

11227

84
209

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TÍTULO DE LA TESIS

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN BIOPSIAS HEPÁTICAS DE
PACIENTES CON SIDA**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA:**

DRA. VERONICA PORTILLO DIAZ

ASESOR DE TESIS

DR. GERMÁN LUNA CASTAÑOS

México D.F, a 30 de Noviembre de 1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Profesor Titular:

Hálabe
Dr. José Hálabe Cherem

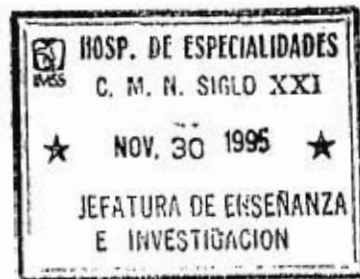
Jefe del Servicio de Medicina Interna

Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Wacher
Dr. Niels H. Wacher Rodarte

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CMN SIGLO XXI

CLAVE 001

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

CLAVE 327

I. ANTECEDENTES

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III. HIPÓTESIS

IV. OBJETIVO

V. MATERIAL Y MÉTODOS

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

VII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

VIII. RESULTADOS

IX. CONCLUSIONES

X. BIBLIOGRAFÍA

I. ANTECEDENTES

Desde el reconocimiento del SIDA y su agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana, más de 200,000 casos han sido diagnosticados en los Estados Unidos, y mucho más casos se espera diagnosticar en los dos siguientes años por la CDC. La CDC esperó entre 47,000 y 85,000 casos nuevos en 1993 y 43,000 - 93,000 nuevos casos en 1994, siendo que en 1994 los casos acumulados en total esperados fue de 415,000 - 435,000 nuevos casos.⁽¹⁾

Cabe mencionar que muchos de los pacientes, en que se ha buscado HIV intencionalmente fueron infectados antes de descubrir el virus, y antes de los reportes epidemiológicos de salud pública.⁽²⁾

Un cambio importante en la evolución del SIDA fue la determinación del grupo y factores de riesgo, así como la edición de revistas de salud. Otro fue el cuidado de los pacientes de HIV desarrollando terapias rápidas para la infección primaria, así como para múltiples infecciones oportunistas.⁽³⁾

El denominador común de SIDA es una profunda inmunosupresión, sobre todo de la inmunidad celular que ocasiona aparición de diversos procesos oportunistas, en particular ciertas infecciones y tumores.⁽⁴⁾ La causa principal del defecto inmunológico en el SIDA es un déficit cualitativo y cuantitativo en el subgrupo de linfocitos tímicos (T), denominado población T4. este subgrupo de células se define a nivel fenotípico por la presencia de la molécula de superficie CD4, que es el receptor celular para HIV. (15)

Una vez que el recuento de linfocitos T4 disminuye a 200 células por microlitro o menos la posibilidad de desarrollar una infección oportunista son grandes y este nivel de células T4 tienen valor pronóstico en relación con la aparición de una complicación clínicamente grave. (13-14).

Se ha demostrado que mutágenos antígenos y agentes virales heterólogos transferidos inducen la expresión del virus in vitro. Además algunas citocinas como el FNT alfa, IL-6 y el GM-TSF también puede inducir la expresión del virus en las células infectadas. (1)

GRUPOS DE ALTO RIESGO

Hombres homosexuales.....	57%
Drogas IV.....	23%
Contacto heterosexual.....	07%
Homosexuales con uso de drogas intravenosas..	08%
Transfusiones sanguíneas y tejidos.....	02%
Hemofilia y trastornos de coagulación.....	01 %
No determinado.....	04%
Transmisión ocupacional (aguja).....	< 1%

El 88% de todos los pacientes con SIDA reportado por la CDC se encuentran entre 20 - 49 años. Aproximadamente el 90% de adolescentes y adultos con SIDA son hombres, de los cuales el 64% son homosexuales - bisexuales, y el otro 20% heterosexuales. La mitad de las mujeres que son heterosexuales y más del 34% tienen historia de contacto sexual con hombres de alto riesgo para SIDA. Siete por ciento de las mujeres con SIDA lo han sido por transfusiones. (14)

