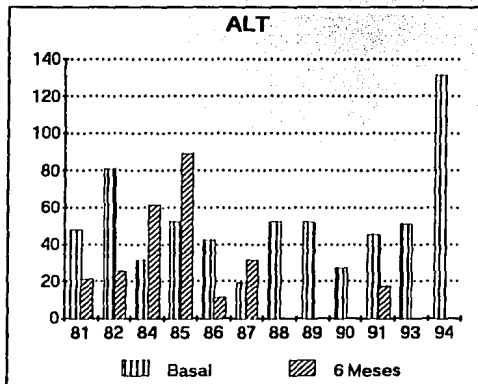
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	47.75	41.71429
Variance	672.0227	415.2381
Observatio:	12	7
Pooled Var	581.3929	
Hypothesiz:	0	
df	17	
t	0.526328	
P(T<t) on:	0.30273	
t Critical	1.739606	
P(T<t) tw:	0.60546	
t Critical	2.109819	

Mean	47.75
Standard E:	7.483441
Median	45.5
Mode	#N/A
Standard D:	25.9234
Variance	672.0227
Kurtosis	6.803519
Skewness	2.373893
Range	97
Minimum	25
Maximum	122
Sum	573
Count	12

Mean	41.71429
Standard E:	#N/A
Median	37
Mode	#N/A
Standard D:	20.37739
Variance	415.2381
Kurtosis	1.208533
Skewness	1.277255
Range	58
Minimum	22
Maximum	80
Sum	292
Count	7

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
ALT 81	48	19	13	24	30	21	46
ALT 82	81	56	39	29	25	25	35
ALT 84	31	32	32	66	49	61	
ALT 85	52	31	35	38	29	89	57
ALT 86	42	14	42	10	54	11	
ALT 87	19	68	68	15	17	31	
ALT 88	52	40	36				
ALT 89	52	53	114				
ALT 90	27	15		12			
ALT 91	45	30	36	37	58	17	
ALT 93	51	7	7	7	7		
ALT 94	131	133	138	102	119		

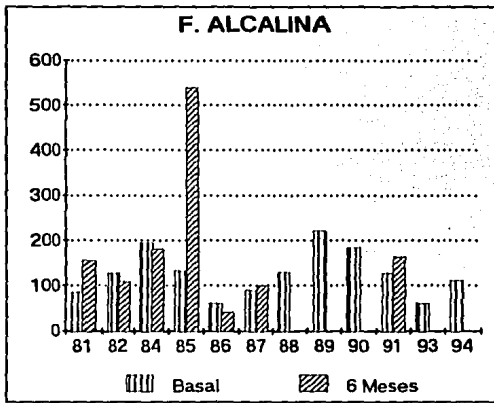
t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Sample 1	Sample 2
Mean	52.58333	36.42857
Variance	854.447	798.2857
Observatio:	12	7
Pooled Var	834.6254	
Hypothesiz:	0	
df	17	
t	1.175757	
P(T<=t) on:	0.127948	
t Critical	1.739606	
P(T<=t) tw:	0.255896	
t Critical	2.109819	

Mean	52.58333
Standard E:	8.438241
Median	49.5
Mode	52
Standard D:	29.23092
Variance	854.447
Kurtosis	4.68594
Skewness	1.916349
Range	112
Minimum	19
Maximum	131
Sum	631
Count	12

Mean	36.42857
Standard E:	#N/A
Median	25
Mode	#N/A
Standard D:	28.25395
Variance	798.2857
Kurtosis	0.925655
Skewness	1.355515
Range	78
Minimum	11
Maximum	89
Sum	255
Count	7

