

58  
20/1/227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.

CORRELACION DE LA EVOLUCION CLINICA  
Y LAS PRUEBAS INMUNOLOGICAS EN  
PACIENTES CON SINDROME DE INMUDEFI-  
CIENCIA ADQUIRIDA EN TRATAMIENTO  
CON RIBAVIRINA

## TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:  
MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DR. JOSE FRANCISCO RIVERA CARREON



**ISSSTE**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1990



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

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

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

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

## I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION .....	1
OBJETIVO.....	8
MATERIAL Y METODO.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

## INTRODUCCION

En junio de 1981 los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida fueron reconocidos en 5 hombres jóvenes homosexuales en los Angeles Cal. (1), no fué sino hasta en 1983 cuando se descubrió el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (2), hasta el primero de octubre de 1989 se han notificado a la O.M.S. un total de 157,191 casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el mundo, en el continente americano se encierran un poco más de las dos terceras partes de los casos, siendo en orden de frecuencia los siguientes países; U.S.A, Brasil, Canadá, México y Haití. Nuestro país ocupa el cuarto lugar del continente americano habiéndose notificado a la Dirección General de Epidemiología un total de 3116 casos, los estados más afectados en términos de tasas son: D.F., Jalisco, Morelos, Colima, Coahuila y Baja California. La transmisión sexual es la predominante del total de casos, los hombres representan el 88%, con una relación de hombre/mujer de 7:1, en ambos casos el grupo de edad más afectada es el de 25 a 44 años, en nuestra población derechohabiente representa el 11.6% del total de casos reportados en nuestro país (3).

El SIDA es un padecimiento que como su nombre lo indica, involucra fundamentalmente al sistema inmunológico de las

personas afectadas.

Las infecciones oportunistas y neoplasias que se presentan con frecuencia, indican la existencia de alteraciones en la defensa del huésped. Parece una paradoja el hecho que precisamente el sistema encargado de defender al organismo de las infecciones resulta blanco de una de ellas. El sistema inmunológico se caracteriza por poseer una variedad de poblaciones celulares distintas distribuidas en todo el organismo de manera ubicua, manteniendo una compleja red de comunicación entre sí. La regulación de este sistema -- funciona como un mecanismo de alta precisión y cualquier cambio en alguno de los puntos altera al sistema en su conjunto, los linfocitos T4 llamados cooperadores desempeñan el papel importante principal en el equilibrio del sistema, las principales funciones de estos son: activar macrófagos, inducir el funcionamiento de los linfocitos B, linfocitos-T supresores, Linfocitos T citotóxicos y de las células -- NK; secretar factores como linfocinas, factores de crecimiento y de diferenciación de células linfoides, factores de estimulación de colonias entre otras (4,5). Estos linfocitos T4 cooperadores constituyen la población de células -- más afectadas por la infección por el VIH.

Uno de los factores determinantes para la instalación de un microorganismo en el huésped es la prueba de entrada -- que utilice. El VIH penetra al organismo en forma de virión

libre o como provirus asociado a alguna célula, las condiciones en las que se encuentra el huésped en el momento de la infección modifican la probabilidad de que la infección se instale si existe alguna infección concomitante en particular algunas de las enfermedades de transmisión sexual la probabilidad aumenta sobre todo si existen las lesiones que favorecen su entrada. Una vez que el virus a penetrado y se ha puesto en contacto con los tejidos del huésped, para poder infectar a una célula susceptible necesita reconocer al receptor CD4, este se encuentra principalmente en las membranas celulares de los linfocitos T4 y en menor -- concentración en linfocitos B, en células del sistema mono nuclear y en algunas células del sistema nervioso central, también se ha demostrado que para que el virus infecte una célula se necesita que la porción transmembrana de la proteína gp 41 de la envoltura del VIH se fusione con la membrana de la célula a la que va a infectar (5,6). Una vez-- que el virus a penetrado en el linfocito T4 o en otras células susceptibles mediante la transcriptasa reversa al ARN es transcrita a ADN formándose así el ADN proviral, integrándose este a ADN de la cromatina celular llamándosele-- provirus (6,7). La infección puede permanecer en fase de latencia durante un tiempo variable que ha sido difícil de precisar, durante esta fase el individuo se encuentra clínicamente sano y con los métodos disponibles en la actuali

