

11227

61  
29j

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**ANALISIS DE SOBREVIDA EN  
PACIENTES CON SIDA**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER  
DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA  
PRESENTA:**

**DRA. GABRIELA LICEAGA CRAVIOTO**

**ASESOR:**

**DR. GERMAN LUNA CASTAÑOS**

---

**MEXICO, D.F.**

**1996**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

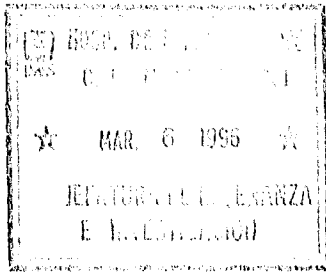


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

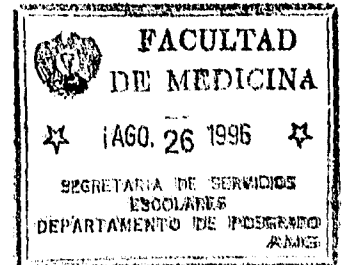
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



DOCTOR

**NIELS HANS AGUSTIN WACHER RODARTE**



**JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

DOCTOR

**GERMAN LUNA CASTAÑOS**

**ASESOR  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUMERO 1  
"GABRIEL MANCERA"**

DOCTOR

**JOSE HALABE CHEREM**

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

**SEDE:  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**(001)**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**MEDICINA INTERNA**

**(0327)**

## INDICE

<b>Capítulo I</b>	
I Definición	1
II Etiología	1
III El ciclo del VIH-1	3
IV Respuesta inmune a la infección	7
V Estrategia del VIH para evadir la respuesta inmune	9
VI Cuadro clínico y clasificación	12
VII Evolución y pronóstico	12
VIII Análisis de sobrevivencia	16
IX CLISIDA	16
<b>Capítulo II</b>	
I Planteamiento del problema	17
II Hipótesis	17
III Objetivos	17
<b>Capítulo III</b>	
I Universo de trabajo	19
II Tipo de estudio	19
III Descripción de variables	19
IV Definición operacional de variables	19
V Selección de la muestra	20
VI Procedimiento	20
VII Análisis estadístico	21
<b>Capítulo IV</b>	
I Resultados	22
<b>Capítulo V</b>	
I Conclusiones	23
<b>Bibliografía</b>	24

## Capítulo I

## ANTECEDENTES

## I. DEFINICION:

Previo a la identificación del virus de la inmunodeficiencia humana como agente etiológico del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), fué definido por el *Center for Disease Control* (CDC) como la presencia de una enfermedad oportunista diagnosticada de modo fiable, que es al menos moderadamente indicativa de un defecto subyacente de la inmunidad mediada por células, sin causas conocidas de defectos inmunitarios como inmunosupresión iatrógena o neoplasias malignas subyacentes<sup>1</sup>. Debido a la disponibilidad de pruebas diagnósticas sensibles y específicas para detección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la definición de caso de SIDA ha sufrido varias revisiones respecto a la inclusión y exclusión de criterios. En 1993, la definición se amplió para incluir a cualquier individuo infectado por VIH con un recuento de células T (cT) CD4+ menor de 200 por microlitro, incluso sin síntomas, así como individuos infectados por VIH con tuberculosis pulmonar, episodios recurrentes de neumonía y carcinoma cervical invasivo<sup>2</sup>.

## II. ETIOLOGIA:

Los VIH-1 y VIH-2 son los agentes etiológicos del SIDA<sup>3</sup>, se conoce que la vías de transmisión de este virus son transmisión parenteral (drogadicción por vía intravenosa, transfusión de sangre y/o hemoderivados, transplante de órganos y tejidos, y más raramente exposición parenteral y/o mucocutanea accidental); transmisión sexual (relaciones

homosexuales y heterosexuales) y transmisión vertical (hijo de madre infectada: infección ya sea *in utero*, durante el parto o en la lactancia)<sup>4</sup>.

## 1. EL VIH Y SU GENOMA:

Los retrovirus son virus que contienen RNA y se replican mediante una DNA polimerasa dependiente de RNA, denominada transcriptasa inversa. El VIH-1 pertenece a la familia *Retroviridae* y se relaciona, con base a criterios genéticos, morfológicos y patológicos, con la subfamilia o grupo taxonómico *Lentivirinae*<sup>5</sup>. El VIH es una partícula esférica de 80 a 100 nm, con una estructura en 3 capas: interna o nucleóide que contiene el ácido desoxirribonucleico (RNA) y la nucleoproteína con las enzimas requeridas para su replicación, una cápside icosaédrica y una envoltura derivada de la célula huésped donde se insertan las glicoproteínas en 72 proyecciones externas y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II derivadas de la célula huésped<sup>6</sup>.

El genoma es un RNA de cadena única constituido por dos hebras idénticas, de polaridad positiva. Este RNA genómico existe como un complejo de ribonucleoproteína que contiene a la transcriptasa inversa (*p55/p61*), la endonucleasa (*p32*) y la proteína *gag* unidora del RNA retroviral (*p9*). El centro del virus está rodeado por las proteínas de la cápside, que contienen a la proteína 24 (*p24*) como el antígeno principal. La proteína mirisilada *gag* (*p17*) forma la parte externa de la cápside, proporciona la matriz de la estructura viral, y es vital para la integridad del virión; la porción terminal de la *p17* se inserta en la membrana lipídica de la envoltura. La envoltura se compone de glicoproteínas extracelulares (*gp120*) y transmembrana (*gp41*), que existen como un complejo no covalente. Algunas partes de las porciones N-

terminal y central de la *gp11* también se expresan al exterior del virión. La *gp120* constituye la superficie externa del virus. La superficie del VIH-1 se compone de 72 espículas que contienen trímeros o tetrámeros de las *gp* de la envoltura. La *gp120* del virión contiene el sitio de unión para el receptor celular (o los receptores celulares), y los principales dominios neutralizantes<sup>7</sup>. En el genoma del VIH-1 se han identificado los productos protéicos de diez marcos de lectura abierta, además de dos regiones repetidas terminales y tres genes conservados, *gag*, *pol* y *env*, el VIH-1 contiene cinco productos génicos con actividad reguladora y tres con funciones accesorias que, en conjunto con polimerasas celulares y factores de la transcripción son necesarios para la activación de la expresión génica viral. Los productos génicos reguladores y accesorios del VIH-1 proporcionan un nivel de control complejo y exacto<sup>8</sup>. El conocimiento de la interrelación de todas las proteínas del VIH-1 es fundamental para comprender las bases subyacentes de la patogénesis de la infección por el VIH-1, la progresión a SIDA y los posibles blancos de la intervención terapéutica. De los siete genes virales adicionales, solamente dos (*tat* y *rev*) tienen una función claramente definida y son esenciales para la culminación del ciclo de vida viral<sup>7</sup>.