En adultos y adolescentes 53% de los casos con SIDA ocurren en blancos, 29% en africano-americanos; 17% en hispanos y 0.8% en asiáticos, Islas del Pacífico, indios americanos y nativos de Alaska. En niños 21 % de los casos de los casos ocurre en blancos, 54% en africano-americanos, 24% en hispanos, 0.7% en asiáticos, Islas del Pacífico, indios americanos y nativos de Alaska. (1)

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, incluye en sus manifestaciones, un amplio espectro de enfermedades, que se pueden dividir para fines didácticos en las causadas propiamente por el virus responsable de la enfermedad, las causadas por gérmenes oportunistas y las relacionadas por neoplasias secundarias, la afección ocurre prácticamente en cualquier sitio del organismo y el tracto gastrointestinal es lesionado con frecuencia. (2)

Muchos de los signos y síntomas de los pacientes infectados por HIV son secundarios a coinfección por oportunistas o bien a patologías malignas; siendo entre estas manifestaciones, fiebre recurrente, anorexia, pérdida de peso, linfadenopatías generalizadas y fatiga, cefalea, visión borrosa, respiración entrecortada, tos, pérdida de la memoria, convulsiones, sudoraciones nocturnas, disfagia, náuseas, vómito y diarrea. (4)

Se ha descrito extensamente las alteraciones del intestino por infecciones oportunistas como Citomegalovirus, Cryptosporidium, Virus del Herpes simplex, Mycobacterias tuberculosas y atípicas, así como enteropatía por HIV, cuya fisiopatología es aun controversial y finalmente por neoplasias agregadas como linfoma de alto grado de malignidad. (5)

Con respecto al daño hepático, básicamente es dos tipos, parenquimatoso y de vías biliares.⁽⁶⁾
Los pacientes afectados por HIV presentan un aumento en la incidencia de tumores como el

sarcoma de kaposi, algunos linfomas de células B, enfermedad de Hodgkin y ciertos carcinomas. Por ejemplo se ha implicado al virus del Ebstein-Barr en algunos linfomas de células B que aparecen en pacientes infectados por HIV, el HIV puede contribuir a la aparición de sarcoma de Kaposi induciendo la secreción de un factor de crecimiento a partir de las células CD4 infectadas, factor que a su vez induce la secreción por parte de las células endoteliales de diferentes citocinas, que causan la proliferación de los tipos celulares mixtos, característica del sarcoma de Kaposi. (13-14)

La enfermedad por CMV es frecuente en pacientes con SIDA, estos pueden cursar con fiebre y con afectación diseminada a múltiples órganos. (15)

La infección por *Mycobacterium avium* intracelular es poco frecuente en las personas no infectadas por el HIV, aunque puede ocurrir como un cuadro localizado o diseminado en enfermos con SIDA. Habitualmente evoluciona como una infección latente y no suele ser la causa principal de fallecimiento, aunque se asocia con síndrome de emaciación. El daño parenquimatoso se ha relacionado principalmente con hepatitis tuberculosa. Al igual que los pacientes que no presentan SIDA los pulmones son la localización más frecuente de infección por *Mycobacterias*, aunque más de los pacientes con SIDA y TBP presentan al menos una localización extrapulmonar, aunque también es causa de ello, otras infecciones granulomatosas como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Cryptococo neoformans* clínicamente se caracteriza por fiebre y hepatomegalia, con o sin dolor a la palpación y con patrón de colestasis en el suero, con elevación de la GGT y fosfatasa alcalina, el diagnóstico debe hacerse por biopsia para diferenciar de sarcoma de Kaposi o linfoma. (16)

A nivel del tracto biliar se han reportado infecciones por *cryptosporidium* y por CMV, siendo su manifestación la presencia de colecistitis atípica, y en algunos casos semeja tanto clínica como radiológicamente una colangitis esclerosante. Es baja la frecuencia de hepatitis por virus B. (17)

Es común que los pacientes con SIDA presenten desnutrición progresiva e intensa, sin embargo no existen reportes de alteraciones hepáticas documentadas por biopsia en estos pacientes, lo cual puede ser debido a que no existieran alteraciones en las pruebas de función hepática, o no se buscaron intencionalmente. (12)