dad no es posible detectar anticuerpos por esta razón, se llama este período etapa de silencio, aunque algunos autores en esta etapa han encontrado algunas alteraciones citoquímicas con alto valor específico, como son: B2-microglobulina, neopterina, lisozima, DNA polimerasa (8). Transcurrida esta etapa el individuo infectado desarrolla niveles detectables de anticuerpos específicos contra el virus convirtiéndose en seropositivos. Desde que el individuo seroconvierte hasta que desarrolla la enfermedad pueden transcurrir 5 años o más, esta etapa se conoce infección-asintomática. Se han realizado estudios en personas infectadas a los que se les repite periódicamente las pruebas de laboratorio que conforman el perfil inmunológico, con el objeto de determinar las alteraciones que preceden a la instalación del padecimiento. En estos estudios se han observado que antes de que el individuo comienza a presentar las primeras manifestaciones clínicas, ocurren cambios progresivos en su perfil inmunológico, por lo que se han considerado de valor pronóstico. Los cambios más frecuentes observados en orden de aparición: una disminución progresiva en el número total de linfocitos T a expensas fundamentalmente de células T<sub>4</sub>, con alteraciones funcionales de estos linfocitos como disminución de la respuesta a mitógenos y antígenos in vitro. Inversión de la relación --

T4/T8, hipergamaglobulinemia y disminución de la actividad de las células NK (9,10,11).

Las manifestaciones que desarrollara un determinado paciente infectado dependen de múltiples factores del huésped como del propio VIH y por el momento son impredecibles. La modalidad del cuadro que se presente parece depender del tipo de células que predominantemente se afecten básicamente estas se ven resumidas en tres grandes grupos como son: infecciones por patógenos, oportunistas, neoplasias del tipo de linfomas o sarcoma de Kaposi principalmente y enfermedades degenerativas asociadas al SIDA. Se han descrito por diversos autores que algunas patologías como son la neumonía por P. carini y neoplasias en el SNC, tienen un valor predictivo de sobrevida en el paciente con SIDA (12, 13).

Antes de la identificación del agente causal del SIDA los esfuerzos terapéuticos se dirigían fundamentalmente a modificar la respuesta inmune de los pacientes afectados, para lo cual se emplearon tanto tratamientos de inmunoterapia adoptiva mediante trasplante de timo de médula ósea ó trasplante de linfocitos, así como el uso de inmunomoduladores del tipo de isoprinosine, interleucina, y factores tímicos, estos esfuerzos en su mayoría fracasaron o sólo fueron capaces de inducir mejorías transitorias, más evidentes en el laboratorio que en la clínica. Desde la identificación del VIH como agente causal del SIDA identificado co

mo retrovirus se han utilizado numerosas drogas antivirales con resultados diversos que estan agrupados según su mecanismo de acción en el grupo de medicamentos que inhiben la unión del VIH a su receptor en la célula blanco -- destaca fundamentalmente el llamado péptido T un octapéptido el cual ha mostrado disminuir la infectividad del virus con resultados más o menos alentadores aunque queda pendiente realizar estudios más amplios, otro fármaco de este grupo es el AL 721 que extrae colesterol de las membranas celulares y disminuye la infectividad del VIH *in vitro*, no existen datos de su efectividad y seguridad de su utilización actualmente (14). Entre los grupos que han aportado mejores resultados clínicos estan los análogos de los nucleótidos, siendo la azido-timidina (AZT) uno de los más estudiados, es un inhibidor competitivo de la *transcriptasa* reversa por lo cual tiene una mayor afinidad que la timidina, de manera que es integrada a la cadena ADN en formación a partir del genoma viral, los resultados han sido excelentes con reducción de la mortalidad y la frecuencia de infecciones oportunistas (15,16,17). Los otros dos compuestos que se incluyen en este grupo -- son la 2'3' dideoxicitidina (DDC) y dideoxiadenosina (DDA), actualmente se realizan estudios con estos medicamentos *in vivo* es probable que en poco tiempo estos compuestos desplacen por completo a la AZT. El *interferón* Alfa, ade