### III. EL CICLO DE VIDA DEL VIH-1:

De acuerdo con el esquema de Green, se pueden distinguir varias fases en el ciclo de replicación viral: adsorción, fusión e internalización del virión, transcripción inversa e integración, latencia, expresión tardía de genes estructurales y enzimáticos, morfogénesis y salida del virión<sup>6</sup>. El ciclo principia con la unión de la envoltura viral al receptor celular CD4, presente principalmente en la superficie de las cT inmaduras y cT CD4+ circulantes. Otras



células susceptibles son: monocitos-macrófagos, microglia, linfocitos T8, células de Langerhans, linfocitos B de línea celular transformados por virus de *Epstein-Barr*, células de carcinoma de colon, fibroblastos, células de línea glioma, células gliales primarias, etc. Algunas de ellas expresan receptor CD4, pero la expresión de este receptor en otras células es discutido y otras células claramente no lo expresan, al menos en condiciones normales, como los T8 que no lo expresan en condiciones normales pero si tras la infección con un virus como el herpes tipo 6 (HHV6), como han demostrado recientemente Lusso y cols<sup>9</sup>, sin embargo, teniendo en cuenta la alta difusión del HHV-6 en la especie humana, esta interacción podría ser muy frecuente. Otro herpesvirus, el *citomegalovirus* (CMV), es capaz de inducir la expresión de receptores *Fc* de las inmunoglobulinas, haciendo susceptibles a fibroblastos humanos. Aún no se ha definido, aunque se ha propuesto, una vía de infección por VIH-1 independiente de CD4<sup>3</sup>.

La molécula CD4, que habitualmente es el receptor de la molécula clase II del sistema principal de histocompatibilidad sobre las células presentadoras de antígeno, se une de manera específica y con una afinidad extremadamente alta a la subunidad exterior de la *gp120* de la envoltura del VIH-1<sup>10</sup>. De esta forma, la unión y fusión se producirán por yuxtaposición de las dos membranas debido a una gran afinidad. Esta unión produce un cambio conformacional, permitiendo al extremo hidrofóbico aminoterminal de la *gp11* insertarse en la membrana celular, iniciando la fusión; sin embargo este mecanismo no depende del receptor ni del pH, como sucede en infecciones por otros virus.

Otro condicionante del tropismo está localizado en una zona de la *gp120* situado fuera de la región conocida como de unión a CD4, como en el caso de los fagocitos mononucleares. Debemos tener en cuenta que las mutaciones puntuales en la *gp120* van a alterar el tropismo de

estos virus, como han demostrado recientemente Shioda y cols<sup>11</sup>. De ahí que la alta variabilidad genética de estos virus, especialmente en los genes *env*, pueda condicionar también el tropismo.

Posterior a la unión con el receptor y la fusión de la membrana celular y la envoltura del virus, el VIH-1 entra en el citoplasma de la célula blanco. Tras la entrada se inicia la replicación por la transcripción inversa, mediada por la transcriptasa inversa contenida en el virión, con lo que se genera la primera cadena de DNA a partir del RNA viral. La síntesis de la segunda cadena precisa también de la acción de la ribonucleasa H, que degrada parcialmente el molde RNA original. Así, se genera el ácido desoxinucleico (DNA) de doble cadena, que se integra en el DNA celular mediante la enzima integrasa viral, aun cuando gran cantidad de DNA viral sin integrar suele persistir en la célula, formandose un provirus, que se integra en el genoma de la célula huésped<sup>6</sup>. A partir de este provirus se transcriben RNA mensajeros que van a codificar las proteínas correspondientes y que, uniéndose al RNA viral, constituyen la partícula que emerge por gemación a través de la membrana celular, incorporando lípidos de la misma y las glicoproteínas de la envoltura, que a su vez incorporan carbohidratos derivados de la célula del huésped. El DNA proviral integrado en el genoma de la célula huésped semeja un gen celular y la información viral permanece como parte del DNA nuclear durante el tiempo de vida de la célula infectada. Esta propiedad del virus asegura que una persona, una vez infectada, permanezca con el VIH-1 de por vida<sup>7</sup>.

La característica más importante de estos virus es la riqueza de genes y proteínas reguladores, que van a condicionar la complejidad de la interacción virus-célula y de ahí la patogenia de la enfermedad<sup>3</sup>.

Aunque en algunos casos la infección primaria es subclínica e inaparente, en la mayoría, hasta en un 70%, se observa un síndrome viral agudo caracterizado por fiebre, escalofrío, exantema y linfadenopatía<sup>12</sup>. Durante el período de la infección aguda ocurre una antigenemia y una viremia detectables que resultan en la infección de más del 1% de las cT CD4+ circulantes<sup>13</sup>. EL VIH-1 se disemina ampliamente en esta etapa, lo que sugiere que el curso subsecuente de la infección puede estar influenciado por la búsqueda por parte del VIH-1, de sitios de refugio, que son los órganos linfoides<sup>14</sup>. La intensa respuesta inmune del huésped, que ocurre de una semana a tres después de la infección, podría ser la responsable de eliminar a las cT infectadas y de disminuir la viremia y explicaría el decremento de 10 a 100 veces de las cT CD4+ infectadas con VIH-1 y el incremento del número de cT CD8+, con la consecuente inversión del cociente CD4/CD8 que caracteriza a este período<sup>7</sup>. Los estudios de dinámica viral en la fase de infección muestran una disminución de la cantidad de virus cultivable y de los niveles circulantes del antígeno (Ag) p24, que coincide con la seroconversión y con una respuesta intensa de las cT citolíticas. A partir de entonces, las cT CD4+ circulantes, que disminuyen de manera transitoria durante la infección aguda, retornan a sus niveles basales y los pacientes comienzan un largo período asintomático, aproximadamente de 10 años en promedio, denominado fase de latencia clínica de la infección<sup>15</sup>.