Es un hecho de observación clínica que los pacientes con SIDA comunmente tienen alteraciones inespecíficas de las PFH, sin algún factor que las explique, pero carecemos de estudios de seguimiento de estos pacientes, para dilucidar la causa de estas alteraciones bioquímicas. Ya que el hígado es uno de los órganos que con mayor frecuencia se lesiona, al ser vulnerables a las agregaciones de distintos agentes metabólicos circulatorios, tóxicos, microbianos y neoplásicos. En algunos casos la hepatopatía es primaria. Con mayor frecuencia la afección hepática es secundaria a alguna de las enfermedades como descompensación cardíaca, cáncer diseminado, alcoholismo e infecciones extrahepáticas. (4)

Todas las lesiones primarias o secundarias, tienden a producir los mismos signos o síntomas, sin embargo, el hígado tiene una gran reserva y las manifestaciones clínicas solo aparecen cuando la lesión es significativa y difusa o tienen una localización especial, como cuando obstruye el flujo biliar. Los síntomas de presentación habitual son mal estado general, astenia, anorexia. Estas manifestaciones inespecíficas se acompañan frecuentemente de signos clínicos y de laboratorio, de alteraciones de las funciones hepáticas relacionadas con la síntesis de proteínas y lípidos, el metabolismo de los aminoácidos, la producción de energía, la desintoxicación, y la excreción de bilirrubina y de bilis. (3-5-6)

Es un hecho de observación clínica que los pacientes con SIDA, comunmente tienen alteraciones inespecíficas de las PFH, sin algún factor que las explique. Más aún el grupo de

SIDA del HGZ # I Gabriel Mancera cuenta con la muestra más grande de pacientes a nivel nacional, con una supervivencia comparable a la de las series internacionales, y el comportamiento que han tenido estos pacientes epidemiológicamente hablando es distinto a estas en lo que se refiere al porcentaje de infecciones y a la naturaleza de las mismas, en los recursos de diagnóstico y terapéutica con que se cuenta en el Instituto. Es por ello más interesante el valorar en estos pacientes si existen alteraciones histopatológicas, característica atribuibles al virus per se, o si existe correlación con el estado general del paciente, o alguna característica clínica como la desnutrición. Es también una pregunta sin respuesta conocer el momento en que ocurre la afección hepática, si existen alteraciones subclínicas antes de la manifestación florida de la enfermedad y si esto tiene o no correlación con otras variables, como la cuenta de CD4 por ejemplo.⁽¹⁹⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen alteraciones histopatológicas características en las biopsias hepáticas de pacientes con SIDA que presentan anomalías inespecíficas de las PFH?

III. HIPOTESIS.

En las biopsias hepáticas de los pacientes con SIDA y anomalías inespecíficas de las PFH presentan cambios histopatológicos característicos.

IV. OBJETIVO:

Describir las alteraciones histopatológicas características que se encuentran en las biopsias hepáticas de los pacientes con SIDA y anomalías inespecíficas de la PFH.

V. MATERIAL Y METODOS.

a) UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes con diagnóstico de SIDA del servicio de Medicina Interna del HGZ # 1 Gabriel Mancera, captados desde febrero de 1990 y marzo de 1993.

b) TIPO DE ESTUDIO:

Encuesta descriptiva, prospectiva.

c) DESCRIPCION DE VARIABLES:

- 1.- Independiente: alteracion de las PFH.
- 2.- Dependiente: cambio histopatológico.
- 3.- De control: Clasificación CDC 92. Tiempo de evolución. Diagnósticos de la condición clínica. Utilización de nutrición parenteral.

d) DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

- 1.- Alteracion de las PFH. Se considera como alteracion de las PFH a una o mas de las siguientes anomalías:
 - a. Elevación de la AST 2 veces por arriba del límite superior según el laboratorio de referencia.
 - b.- Elevación de la ALT 2 veces por arriba del límite superior según el laboratorio de referencia.
 - c.- Elevación de la DHL 2 veces por arriba del límite superior según el laboratorio de referencia.
 - d.- Elevación de FA 2 veces por arriba del límite superior según el laboratorio de referencia.
 - e.- Elevación de la BT 2 veces por arriba del límite superior según el laboratorio de referencia.
 - f.- Disminución del colesterol total 25% por debajo del límite inferior según laboratorio de referencia.
 - g.- Disminución de la albúmina por debajo de 3.5 grs/dl.

