

11227

23
209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

" DR. BERNARDO SEPULVEDA G. "

CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "

DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TITULO :

" EFECTO DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS
RECOMBINANTE HUMANO EN PACIENTES CON SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA
ADQUIRIDA CON NEUTROPENIA E INFECCION "

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO INTERNISTA ES PRESENTADA POR

DR. CRISTOBAL LEONEL DIAZ SANCHEZ

FALLA DE ORIGEN

MEXICO D.F., JULIO DE 1995



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).

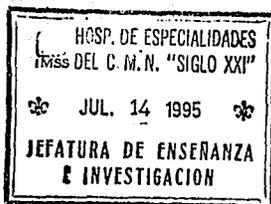
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

DR. JOSE HALABE CHEREM

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. NIELS WACHER RODARTE

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



S E D E

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

" DR. BERNARDO SEPULVEDA G. "

CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "

(001)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEDICINA INTERNA

(0327)

TITULO DE LA TESIS :

" EFECTO DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS RECOMBINANTE HUMANO EN PACIENTES CON SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA CON NEUTROPENIA E INFECCION " .

AUTOR :

DR. CRISTOBAL LEONEL DIAZ SANCHEZ
MEDICO RESIDENTE ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL .

ASESOR TEORICO :

DR. JOSE HALABE CHEREM 
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL .

ASESOR ESTADISTICO :

DR. NIELS WACHER RODARTE
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL " SIGLO XXI "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

GRACIAS DIOS MIO , POR LO INFINITAMENTE GENEROSO QUE HAS
SIDO CONMIGO AL DARME UN ESPACIO DENTRO DE TU MARAVILLOSO
UNIVERSO .

GRACIAS POR LA BENDICION DE MI HIJA Y EL AMOR DE MI ESPOSA ,
POR LA ESPERANZA DE MIS PADRES ,
POR EL APOYO DE MI HERMANA ,
POR LA COMPAÑIA DE MIS AMIGOS ,
POR LA ETERNA PRESENCIA DE MIS ABUELOS ,
POR LA FE DE LOS ENFERMOS ,
GRACIAS POR TODO , SEÑOR .

II.-ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los factores estimulantes de colonias (CSF) son glicoproteínas pertenecientes a una familia de hormonas hematopoyéticas que tienen influencia sobre la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas , así como sobre la activación de ciertas células efectoras . (1 - 10)

Se han identificado cinco tipos de CSF : la Eritropoyetina (EPO), que estimula la producción de eritrocitos ; el estimulante de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF) , que actúa sobre la producción y maduración de neutrófilos , eosinófilos y monocitos ; el factor estimulante de Macrófagos (M-CSF) , con efecto selectivo sobre la producción y maduración de los macrófagos ; la Interleucina 3 (IL-3) , que estimula la producción de macrófagos , neutrófilos , monocitos , eosinófilos y plaquetas ; y el factor estimulante de Granulocitos (G-CSF) , que actúa sobre la producción y maduración de neutrófilos . (11-12)

Los pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden tener neutropenia por diversas razones : la propia infección , infecciones oportunistas , diversos fármacos , etc .

Con frecuencia , los pacientes con SIDA requieren la administración simultánea de fármacos capaces de producir neutropenia , condición que limita su uso . Muchos de estos medicamentos , como el trimetoprim con sulfametoxazol , ganciclovir y zidovudina , resultan difíciles de sustituir , siendo indispensables para evitar la progresión de la enfermedad y tratar sus complicaciones .

El empleo clínico del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos recombinante humano (G-CSF) en pacientes con SIDA , refleja un panorama de estímulo en la producción de neutrófilos ante la presencia de infecciones oportunistas y administración de fármacos que condicionen neutropenia , tratando de disminuir los riesgos que implican .

Este trabajo obedece a la pregunta de que la administración de G-CSF permite el uso simultáneo de estos medicamentos a pesar de que exista neutropenia .