Desafortunadamente, la palabra latencia ha creado confusión debido a que se ha usado inapropiadamente tanto para describir un fenómeno clínico, como el tiempo que transcurre entre la infección primaria y la aparición de los síntomas; como para describir otro microbiológico, como el tiempo en el que no se generan nuevos viriones dentro de las células infectadas, ya que desde el punto de vista microbiológico, no existe una latencia viral en todas

las células infectadas de un determinado individuo, aún durante el periodo de latencia clínica; sin embargo existen en cualquier momento células realmente latentes, en el sentido de que sólo existe el provirus integrado a la célula y no hay RNA mensajero, ni proteínas virales<sup>7</sup>.

La expresión génica temprana comprende los genes *tat* y *vpr* y la tardía, los genes estructurales y enzimáticos *gag*, *pol* y *env*, así como el gen regulador *rev*, que actúa postranscripcionalmente facilitando el transporte de los RNA mensajeros al citoplasma<sup>6</sup>.

El montaje se lleva a cabo por partes; la ribonucleoproteína se agrega en el citoplasma formando el nucleoide con el RNA y las proteínas de *gag* y *pol*. Posteriormente se desplazan a la membrana celular, donde se recubren de la membrana lipídica y las glicoproteínas de superficie adheridas a la misma. En el momento de la salida, favorecida por la proteína *Vpu*, se produce la mirisilación de la proteína *p17* y, después de desprenderse de la célula, la rotura de los precursores de la nucleocápside y las enzimas por medio de la proteasa, produciendo así el virión infeccioso favorecido por la proteína codificada por el gen *vif*<sup>4</sup>.

#### IV. RESPUESTA INMUNE A LA INFECCION:

##### 1. Anticuerpos (Acs)

La producción de Acs que se unen, inactivan o neutralizan al virus, es una respuesta convencional del huésped contra las infecciones virales. La respuesta se dirige fundamentalmente contra la *gp120* y la porción externa de la *gp41* y contra la *p24* de la cápside viral<sup>10</sup>. La mayor evidencia que apoya la hipótesis de que la respuesta mediada por anticuerpos no tiene una función definitiva o suficiente para controlar la infección primaria, es la determinación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) de cantidades importantes de

viriones del VIH-1 en el plasma, sin la detección de anticuerpos neutralizantes en sujetos en esta fase de infección<sup>15</sup>. Además conforme la infección progresa los Acs neutralizantes parecen ser reemplazados por Acs inductores de la activación del VIH-1.

## 2. Respuesta mediadas por células T.

Las cT constituyen un grupo importante de células efectoras del sistema inmune en humanos que actúa a través del receptor de las cT, del reconocimiento de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (CMHC), un sistema eficiente de citocinas y la función efectora de las cT citotóxicas (cTC).

### a) Las cT CD4+, el sistema de citocinas y el cambio TH1-TH2.

Uno de los avances más importantes evidente en numerosos trabajos recientes sobre la interacción entre las citocinas derivadas de las cT y la infección, ha sido el descubrimiento de que las cT CD4+ pueden dividirse en dos subgrupos fenotípicos principales denominados TH1 y TH2 con fundamento en su modelo de producción de citocinas<sup>16</sup>.

Las clonas TH-1 producen interferón (IFN)  $\alpha$ , interleucina (IL) 2 e IL-12 que promueven la respuesta efectora mediada por células. La IL-12 tiene potentes actividades biológicas que incluyen un aumento de la proliferación y actividad citolítica de las cT y de las asesinas naturales (NK), además de tener efectos sinérgicos con otros inductores fisiológicos de IFN- $\gamma$ . lo que sugiere que tiene un papel muy importante como inmunopotenciador. Las clonas TH2, secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y posiblemente IL-13, que influyen en el desarrollo de las células B (cB) y la respuesta de Acs<sup>17</sup>. Estos subgrupos se han identificado recientemente en humanos, lo que ha dado un interés particular al estudio de la infección por VIH-1, puesto que las citocinas producidas por células TH2 son capaces de producir una regulación negativa de

los mecanismos inmunológicos efectores mediados por células, que pueden ser importante en la resistencia del huésped a la infección<sup>16</sup>. La respuesta TH-1 se observa principalmente en los sujetos que se encuentran en las etapas tempranas de la infección y la respuesta TH2 se presenta posteriormente.

Debido a que las células TH-1 producen IL-2, IFN- $\gamma$  y otras citocinas que participan en la inducción de la actividad de las cT CD8+, este subgrupo también puede ser muy importante en el control inmunológico celular del VIH-1 y, por lo tanto responsable del retardo en la progresión a SIDA propuesto por el grupo de San Francisco<sup>10</sup>.

**b) Las cT citotóxicas (cTC).**

Las cTC pueden destruir a las células infectadas por el VIH-1 al reconocer los antígenos (Ags) virales procesados. Se han detectado cTC específicas de VIH-1 en diferentes etapas clínicas de la infección y en diferentes sitios. Las cTC activadas se pueden detectar sin estimulación previa *in vitro*, en pacientes infectados por el VIH-1 en fase asintomática<sup>18</sup>. La pérdida de la función de las cTC no ocurre por falta de capacidad citolítica *per se*, si no que resulta, al menos en parte, de la disminución de la capacidad de las cTC específicas del VIH-1 para expandirse *in vivo* y posiblemente, por la disminución de los precursores de las cTC específicas del VIH-1. Otros mecanismos posibles para explicar esta disfunción son la selección de mutantes de HIV-1 y la pérdida de la respuesta de las células efectoras específicas de VIH-1 dependientes de las cT CD4+, secundaria a la disminución de estas células<sup>19</sup>.