2.-Cambio histopatológico: Se describe de acuerdo al diagnóstico histopatológico emitido por los patólogos involucrados en el estudio.

3.1. CLASIFICACIÓN CDC 92:

Clasificación de laboratorio CD4

- Categoría I CD4 mayor de 500 células por mm cúbico.
- Categoría II CD4 de 200 a 499 células por mm cúbico.
- Categoría III CD4 menor de 200 células por mm cúbico.

Clasificación clínica:

- Categoría A una de las siguientes condiciones sin que ocurra B o C:
 1. Infección asintomática por HIV.
 2. Linfadenopatía persistente generalizada.
 3. Infección aguda por HIV o historia de la misma.
- Categoría B. Condiciones sintomáticas no incluidas en la categoría C y reúnan al menos una de los criterios de ser atribuibles al HIV, o indicativos de un defecto de inmunidad celular, o en las condiciones clínicas están complicadas por infección por HIV.
- Categoría C. Condiciones asociadas a inmunodeficiencia grave.

3.2 DIAGNÓSTICO DE LA CONDICIÓN CLÍNICA

Se especificará el diagnóstico de la condición sintomática de acuerdo a la clasificación CDC 92.

3.3 MEDICAMENTOS EMPLEADOS

Nombre genérico de los medicamentos que se administran al paciente así como su dosis y tiempo de prescripción.

3.4 TIEMPO DE EVOLUCIÓN:

Se refiere al tiempo expresado en meses desde que el paciente sea captado en la CESIDA.

3.5 UTILIZACIÓN DE NUTRICION PARENTERAL:

Tipo de NPT empleada y tiempo de la misma.

3.6 SINTOMATOLOGÍA AL MOMENTO DE LA BIOPSIA:

Se especificara si el paciente presenta datos clínicos de alguna hepatopatía o si permanece asintomático a este respecto.

e) SELECCION DE LA MUESTRA:

1. Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad y sexo.

- Diagnóstico de SIDA en etapa mayor a I, alteraciones inespecíficas en las PFH por un periodo mayor de 30 días.

- Aceptación a participar en el estudio.

2. Criterios de no inclusión:

- Trastronos de la coagulación que no respondan a manejo específico.

- Albúmina sérica menor de 3 aún después de manejo específico.

- Negativa a participar en el estudio.

- Enfermedad focal hepática.

- Imposibilidad técnica.

f) PROCEDIMIENTO:

A todos los pacientes con diagnóstico de SIDA que se encuentran internados en el servicio de Medicina Interna o en la consulta externa de la Clínica de SIDA del HGZ # 1 Gabriel Mancera, se

les realizará de acuerdo al procedimiento ya establecido determinación de PFH conforme al manual de procedimientos para el estudio de este tipo de pacientes en nuestro servicio. En aquellos pacientes que se encuentren alteradas la PFH se repetirán las mismas en un lapso de 2 meses o de acuerdo a la evolución clínica del paciente en un periodo menor. Si en la segunda determinación se encuentran alteradas y cumplen con los criterios de inclusión participaran en el estudio. Una vez descartadas contraindicaciones para realizar biopsia hepática se procedera al internamiento de los pacientes de CESIDA para realizar el procedimiento. En los pacientes ya hospitalizados la biopsia se llevará a cabo según lo permita su estado clínico. Este se realizará con aguja de Trucut con la tecnica percutanea de Menghini modificada, que consiste en colocar al paciente en decúbito dorsal, delimitar el area hepática mediante digitopercusión, previa asepsia y antisepsia de la región, se procederá a la colocación de campos estériles, para con jeringa y aguja hipodérmica infiltrar con xilocaina simple al 2%. Se realizará incisión en la piel con hoja de bisturi del # 11, posteriormente se pedirá al paciente realice inspiración profunda sostenida para introducir 2 cms aproximadamente de la aguja de Trucut, y obtener el fragmento del hígado. Una vez obtenido el material se introducirá en un frasco con formal neutro al 10% o liquido de Bouin, rotulado con un numero progresivo misma que se escribira en hoja de solicitud y se trasladará al servicio de patologia el HGZ # 1 para ser procesada y realizar la tinción de Hematoxilina y eosina y las tecnicas especificas que se consideren necesarias (Ziehl-Neelsen, PAS, Masson, Reticulo etc...), según los hallazgos observados con la tincion rutinaria, la lectura se realizará de manera ciega por 2 patologos, quienes vaciarán los resultados en la hoja de captura de datos (Anexo 1).

g) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se analizará la concordancia interobservador por medio de la prueba de Kappa.