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con SIDA presentan citopenias que los conducen al desarrollo de infecciones oportunistas , lo cual al final de su evolución son la principal causa de mortalidad en esta población . Se han intentado terapéuticas dirigidas a disminuir la acción del virus de la inmunodeficiencia humana adquirida y de fármacos mielotóxicos sobre los neutrófilos , sin embargo la toxicidad celular ha impedido resultados adecuados en pacientes con neutropenia severa .

IV.- ESPECIFICACION DE VARIABLES

La Variable Independiente será la administración del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) .

La Variable Dependiente será el número de neutrófilos determinados al final del estudio .

V.- HIPOTESIS

Considerando que el G-CSF tiene efecto In Vivo sobre la producción de neutrófilos en pacientes con SIDA , espero ver un incremento en estas series al final del tratamiento y una mejor res --

puesta ante procesos infecciosos .

VI.- TIPO DE ESTUDIO

Observacional , Prospectivo , Longitudinal , Descriptivo .

VII.- UNIVERSO DE TRABAJO

Siete pacientes con SIDA de acuerdo a la clasificación de la - C.D.C. de 1992 , que presenten neutropenia menor de 1000/mm³ , que ingresen al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional *SIGLO XXI* , I.M.S.S. México, D.F.

VIII.- CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS SUJETOS EXPERIMENTALES

Los pacientes deberán encontrarse dentro de una de las siguientes categorías :

- Neutropenia menor de 1000/mm³ secundario al empleo de zidovudina .
- Neutropenia menor de 1000/mm³ secundario al empleo de Ganciclovir .
- Neutropenia menor de 1000/mm³ secundario al virus de la inmunodeficiencia humana adquirida .

Se solicitará el consentimiento del paciente o sus familiares.

IX.- CRITERIOS DE EXCLUSION DE LOS SUJETOS EXPERIMENTALES

- Anafilaxia a proteínas humanas .
- Historia de reacción alérgica previa al G-CSF .
- Que no acepten participar en el estudio .

X.- CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Siete pacientes con SIDA y Neutropenia menor de 1000/mm³, a los cuales se les administrará G-CSF por vía subcutánea , haciéndose determinaciones previas de neutrófilos, así como durante la terapéutica y al término del estudio .

XI.- CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL

Los pacientes serán su mismo control con base en los resultados de exámenes de laboratorio realizados previos al estudio, cada semana y al final .

XII.- PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA

Se procederá a la asepsia de piel en sitio de una vena periférica, la cual se puncionará con aguja y jeringa estéril para la obtención de una muestra de sangre , para determinar biometría hemática completa, con reticulocitos y determinación de subpoblación de linfocitos (CD4 y CD8) antes de iniciar el estudio , durante la terapéutica y al término del estudio . La lectura de la biometría hemática fue realizada por un químico específicamente , por reporte escrito .

XIII.- DETERMINACION ESTADISTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se empleará la prueba de " T " de Student .

XIV.- DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Diseño univariable .

XV.- ESCALA DE MEDICION DE LAS VARIABLES .

Aleatoria y escalar .

XVI.- SISTEMA DE CAPTACION DE LA INFORMACION

- Historia clínica .
- Lectura de biometría hemática completa .
- Lectura de subpoblación de Linfocitos .

XVII.- ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION QUE SE OBTENDRA

Prueba " T " de Student .

XVIII.- AMBITO GEOGRAFICO EN QUE SE DESARROLLARA LA INVESTIGACION

Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades ,
"Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional "SIGLO XXI" ,
Instituto Mexicano del Seguro Social , D.F.

XIX.- RECURSOS HUMANOS

Los evaluadores del paciente a su ingreso , durante y al término de su tratamiento , son los residentes y médicos del Servicio de Medicina Interna , quienes emiten en las notas el estudio clínico del paciente en los distintos momentos de su evaluación, así como los hallazgos realizados durante el tratamiento .

XX.- RECURSOS MATERIALES

Se empleará una libreta para anotar los parámetros a evaluar , así como la hoja de recopilación de datos .

Se empleará Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos recombinante humano disponible en el cuadro básico del IMSS , conteniendo un vial de 300 mcg de liofilizado, con excipiente de albúmina sérica humana sin preservativos .