**V. LAS ESTRATEGIAS DEL VIH-1 PARA ENFRENTAR, EVADIR Y DESTRUIR LA RESPUESTA INMUNE.**

### 1. La variación antigénica: las quasiespecies.

EL VIH-1 no permanece en los sujetos con la infección como un virus que mantiene sus estructuras originales, sino como una población de variantes que constantemente sufre mutaciones, en parte por la alta tasa de error en las incorporaciones, aunada a la falta de fidelidad de la transcriptasa inversa. Esto hace necesario considerar a cada genoma del VIH-1 como único y describir, por consiguiente, a los aislados de VIH-1 como poblaciones de genomas estrechamente relacionados, "quaciespecies" o "polimorfismo de población". La tasa de sustitución de nucleótidos es particularmente alta en las regiones hipervariables del gen *env* y en los genes *nef* y *tat*, y es baja en *pol* y la región *gag* que codifica a la *p24*<sup>20</sup>, dando como resultado un mecanismo propuesto que ha sido denominado "sobrecarga de la diversidad antigénica"<sup>21</sup>. Una vez que las quasiespecies han establecido un grado de variación, la recombinación genética, otro atributo de los retrovirus, puede permitir la selección de nuevas combinaciones de mutaciones<sup>7</sup>.

### 2. Efecto citolítico directo y la formación de sincicia.

El efecto citolítico del VIH-1 que puede resultar de los cambios en la permeabilidad de la membrana inducidos por el virus, de la acumulación de DNA viral no integrado o de la inhibición de la síntesis de proteínas celulares, y la fusión de las membranas celulares de una célula CD4+ infectada con las de otras no infectadas, conlleva la formación de células gigantes multinucleadas o sincicia, cuya importancia en la patogenia del SIDA aún se discute<sup>14</sup>.

### 3. Otros mecanismos.

En los últimos años, varios grupos de investigadores han cuestionado la responsabilidad directa del VIH-1 como causante del SIDA y de la disminución de las cT CD4+ circulantes.

Una hipótesis alternativa propuesta es que el VIH-1 induce una respuesta inmune deleterea sobre el propio sistema inmune. Debido a que la *gp 120* es complementaria de la molécula CD4 y CD4 a la molécula clase II de CMHC, se ha planteado que la *gp 120* puede semejar a CMHC-II y la respuesta inmune contra *gp 120* puede tener una reacción cruzada contra CMHC-II, aunque la teoría de la autoinmunidad debe ser considerada como una posibilidad en la patogénesis de la infección por el VIH-1, requiere aún de evidencias más convincentes<sup>7</sup>.

Por otro lado se encuentran los superantígenos (Ag microbianos o virales con la capacidad de unirse a casi todas las cT que tienen región variable específica de la cadena alfa del receptor), que al estimular a todos los receptores de cT, llevan a una proliferación masiva de cT CD4+ y CD8+ y la liberación incrementada de citocinas, tales como IL-2, FNT- $\gamma$ , FNT- $\alpha$  y FNT- $\beta$ . En consecuencia, esto puede conducir a la eliminación de las cT o anergia y de esta manera los superantígenos (SAg) pueden ser capaces de provocar graves alteraciones de la función del sistema inmune<sup>14</sup>. Por otra parte, debido a que el VIH-1 requiere necesariamente de la activación de las cT infectadas para su replicación, es posible que los SAg funcionen como potentes activadores de cT, e induzcan, de esta manera, una mayor replicación del HIV-1<sup>7</sup>.

Varias evidencias sugieren que existe una relación entre la disfunción de las cT, la apoptosis y el SIDA. Una es que se ha observado que las cT CD4+ de los pacientes asintomáticos infectados por VIH-1, sufren apoptosis al ser estimuladas por mitógenos o SAg unido a receptor y otra es que se ha demostrado que la disminución de la supervivencia de los linfocitos de pacientes infectados por VIH-1 se debe a apoptosis<sup>22</sup>.

Se ha postulado con base a experimentos en murinos, un mecanismo de homeostasis independiente para la regulación del número de las cT, que no discrimina entre la pérdida



selectiva de las cT CD4+ y CD8+. La hipótesis implica que la linfopenia de las CD4+ que se observa en el curso de la infección es la consecuencia "natural" de la interacción entre el VIH-1 que disminuye selectivamente las cT CD4+, y un mecanismo de homeostasis no selectivo de reemplazo de las cT<sup>7</sup>.

#### VI. CUADRO CLINICO Y CLASIFICACION:

Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH comprenden un amplio espectro que va desde el síndrome agudo asociado a la primera infección, pasando por la fase asintomática prolongada, y terminando con la presencia de patologías graves que por sí mismas conllevan un mal pronóstico. Los dos sistemas principales de estadificación de la infección por VIH son: la clasificación de la CDC 1993 que se basa principalmente en las manifestaciones clínicas y la cuenta total de cT CD4+ y la clasificación del *Walter Reed Medical Center* que se basa en el estado inmunológico (recuento de CD4+ y la presencia o ausencia de hipersensibilidad cutánea tardía).

#### VII. EVOLUCION Y PRONOSTICO:

El SIDA representa la fase final de la infección por el VIH<sup>23</sup>. La magnitud de la pandemia del VIH se ha caracterizado por una progresión ascendente y rápida que lo ha definido como una pandemia<sup>7</sup>. En el mundo, actualmente ocurren en promedio una infección por VIH cada 13 segundos y, una muerte por la infección o sus consecuencias cada nueve minutos<sup>10</sup>. Hasta junio de 1993, más de 13 millones de adultos, la mayoría de ellos por vía heterosexual, y aproximadamente un millón de niños por la ruta perinatal, se han infectado por

el VIH<sup>7</sup>. Más de dos millones de ellos han desarrollado SIDA y la mayoría han muerto como resultado de la enfermedad<sup>4</sup>. Las predicciones estadísticas sugieren que se espera un incremento de 10 veces el número de casos de SIDA a finales de la década de los 90's y se estima que 40 a 100 millones de personas estarán infectadas para el año 2000<sup>10</sup>. El mayor crecimiento proporcional de la pandemia ocurrirá en Asia, América latina y Africa: el 90% de las nuevas infecciones por VIH acontecerá en los países que ocupan estas regiones, es decir, la mayor expansión tendrá lugar en el mundo subdesarrollado.