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este protocolo se ajusta a los lineamientos internacionales de investigación clínica dictados en la declaración de Helsinki, por lo que debe ser aprobado por el comité local de investigación. A todos los pacientes incluidos en el estudio se le solicitará su carta de consentimiento informado (Anexo 2).

VII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

El proyecto no necesita financiamiento externo y se realizará con los recursos de los servicios participantes.

VIII. RESULTADOS:

Se realizaron 52 biopsias de hígado en igual número de casos con los siguientes resultados:

1. Hallazgos:

- Granuloma inespecífico.....	40.9%.
- Tuberculosis.....	18.3%
- Inespecífico.....	08.1%
- Esteatosis.....	06.1%
- CMV.....	04.1%
- Histoplasma.....	04.1%
- Hepatitis reactiva.....	04.1%
- Regeneración.....	04.1 %
-Hepatitis crónica activa.....	04.1%
-Hepatitis tóxica.....	02.0%
-Proliferación angiomasolde.....	02.0%
-Linfoma.....	02.0%
-Normal.....	02.0%

-Insuficiente.....02.0%

Cabe mencionar que los casos que presentaron granulomas se les dió manejo antifímico con resolución de la alteracion de las PFH en 18 de 20 pacientes (90%). La Kappa para concordancia fue de 0.87. Las complicaciones del procedimiento se presentaron solo en un caso 1.9%, que desarrollo peritonismo con descenso no significativo de la Hb y con resolución espontanea del problema.

IX. CONCLUSIONES:

Dada la alta frecuencia de hallazgos en esta serie es recomendable realizar biopsias hepáticas a todos los casos de enfermos con SIDA, que presenten alteraciones persistentes de la PFH aún en ausencia de sintomatología clínica.

La frecuencia de granulomas de esta serie es considerablemente mayor que cualquiera reportada previamente.

La presencia de granulomas justifica el inicio de manejo antifímico.

La biopsia hepática es un procedimiento barato y seguro con alta posibilidad diagnóstica.

De acuerdo a lo anterior, se desprende que el riesgo-beneficio es alto (riesgo relativo de complicacion = 0.019), lo que justifica la realizacion del procedimiento.

X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kaslow RS, Phair JP, Friedman HB, et al. Infection with the human immunodeficiency virus: Clinical manifestations and their relationship to Immune deficiency. *Ann Intern Med* 1987; 107:474-80.
- 2.- Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*. 1988; 241:515-8.
- 3.- Smith PD, moderator. Gastrointestinal infections in AIDS. *Ann Intern Med*. 1992; 116:83-77.
- 4.- Dworkin B, Wormser GP, Rosenthal WS, et al. Gastrointestinal manifestations of acquired immunodeficiency syndrome: a review of 22 cases. *Am J Gastroenterol* 1985;80: 774-8.
- 5.- Current WL, Reese NC, Ernst JV, et al. Human cryptosporidiosis infection in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308: 1252-1257.
- 6.-Douglas JM, Crichlow C, Benedetti J: A double Blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N Engl Med* 1981; 305:1439-44.
- 7.- Centers of disease Control Diagnosis and management of mycobacterial immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1987 106:254-8.
- 8.- Kotler DP, Gaetz HP, Lange M et al. Enteropathy associated with the immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101:421-8
- 9.- Margulis SJ, Honig CL, Soave R, et al. Biliary tract obstruction in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105: 207-10.
- 10.- Schneiderman DJ, Cello JP, Laing FC. Papillary stenosis and sclerosing cholangitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 546-9.
- 11.- Kotler DP. Intestinal and hepatic manifestations of AIDS, *Adv Intern Med* 1989; 34: 43-72.
- 12.- Nieto L. Comunicacion personal.

13.- Center for Diseases Control MMWR 1987; 36:15.

14.- Center for Disease Control MMWR 1991; 40:892.

15.- Nieto CL . protocolo de captacion, manejo y seguimiento de pacientes con SIDA. servicio de Medicina Interna, HGZ #1 Gabriel Mancera. IMSS.