más de sus propiedades inmunorreguladora, tiene propiedades como fármaco antiviral impidiendo el ensamblaje de -- las estructuras virales sintetizadas en la célula infectada, los estudios in vitro han mostrado que logra inhibir la replicación del VIH. Hasta ahora los estudios se han encaminado fundamentalmente al tratamiento del Sarcoma de Kaposi. Dentro del grupo de inhibidores de la transcriptasa reversa se han estudiado muchos medicamentos probablemente la Suramina fué el primero que se estudió y actualmente ha sido desechada, como tratamiento contra el SIDA puesto que mostró tener poca utilidad clínica y una alta toxicidad a las dosis necesarias para inhibir la replicación del VIH. El antimoniotungstato (HPA-23) también utilizado en pacientes con Sida a arrojado algunos resultados alentadores pero no se tienen estudios a mayor escala. El fosfonoformato (foscarnet) ha demostrado tener una importante actividad in vitro contra el VIH pero la extrapolación de este efecto a la clínica aún esta pendiente de ser comprobado.

La Ribavirina, un fármaco antiviral análogo de la guanosina que tiene la propiedad de inhibir la traducción del -- mensaje genético del virus, también ha demostrado inhibir la replicación del VIH in vitro. Ya se conoce la farmacodinamia y los principales efectos adversos como son hepatotoxicidad y el desarrollo de anemia hemolítica aunque -

estos suelen ser de poca magnitud, algunos estudios iniciales en pacientes con SIDA han tenido buenos resultados -- aunque generalmente presenta recurrencias al suspender el tratamiento algunos estudios posteriores han demostrado -- respuesta clínica satisfactoria, sus efectos a largo plazo se desconoce, resulta una alternativa interesante para los pacientes con SIDA. En México de los antivirales mencionados solo se encuentra con este último la Ribavirina.

#### OBJETIVO

El objetivo de este estudio fué el de demostrar en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida en tratamiento con Ribavirina una correlación existente entre la evolución clínica y las pruebas inmunológicas.

## MATERIAL Y METODOS

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

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia adquirida y con una escala de Karnofsky mayor de 60 puntos. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con enfermedad inmunológica previa - - (LES, Sx. de Sjogrén, Reiter, tiroides u otras inmunodepresiones por tóxicos, medicamentos, radiaciones y desnutrición); con SIDA con enfermedad neurológica y con cáncer secundario asociado a la infección por VIH. Pacientes con Insuficiencia hepática y renal.

Los criterios de eliminación durante el estudio: Todos los pacientes que durante su seguimiento y evolución requirieran el uso de citotóxicos y/o inmunosupresores. Pacientes con hipersensibilidad al medicamento o bien manifestaciones de insuficiencia hepática o renal. Pacientes que no acudieran a 2 consultas consecutivas. A todos los pacientes se les administró por vía oral Ribavirina con una dosis de 400 mg 3 veces al día durante 3 días: posteriormente y durante todo el estudio se administraron 200 mgs 3 veces al día. La duración del Tratamiento fué de -

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1 año. Los pacientes fueron citados en la clínica de SIDA donde se les realizaba una Historia Clínica a su ingreso y se le solicitan los siguientes exámenes de laboratorio: Biometría Hemática completa, Química sanguínea, Pruebas - de Funcionamiento Hepático (TGO, TGP, DHL, Bilirrubinas, Fosfatasa alcalina, Tiempos de coagulación, Albúmina y - Globulinas séricas y Colesterol) determinación de linfocitos T4 y T8, al inicio del estudio y a los 6,9 y 12 meses de haberlo iniciado por medio de la técnica de Inmunofluorescencia, se determinaron inmunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM por Nefelometría. Se evaluó la capacidad física de -- acuerdo a la escala de Karnofsky, se realizaron cultivos de faringe, orina, excremento, etc. En caso de sospecha - de proceso infeccioso dandose tratamiento específico en caso de ser positivo.