El panorama general de la epidemia de SIDA en México, ha presentado tres tipos de tendencia: a finales de 1986 el incremento fué lento, de 1987 a 1990 el crecimiento fué de tipo exponencial y a partir de 1991 el crecimiento se ha amortiguado con una tendencia a la estabilización. Sin embargo, el comportamiento de la epidemia es la conjunción de varios tipos de epidemias, en donde las diferentes velocidades de crecimiento están determinadas en las distintas localidades, municipios o entidades por:

- a) Antigüedad de los primeros casos autóctonos de SIDA.
- b) Modos de transmisión preponderantes.
- c) Disponibilidad de susceptibles.
- d) Adopción de medidas preventivas específicas en cada población.

Actualmente, México ocupa el tercer lugar de casos de SIDA del continente americano y el undécimo del mundo, con aproximadamente 15, 000 casos notificados hasta junio de 1993, sin embargo existe subregistro y retardo en la notificación de los casos de SIDA en nuestro país y se calcula que la real prevalencia se aproxima a 20.000 y que más de 200,000 personas están infectadas por el VIH-1<sup>24</sup>.

En la actualidad, la evolución de los pacientes con SIDA, muestra un curso invariable hacia la muerte. Este curso clínico depende de diversas condiciones asociadas. Estudios previos han implicado en lo anterior la forma de transmisión, la cuenta de linfocitos CD4+, variantes virales y su infectividad, la integridad de la respuesta inmune y el arreglo genético del huésped entre otros<sup>25-27</sup>.

La infección por VIH está asociada con una caída progresiva en la cuenta de cT CD4+. Las infecciones oportunistas son progresivamente más frecuentes conforme disminuyen las cT CD4+, así como muertes por esta infección o debida a la infección por VIH *per se*<sup>28</sup>. Yarchoan y colaboradores reportaron en 1991 que la vida media en una cohorte de 55 pacientes infectados con HIV, fue de 121 meses después de que su cuenta de cT CD4+ disminuyó por abajo de 50 células/mm<sup>3</sup>. Posteriormente Nightingale en 1993 describió la relación logarítmica entre el conteo de CD4 y la supervivencia (SV) en pacientes con SIDA<sup>29</sup>. Los ensayos serológicos para Ag p24 y su Acs pueden definir el riesgo de progresión, pero los análisis multivariados, muestran que no dan información adicional independiente a la dada por la cuenta de cT CD4+. Otros investigadores como Walter Reed sugieren que la realización de un panel de reacciones cutáneas de hipersensibilidad tardía podrían proveer información pronóstica, encontrándose un peor pronóstico y en los pacientes con anergia cutánea<sup>28</sup>.

Otros factores pronósticos más utilizados son la cuantificación de las concentraciones séricas de beta-2 microglobulina y neopterina, ambas se encuentran incrementadas en presencia de inflamación crónica o infección crónica debido a la activación de linfocitos y macrófagos respectivamente<sup>28</sup>.

Otros estudios de sobrevida enfocan su análisis en variantes demográficas como sexo y forma de transmisión, en donde no se han encontrado datos concluyentes que confirmen esta relación<sup>30-31</sup>.

Uno de los aspectos más estudiados corresponde a la forma de presentación clínica e inicio del SIDA, considerando a la entidad asociada como el principal factor que influye en la SV, encontrándose que los pacientes que debutan con *Micobacterium avium intracelular*, tienen una SV promedio en meses de 2.5 mientras que los que lo hace con *Pneumocistis carinii* (PC) viven un promedio de 6.3 meses con una SV a 12 meses del 31% (32). (Cuadro 1)

Cuadro 1. Sobrevida promedio según forma de debut de la enfermedad.

ENFERMEDAD	S. V. PROMEDIO (meses)	S. V. (4 meses)	% S. V. (6 meses)	% S. V. (12 meses)
S. Kaposi	5.3	63.0 %	38.0 %	38.0 %
Candidiosis Esof.	5.5	71.0 %	43.0 %	29.0 %
M. A. I.	2.5	30.0 %	10.0 %	00.0 %
Alt. Neurológica	2.1	37.0 %	26.0 %	21.0 %
Diarrea	3.2	30.0%	22.0 %	13.0 %
P. Carinii	6.3	63.0 %	52.0 %	31.0 %
Desgaste	5.0	63.0 %	42.0 %	21.0 %

El tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa y la administración de profilaxis para neumonía debida a PC, se incrementa "el tiempo libre de SIDA" ( $p > 0.05$ ) en los pacientes infectados por VIH-1<sup>28</sup>.

Actualmente se ha relacionado importante la SV con el estado nutricional del paciente que se asocia con el grado de inmunocompetencia del paciente infectado con HIV<sup>30</sup>.

### VIII. ANALISIS DE SOBREVIDA:

Los análisis de supervida, ampliamente utilizados en el estudio de enfermedades crónicas, tienen el propósito de informar a los clínicos sobre las expectativas de vida, que un sujeto afectado por determinada enfermedad, tiene a partir del momento de su diagnóstico. Los métodos utilizados para establecer lo anterior, derivan de análisis actuariales del tiempo comprendido entre el diagnóstico al enfermo y el evento medido. De lo anterior deriva el método de análisis de Kaplan-Meier<sup>33</sup>.

### IX. CLISIDA:

El número de pacientes con SIDA sufre anualmente un incremento importante en cuanto a la demanda de servicios, tanto en la consulta externa como en hospitalización, debido a esto, el primero de septiembre de 1991 se creó la clínica de SIDA (CLISIDA) con el fin de protocolizar los criterios diagnósticos y terapéuticos en los pacientes con SIDA.

El grupo inicial constó de 25 pacientes con SIDA dados de alta en la CLISIDA que tuvieran un estadio de la CDC de 1992 de A2 o mayor. Actualmente la CLISIDA cuenta con una experiencia de 597 pacientes, con un seguimiento de 403,168 días/paciente.

## Capítulo 2

### I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

#### General:

P1. ¿Cuál es la SV en pacientes de la CLISIDA del HGZ #1?

#### Específicos:

P1.1. ¿Existe diferencia en la SV entre los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1 de acuerdo al sexo?