XXI.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- 1.- Corroborar al ingreso del paciente, que presenten SIDA de acuerdo a la clasificación de la C.D.C. de 1992 . Se les soli-

citará biimetría hemática completa, determinación de plaquetas, tiempo de protrombina , tiempo parcial de trombolastina , - pruebas de función hepática , electrólitos séricos , uroculti vo , hemocultivo , cultivo y BAAR en esputo , determinación - de subpoblación de linfocitos Cd4 y Cd8 .

- 2.- Corroborar que el paciente presente neutropenia menor de 1000 por mm³ .
- 3.- Iniciar tratamiento con G-CSF (300 mcg) por vía subcutánea -- por un período de cinco días .
- 4.- Tratamiento concomitante con zidovudina, Ganciclovir , Trime- toprim con sulfametoxasol o cualquier otro antiretroviral o - antibiótico relacionado con mielotoxicidad .
- 5.- Tomar diario una medición de biimetría hemática completa .
- 6.- Realizar aspirado de médula ósea antes y después del trata -- miento .

XXII.- CONSIDERACIONES ETICAS

En caso de reacciones adversas que pongan en peligro la vida - del paciente se retirará del estudio , dándose manejo convencional, de acuerdo a las complicaciones que presente .

XXIII.- MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron siete pacientes con SIDA y con neutrófilos absolutos menores de $1000/mm^3$. Todos habían acudido al Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional "SIGLO XXI" del IMSS , con el diagnóstico previamente establecido de SIDA e infección oportunista . Se les estudió desde el punto de vista clínico y de laboratorio para identificar infecciones oportunistas , neoplasias , u otras complicaciones y establecer el estadio evolutivo de la infección por VIH .

Todos los pacientes estaban recibiendo medicamentos capaces de provocar neutropenia (CUADRO 1). El G-CSF se administró en una dosis diaria de 5 mcg/kg/día durante 5 días .

Se efectuaron cuentas de granulocitos totales todos los días que recibieron G-CSF, sin suspenderse , en ningún caso la terapéutica de base para el SIDA y para las infecciones oportunistas.

Los pacientes fueron vigilados durante cinco semanas después del tratamiento con G-CSF , con cuentas de granulocitos cada semana . Se efectuaron dos biopsias de médula ósea en cada paciente , una antes del tratamiento y otra al séptimo día .

XXIV.- RESULTADOS

Los pacientes fueron 6 hombres y una mujer con edades de 28 a 43 años , 5 pacientes se encontraban en estadio C3 y 2 en estadio B2 de la clasificación de la C.D.C.. En 4 pacientes se apreció un incremento en el número de neutrófilos en sangre periférica desde el primer día; en uno se observó respuesta al segundo día, en otro al tercer día, y un paciente tuvo disminución en la cuenta de neu

trófilos desde el primer día y nunca tuvo respuesta de elevación de neutrófilos . Los 6 pacientes que presentaron elevación de los neutrófilos , regresaron a su cifra basal en las cuentas de la segunda, tercera, cuarta y quinta semanas del tratamiento . Al paciente que presentó disminución de los neutrófilos en un segundo período de tratamiento , tampoco se observó respuesta .

Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios del fármaco.

De las médulas óseas que se tomaron previas al tratamiento , el contenido celular resultó bajo , variando del 25 al 50 % de lo normal . La relación mieloide-eritroide varió de 2:1.5 a 9:1 .

El resultado del aspirado de médula ósea al séptimo día mostró un incremento notable del contenido celular. El contenido de megacariocitos , la relación mieloide-eritroide y la distribución porcentual de los demás elementos celulares hematopoyéticos conservó su distribución en relación con las médulas óseas iniciales . En las biopsias de hueso no se demostraron agregados linfoides , plasmacitoides , granulomas ni infiltración medular .