## RESULTADOS

Se estudiaron 17 pacientes con SIDA tratados con Ribavirina, 3 de ellos fallecieron antes de los 6 meses de tratamiento una paciente se eliminó; concluyeron el protocolo 13 pacientes. El rango promedio de edad fué de 25-64 años con una media ( $\bar{x}$ ) de 35.07 años, correspondiendo un 46 % al grupo de edad entre los 21 a 30 años (fig. 1), con predominio del sexo masculino con una relación de 12:1. El grupo de riesgo que ocupó el primer lugar fué el homosexual promiscuo con un 53 % (fig. 2). El estadio clínico fué el IV<sub>c2</sub> (fig. 3). Las variables analizadas (tabla 1) fueron las siguientes: peso con una X al inicio de 65.30 y al finalizar la X = 67.07 con una t-Student de 2.69 con diferencia significativa estadística (D.S) (P 0.05). La escala de Karnofsky cuya utilidad es evaluar la capacidad física presentó al inicio una X=79.23 y al finalizar la X=96.15, con una D.S. (P 0.0005) (fig. 4). La albúmina al inicio X=3.50 y al finalizar la X=4.05 con D.S. (P 0.0005) (fig. 5). El colesterol su X=135.15 al inicio y al final su X=142.46 con una D.S. (P 0.01). La relación OKT4/OKT8 fué a su inicio su X=0.63 al finalizar su X=0.96 con una D.S. (P 0.0005) (fig. 6). La IgA presentó una X=323 y al finalizar la X=291 con una D.S. (P 0.02) (fig. 6). La IgM mostró una X=159 y al finalizar su X=191 con una D.S. (P 0.05). Las variables para

la función hepática y renal se mantuvieron dentro de rangos normales, la serie roja no mostró cambios, significativos tanto en hematocrito, hemoglobina y plaquetas.

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

T A B L A 1

CORRELACION ESTADISTICA DE VARIABLES

VARIABLES	$\bar{X}$ Inicio	$\bar{X}$ Post-Tx	$\bar{T}$ -Student	Inferencia est.
Peso	65.30	67.07	2.79	D.S. ( P<0.05 )
Escala Karnofsky	79.23	96.15	6.44	D.S. ( P<0.0005 )
Hematocrito	42.46	42.30	-0.07	NDS ( P>0.50 )
Albumina	3.50	4.05	4.14	D.S. ( P<0.0005 )
Globulina	4.52	3.54	-1.61	D.S. ( P< 0.05 )
Cololesterol	135.15	142.46	2.98	D.S. ( P< 0.01 )
OKT4/OKT8	0.63	0.96	3.51	D.S. ( P<0.0005 )
l.g.G.	2245	2036	-0.80	NDS ( P> 0.20 )
l.g.H.	159	191	1.77	D.S. ( P< 0.05 )
l.g.A.	323.5	291.3	-2.13	D.S. ( P< 0.025 )