P1.2. ¿Existe diferencia en la SV entre los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1 de acuerdo a su categoría de transmisión?

P1.3. ¿Existe diferencia en la SV entre los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1 de acuerdo a la experiencia del servicio?

### II. HIPOTESIS:

#### Específicas:

H1.1. La SV entre los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1 es mejor en los sujetos de sexo masculino.

H1.2. La SV entre los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1 mejora con la experiencia de manejo del servicio.

### III. OBJETIVOS:

#### General:

**O1. Conocer la SV en pacientes de la CLISIDA del HGZ #1.**

**Específicos:**

**O1.1. Comparar la SV por sexos de los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1.**

**O1.2. Comparar la SV por categoría de transmisión de los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1.**

**O1.3. Comparar la SV de acuerdo a la experiencia de manejo de los pacientes de la CLISIDA del HGZ #1.**

Capítulo 3

**MATERIAL Y METODOS:**

**I. UNIVERSO DE TRABAJO:**

Pacientes de la CLISIDA del servicio de Medicina Interna del HGZ #1 "Gabriel Mancera", IMSS.

**II. TIPO DE ESTUDIO:**

Encuesta ambisectiva descriptiva.

**III. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:**

**I. Dependientes:**

1.1. Sobrevida.

**2. Independientes:**

2.1. Sexo.

2.2. Categoría de transmisión.

2.3. Experiencia del servicio.

**IV. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:**

1. Sobrevida: Obtenida por el método de Kaplan-Meier<sup>33</sup>, tomando como tiempo cero la fecha de ingreso en la CLISIDA y contabilizando los meses de vida o seguimiento hasta el 31 de agosto de 1995, expresada como porcentaje una escala cuantitativa discontinua.

2. Sexo: Masculino o femenino expresado en una escala cualitativa nominal.

3. Categoría de transmisión: expresado en una escala cualitativa nominal: homosexual, heterosexual y transfusión.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



4. Experiencia del servicio: De acuerdo a la fecha de ingreso a la CLISIDA: Expresado en una escala cualitativa nominal. Primer año (01-09-91 al 31-08-92); segundo año (01-09-92 al 31-08-93); tercer año (01-09-93 al 31-08-94); cuarto año (01-09-94 al 31-08-95).

#### V. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

1. Tamaño de la muestra: Se incluirán todos los casos vivos y muertos censados en la CLISIDA hasta el 31-8-95.

2. Criterios de inclusión:

2.1 Diagnóstico de SIDA.

3. Criterios de no inclusión:

3.1. Estadio A1 de la clasificación CDC-92.

4. Criterios de exclusión:

4.1 Expedientes incompletos.

#### VI. PROCEDIMIENTO:

De acuerdo al procedimiento de la CLISIDA a todos los pacientes en el momento de ser ingresados se les registró la fecha de este primer contacto, considerandose como tiempo cero de su enfermedad. Se definió como evento final la muerte, registrandose la fecha de defunción. La fecha de corte fué para los casos vivos el límite para considerar su periodo de vida. Para todos los casos la SV se expresó en meses completos. Los casos perdidos fueron censados con el seguimiento observado.

Se incluyeron a todos los pacientes de la CLISIDA del HGZ # 1 Gabriel Mancera, con diagnóstico de SIDA en estadio A2 o mayor de la CDC-93 del primero de septiembre de 1991

al 31 de agosto de 1995. Por medio del método de Kaplan-Meier, se determinó la sobrevida expresada en porcentaje a distintos límites de tiempo. Se analizó la proporción de sobrevida en forma global, comparandola por sexos y por categorías de transmisión. Se comparó también el efecto de la experiencia por año del servicio en la SV.

#### VII. ANALISIS ESTADISTICO:

La SV del grupo obtenida por el método de Kaplan-Meier, se expresó en porcentajes obteniendo el intervalo de confianza del 95%. El análisis entre los grupos se realizó comparando la diferencia de las sobrevidas y del área bajo la curva.

## Capítulo 4

## RESULTADOS

El porcentaje de sobrevida  $\pm$  error estándar de todo el grupo se muestra en la figura 1. Cabe mencionar que ésta fue de 81.9, 74.1, 50.5 y 34.2 a seis, doce, veinticuatro y treinta y seis meses respectivamente (figura 1).

La comparación por sexos y por categoría de transmisión no muestran diferencia estadísticamente significativa, sin embargo lo anterior pudo deberse a que la muestra de sujetos del sexo femenino, así como las de otras categorías de transmisión distintas a la homosexual son pequeñas (figuras 2 y 3).

La experiencia del servicio, por el contrario, sí consiguió mejorar la sobrevida, incrementándose cada año con diferencias estadísticamente significativas (figura 4).

## Capítulo 5

### CONCLUSIONES

**El análisis de la sobrevida en pacientes con SIDA, ayuda a determinar cuales son los factores que influyen en la sobrevida modificando su pronóstico.**

**En nuestro estudio, nosotros encontramos que los factores que mejoran la sobrevida son la experiencia en el manejo de los pacientes y que no tienen efecto en la sobrevida el sexo ni las categorías de transmisión.**

**Dadas las características de cronicidad e incurabilidad de esta enfermedad, la SV encontrada es aceptable como para justificar la atención máxima de estos casos y procurar además mejorar su calidad de vida.**

**Ya que las expectativas de crecimiento de la enfermedad son importantes, es necesario la adquisición de experiencia y protocolización del manejo por parte de los hospitales generales de segundo nivel de operación ya que la experiencia del servicio es determinante para mejorar la SV, como se muestra en este trabajo. Sin embargo, para la SV actualmente alcanzada, será difícil incrementarla en forma significativa en el futuro.**