XXV.- DISCUSION

En este estudio se demostró la efectividad del G-CSF para incrementar el número de neutrófilos totales circulantes en pacientes con SIDA y neutropenia que recibían fármacos capaces de disminuir las cifras totales de neutrófilos . En 6 de los 7 pacientes que recibieron el G-CSF se observó entre el primer y el tercer día después de iniciada la terapia un incremento en el número de neutrófilos circulantes , probablemente por aumento en la producción y por aumento en la maduración de los precursores de los neu-

trófilos . Un paciente presentó disminución en la cuenta total de neutrófilos en las dos ocasiones en las que se administró el G-CSF ; no se sabe por qué algunos pacientes no responden o lo hacen paradójicamente a la administración del estímulo . Se ha argumentado que algunos pacientes tienen anticuerpos para los factores - estimulantes de colonias endógenos y que esto pudiera explicar esta falta de respuesta . (13)

Los neutrófilos que se incrementan después del tratamiento con G-CSF tienen una función normal , tanto en la fagocitosis como en la producción de superóxido.(14)

Los efectos secundarios informados con la administración de G-CSF se presentan con mayor frecuencia cuando se administra por -- vía intravenosa y con altas dosis . Por vía subcutánea y con las dosis que aquí se utilizan , no se observó ningún efecto secundario informado en la literatura .

XXVI.- CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que la mielosupresión de los pacientes con SIDA, dada tanto por la propia inmunodeficiencia, las infecciones oportunistas así como por los diversos fármacos que tienen -- que emplearse , puede ser mejorado por los factores estimulantes de colonias , en cualquier momento en que se encuentre el paciente, aún con los requerimientos de varios fármacos simultáneos . Esto por un lado , permite continuar con la terapia combinada que -- habitualmente se suspende por incremento de la neutropenia, y por el otro, el mismo aumento de los neutrófilos puede ayudar a combatir la infección .

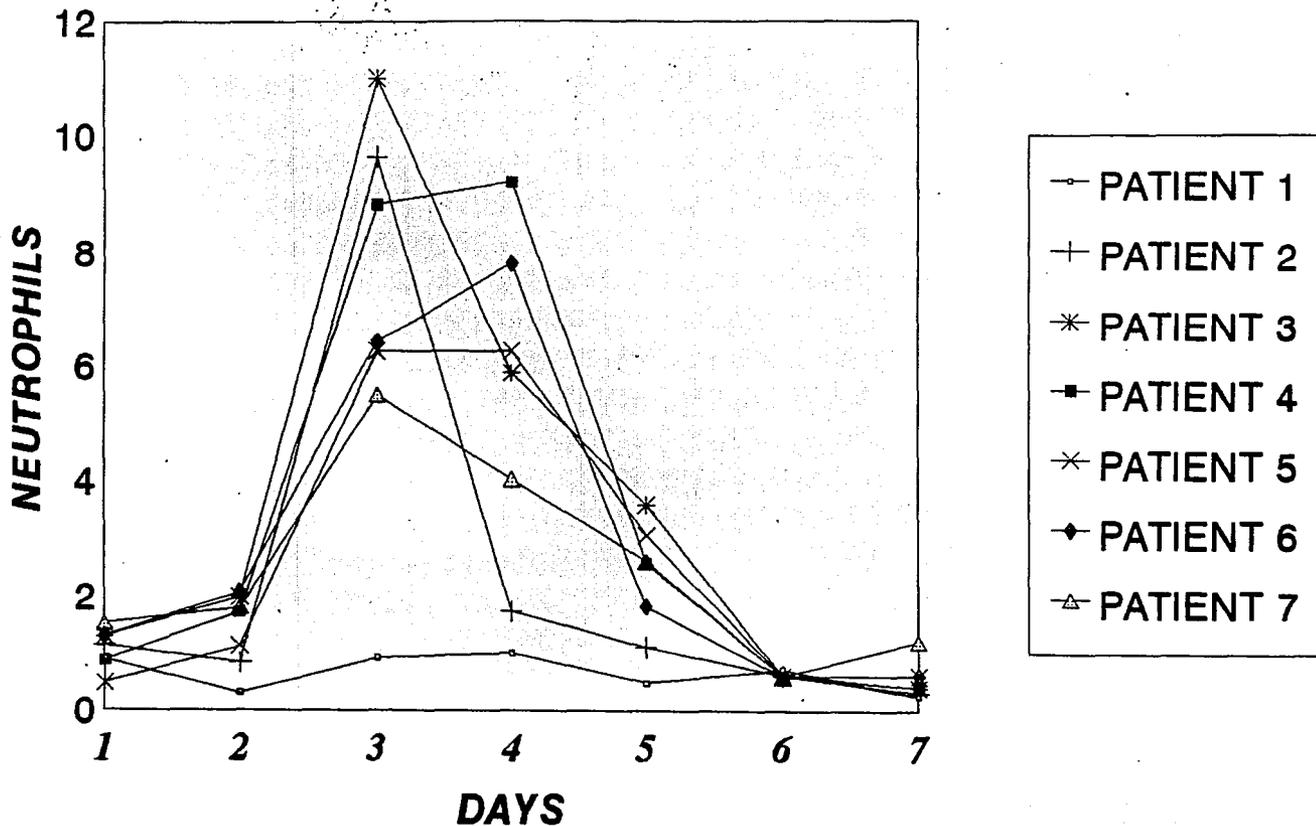
Se sugiere el empleo de este fármaco únicamente en el momento crítico y no durante toda la evolución de la enfermedad en la que