D.S Diferencia Significativa

NDS Diferencia NO Significativa

T A B L A 2

ESCALA DE KARNOFSKY

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

FIGURA 1

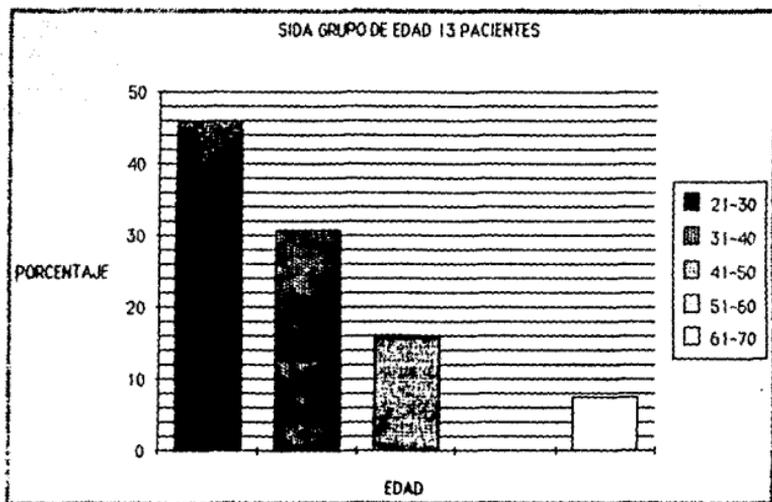


FIGURA 2

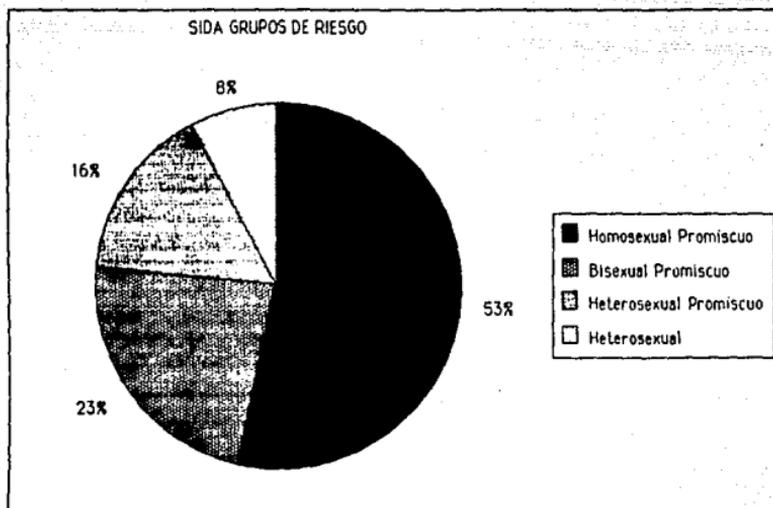
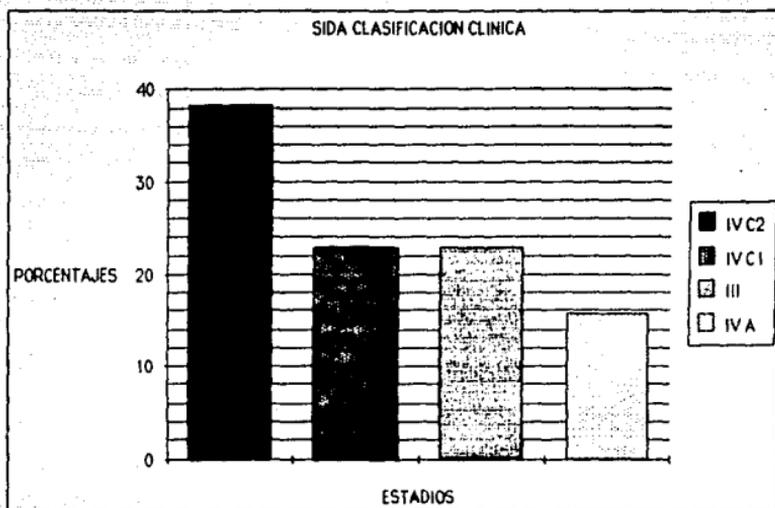


FIGURA 3



## DISCUSION

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

El estado nutricional e inmunológico de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se ha correlacionado con la sobrevida, en estos pacientes, en varias publicaciones se ha reportado un valor predictivo de sobrevidas las siguientes variables como son: la relación OKT4/OKT8, B2-microglobulina e hipergamaglobulinemia, en nuestros resultados de nuestras variables encontramos un aumento de la relación T4/T8 con un mayor valor estadístico importante, continuando con una disminución de la IgA y globulinas séricas lo que nos traduce un mejor valor pronóstico en --

nuestra población.