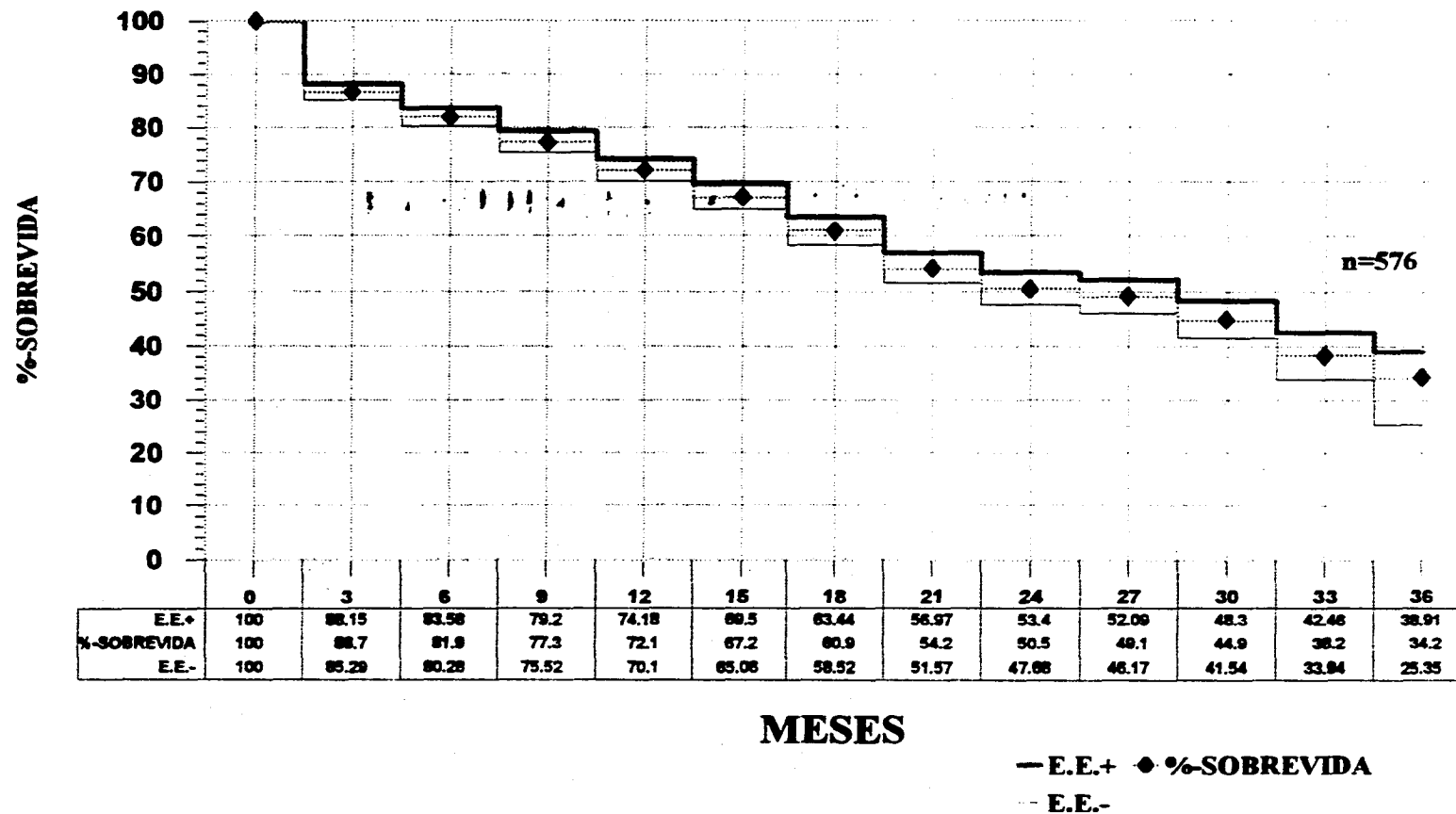
## BIBLIOGRAFIA:

1. Haverkos h, Gotlieb M, Killen J, Edelman R. Classification of HTLV-III/LAV related disease. *J Infect Dis* 1985;152:1095.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised case classification for HIV infection expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR (Morb Mortal Wkly Rep.)*1992;41(RR-17):1-19.
3. Levy J. The transmission of HIV and factors influencing progression to AIDS. *Am J Medicine* 1993;95:86-100.
4. CDC. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis-B virus to health care and public-safety workers. *MMWR* 1989;38:1-37.
5. Varmus H. Retrovirus. *Science* 1988;240:1427-35.
6. Greene W. The molecular Biology of human Immunodeficiency virus type I infection. *N Engl J Med* 1991;324:308-17.
7. Reyes-Terán G y Aleocer J. Patogénesis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Invest Clin* 1994;46:105-11.
8. Steffy K, Wong-Staal F. Genetic regulation of HIV. *Microbiol Rev* 1991;55:193-205.
9. Lusso P, De María A, Mainati M. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8+ T lymphocytes by Human herpesvirus 6. *Nature* 1991;349:553.
10. Levy J. Pathogenesis of HIV infection. *Microbiol Rev* 1993;57:183-289.
11. Shioda T, Levy J, Cheng-Mayer C. Macrophage and T cell-line tropism of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp 120 gene. *Nature* 1991;349:167-9.
12. Tindall B, Cooper D. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991;5:1-14.
13. Daar ES, Moudgil T, Meyer R, Ho D. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-4.
14. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci A. The immunopathogenesis of HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:327/35.
15. Piatak M, Saag M, Yang L, Clark S, Kappes J, Luk K. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993;259:1749-54.
16. Mosmann T. Citokine patterns during the progression to AIDS. *Science* 1994;265:193-4.
17. Maggi E, Mazzetti M, Ravina A, Annunziato F, De Carli M, Piccinni M, Manetti R, Carbonari M, Pesce A, Del Prete G, Romagnani S. Ability of HIV to promote a TH1 to TH2 Shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells. *Science* 1994;265:244-52.
18. Nixon D, McMichael A. Cytotoxic T cell recognition of HIV proteins and peptides. *AIDS* 1991;5:1049-59.
19. Pantaleo G. Mechanisms of CD8+ cell dysfunction in HIV infection. *Ann Intern Med* 1991;114:678-93.
20. Weiss R. How does HIV cause AIDS?. *Science* 1993;260:1273-9.
21. Nowak M, Anderson R, McLean A, Wolfs T, Goudsmit J, May R. Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Science* 1991;254:963-9.
22. Gougeon M, Montagnier L. Apoptosis in AIDS. *Science* 1993;260:1269-70.
23. Hanson D, Chu S, Farizo K, Ward J and the Adult and adolescent spectrum of HIV disease project Group. *Arch Intern Med* 1995;155:1537-42.

24. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Boletín mensual de SIDA/ETS (México). 1993;7:2395-413.
25. Terragna A, Dodi F, Anselmo M. The Walter Reed staging classification in the follow-up of HIV infection. *N Engl Med* 1986;315:1355-6.
26. Goederert J, Biggar R, Melbye M. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with HIV. *JAMA* 1987;257:331-4.
27. Moss A, Mc Callum G, Volberding P, Bacchetti P, Dritz S. Mortality associated with mode of presentation in the AIDS. *JNCI* 1984;73:1281-28. Pheir J. Estimating prognosis in HIV-1 infection. *Ann Intern Med*.118:742-4.
29. Nightingale S, Jockusch J, Haslund I, Cal S, Peterson D, Loss S. Logarithmic relationship of the CD4 count to survival in patients with HIV infection. *Arch Intern Med* 1993;153:1313-8.
30. Polk B, Fox R. Predictors of AIDS developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987;316:61-6.
31. Lane H, Masur H, Gelmann E. Correlation between immunologic function and clinical subpoblations of patients with AIDS. *Am J Med* 1985;78:417-22.
32. Justice A, Feinstein A, Wells C. A New prognostic staging system for AIDS. *N Engl J Med* 1989;320:1388-93.
33. Machin D, Gardner M. Calculating confidence intervals for survival analysis. En: Gardner M, Altman D, eds. *Statistics with Confidence*. London. British Medical Journal 1989:64-70.

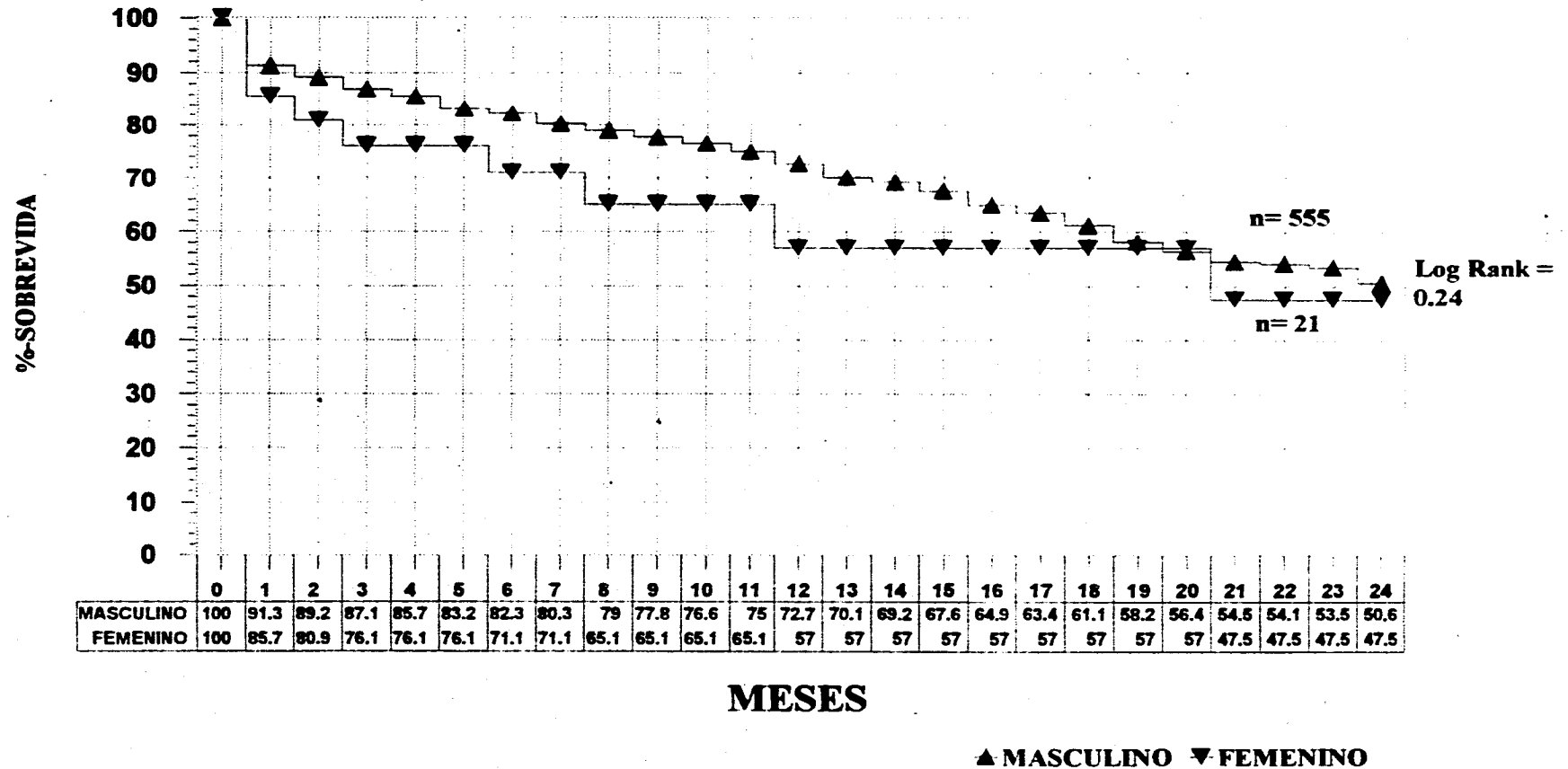
# CLISIDA

## EPROPORCION DE SOBREVIDA



# CLISIDA

## SOBREVIDA: COMPARACION POR SEXOS



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
MASCULINO	100	91.3	89.2	87.1	85.7	83.2	82.3	80.3	79	77.8	76.6	75	72.7	70.1	69.2	67.6	64.9	63.4	61.1	58.2	56.4	54.5	54.1	53.5	50.6	
FEMENINO	100	85.7	80.9	76.1	76.1	76.1	71.1	71.1	65.1	65.1	65.1	65.1	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	47.5	47.5	47.5	47.5

MESES

▲ MASCULINO ▼ FEMENINO