la mayor parte de los pacientes cursan con neutropenias , puesto que resultaría muy costoso , se aumentaría el riesgo de efectos - adversos y probablemente no sea necesario .

CUADRO 1 .

FARMACOS QUE RECIBIAN LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO CON
G-CSF.

		FARMACOS
PACIENTE	1	ZIDOVUDINA , GANCICLOVIR
PACIENTE	2	ZIDOVUDINA , ACICLOVIR
PACIENTE	3	ZIDOVUDINA , TMT-SMZ
PACIENTE	4	ZIDOVUDINA , GANCICLOVIR
PACIENTE	5	ZIDOVUDINA , GANCICLOVIR , TMT-SMX
PACIENTE	6	ZIDOVUDINA , GANCICLOVIR
PACIENTE	7	ZIDOVUDINA , GANCICLOVIR



EFFECT OF G-CSF
FIGURE 1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Klingemann HG:"Clinical applications of recombinant human colony stimulating factors".CMAJ 1989;140:137-42.
- 2.- Ulich TR,Del Castillo J,Guo K,Souza L:"The hematologic effects of chronic administration of the monokines tumor necrosis factor,interleukin 1 and granulocyte colony stimulating factor - on bone marrow and circulation".Am J Pathol 1989;134:149-59.
- 3.- Weisbart RH,Gasson JC,Golde DW:"Colony stimulating factors and host defense".Ann Int Med 1989;110:297-303 .
- 4.- Metcalf D:"Hemopoietic Growth Factors 2:Clinical applications" Lancet 1989;22:885-86 .
- 5.- Weisbart RH,Golde DW:"Physiology of granulocyte and macrophage colony stimulating factor".Haematol Oncol Clin North Am - 1989;3:401-9.
- 6.- Mitsuyasu RT,Golde DW:"Clinical role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor".Haematol Oncol Clin North Am - 1989;3:411-15 .
- 7.- Gabilove JL,Jakunowski A:Granulocyte colony stimulating factor:Preclinical and clinical studies".Haematol Oncol Clin -- North Am 1989;3:427-440 .
- 8.- Groopman JE,Molina JM,Scadden DT:Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications". N Eng J Med 1989;321:1449-59.
- 9.- Kusminsky GD,Koziner B:"Factores estimulantes de colonias,a-- plicaciones terapéuticas".Sangre 1990;35:381-7.
- 10.-Lieschke GJ,Burguess AW:"Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor".N Eng J Med 1992;327:28-35 .
- 11.-Lieschke GJ,Burguess AW:"Granulocyte colony stimulating factor-

N Eng J Med 1992;327:99-106 .

12.- Decoster G: "Tolerability profile of recombinant methHUG-CSF - (Amgem) ". Ann Oncol 1990;1 (Suppl):80 .

13.- Asano S: "Human granulocyte colony stimulating factor: Its basic aspects and clinical applications". Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13:400-413 .