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

Aunque se han reportado efectos adversos como: hepatotoxicidad, mielototoxicidad, en el grupo de pacientes estudiados no se presentaron estos efectos reportados.

## CONCLUSIONES

- 1.- Se corrobora la utilidad en el seguimiento en los pacientes con SIDA los valores de la relación OKT4/OKT8, B2-microglobulina e inmunoglobulinas, como valores -- pronóstico de sobrevida en nuestros pacientes.
- 2.- Se demuestra que el uso del antiviral de amplio espectro como la Ribavirina beneficia la evolución inmunológica en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida mejora la calidad de vida, productividad y costo de atención de los enfermos al mejorar su estado general y la disminución de infecciones que ameritan internamiento.
- 3.- No se demostró toxicidad hepática, de médula ósea o renal con la dosis administrada.
- 4.- El lapso de estudio es corto, siendo insuficiente para aseverar el efecto en la sobrevida, sin embargo el beneficio demostrado en cuanto a la calidad de vida, mejoría clínica y estado inmunológico se puede extrapolar estos datos en un aumento en el promedio de vida esperada.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Masur H. Michelis M.A. et al. Outbreak of community Acquired Pneumocystis Carini Pneumonia. New England J. of Medicine 1981. 305, 1431.
- 2.- Center for Diseases Control. Classification System for Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy Virus Infections Ann Internal Medicine 1986, 105 (2):234-237.
- 3.- Boletín mensual SIDA. Sistema Nacional de Salud. - CONASIDA Año 3 número 9, Septiembre 1989.
- 4.- Fauci As. The Human Immunodeficiency Virus Infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science. 1988, 219, 617.
- 5.- Dalgleish Ag. et al. The CD4 (T4), antigen is an essential component of the receptor for the AIDS - retrovirus. Nature 194, 312, 763-767.
- 6.- Ho DD. et al. Pathogenesis of infection with human Immunodeficiency virus. New England J. of Medicine 1987, 317,(5), 278-286.
- 7.- Boletín mensual SIDA. Sistema Nacional de Salud. - CONASIDA. Año 2 número 6 junio de 1988.
- 8.- Gutiérrez Martín et al. Alteraciones inmunológicas y citoquímicas en grupos de riesgo para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en portadores de anticuerpos antivirales de la inmunodeficiencia :-

humana sintomáticos y asintomáticos. Estudio multivariante. Medicina Clínica de Barcelona. 1987; 89, 544-548.

- 9.- Gaines E. et al respuesta de anticuerpos a la infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana. Lancet. (ed. esp.) 1987 (II). (4). 290-294.
- 10.- Cooper DA. et al Characterization of T-lymphocyte responses during primary infection with immunodeficiency virus. J. Infect. Dis. 1988. 157: 889-896.
- 11.- Voth R. et al Natural Killer, cell activity as a prognostic parameter in the progression to AIDS. J. Infect. Dis. 1988. 157 851-852.
- 12.- Rothenberg Richard et al Survival with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. New England J. of Medicine 1987. 317,21, 1297-1302.
- 13.- Rivin BE. Monroe JM et al. AIDS outcome a first follow-up. New England J. Medicine 1984: 317, 857.
- 14.- Boletín mensual SIDA. Sistema Nacional de Salud. -- CONASIDA. año 1, número 6, Agosto de 1987.
- 15.- Fischl MA. Rishman DD. Grieco MH et al. The efficacy of Azido-timidina (AZT). In the treatment of patients with AIDS-related complex a double-blind, placebo-controlled trial. New England Journal of Medicine. 1987. 317, 185-191.
- 16.- Yarchoan R. Broder S. Development of antiretroviral therapy for the Acquired Immunodeficiency Syndrome and

related disorders. A progress report. New England J. of Medicine. 1987: 316 557-564.

- 17.- Yarchoan R. Broder S. et al. Clinical and basic, ad vances in the antiretroviral therapy of Human Inmu nodeficiency Virus Infection. American Journal of - Medicine, August 1989, 87, 191-200.