### F. ALCALINA



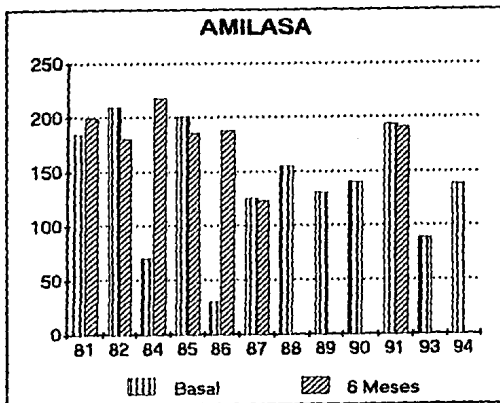
	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
F alca 81	85	168	160	107	202	154	147
F alca 82	127	104	104	100	102	108	100
F alca 84	194	128	128	158	200	179	
F alca 85	131	126	100	76	134	538	128
F alca 86	60	69	60	64	146	41	
F alca 87	89	290	290	94	105	99	
F alca 88	129	140	155				
F alca 89	220	351	1213				
F alca 90	183	136	517	97			
F alca 91	127	100	162	153	173	162	
F alca 93	60	55	62	55	58		
F alca 94	111	127	141	151	112		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	126.3333	183
Variance	2611.879	26694.67
Observatio:	12	7
Pooled Var	11111.69	
Hypothesiz	0	
df	17	
t	-1.13032	
P(T<=t) on	0.137019	
t Critical	1.739606	
P(T<=t) tw	0.274038	
t Critical	2.109819	

Column 1	
Mean	126.3333
Standard E:	14.75319
Median	127
Mode	127
Standard D:	51.10654
Variance	2611.879
Kurtosis	-0.52493
Skewness	0.493371
Range	160
Minimum	60
Maximum	220
Sum	1516
Count	12

Column 2	
Mean	183
Standard E:	#N/A
Median	154
Mode	#N/A
Standard D:	163.385
Variance	26694.67
Kurtosis	5.321085
Skewness	2.184191
Range	497
Minimum	41
Maximum	538
Sum	1281
Count	7



	Basal	Sem 2	Sem 4	Sem 8	Sem 12	6 Meses	9 meses
Amil 81	184	184	200	203	208	199	170
Amil 82	209	217	192	200	198	180	180
Amil 84	70	308	308	233	241	217	
Amil 85	200	140	160	178	180	185	150
Amil 86	30	141	130	134	146	187	
Amil 87	125	100	130	140	120	123	
Amil 88	155	170	200				
Amil 89	130	380	443				
Amil 90	140	146	150	130			
Amil 91	193	200	167	188	180	190	
Amil 93	88	88	160	94	100		
Amil 94	138	150	146	174	171		

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	Variable 1	Variable 2
Mean	138.5	183
Variance	3030.636	848.3333
Observatio	12	7
Pooled Var	2260.412	
Hypothesiz	0	
df	17	
t	-1.96802	
P(T<t) on	0.032799	
t Critical	1.739606	
P(T<t) tw	0.065597	
t Critical	2.109819	

Mean	138.5
Standard E	15.89192
Median	139
Mode	#N/A
Standard D	55.05122
Variance	3030.636
Kurtosis	-0.27035
Skewness	-0.57997
Range	179
Minimum	30
Maximum	209
Sum	1662
Count	12

Mean	183
Standard E	#N/A
Median	187
Mode	#N/A
Standard D	29.12616
Variance	848.3333
Kurtosis	3.914682
Skewness	-1.62626
Range	94
Minimum	123
Maximum	217
Sum	1281
Count	7



## REFERENCIAS

- 1.-Gottlieb MS et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981;305:1425-1431.
- 2.-Broder S et al. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. N Engl J Med 1984;311:1292-1297.
- 3.-Shaw GM et al. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. Nature 1985;227:177-188.
- 4.-Ho DD et al Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissue of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1985;313:1493-97.
- 5.-Resnick et al. Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. N Engl J Med 1985;1498-1504.
- 6.-Gallo RC et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS or at risk of AIDS. Science 1984;224:500-3.
- 7.-Popovic M et al. Detection isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984;224:497-500.
- 8.-Coffin J et al. What to call the AIDS virus. Nature 1986;321:10
- 9.-Investigational Drug Brochure, version August 1989 and March 1992.
- 10.-Larder B, et al. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. Science 1989;243:1731-34.

11.-Meng TC, Fischl MA, Boocka AM, et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116(1):13-20.

12.-Burroughs-Wellcome study BW 34,225-02