

44



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



EXAMENES PROPEDÉUTICOS FACULTAD DE QUÍMICA

EVALUACIÓN ENZIMÁTICA DE PACIENTES CON VIH - SIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

GABRIELA FRANCO RAMÍREZ

293085



MÉXICO, D. F.

2001



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.

Jurado asignado:

Presidente: Prof. César Domínguez Camacho

Vocal: Prof. Natalia Elvira de la Torre Aceves

Secretario: Prof. Laura Peniche Villalpando

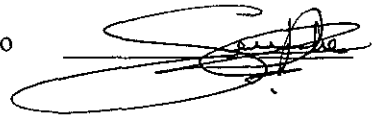
1er Suplente: Prof. Marta Alicia Menjivar Iraheta

2do Suplente: Prof. Ma. del Socorro C. Reyna Rodríguez

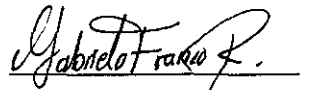
Sitio donde se desarrollo el tema:

**Laboratorio Central del Hospital de Especialidades del Centro Médico
Nacional Siglo XXI. IMSS.**

Asesor del Tema : Q.F.B Laura Peniche Villalpando



Sustentante: Gabriela Franco Ramírez





Esta Tesis está dedicada

A todas aquellas personas afectadas por el VIH- SIDA
que luchan por una esperanza de vida

A quienes por este mal ya no nos acompañan

A los hombres y mujeres que están trabajando arduamente
en encontrar una cura

A todos los que dan desinteresadamente por hacer más seguro
éste mundo ya tan acechado por el virus

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM y Facultad De Química

Por la oportunidad de conocer, crecer y ser mejor

A mi asesora Prof. Laura Peniche V.

Por su paciencia y apoyo en la elaboración de ésta tesis.

A los Profesores: Natalia E. de la Torre A. y Cesar Domínguez C.

Por su cooperación y observaciones que enriquecieron este trabajo.

Al Dr. Pablo R. Rivera Hidalgo

Por la ayuda brindada durante mi estancia en el Hospital de Especialidades.

A mis maestros:

Raúl Marroquín, Lourdes Flores Tellez, y Dr. Carlos P. González.

Por su amistad, sus consejos y su ejemplo.

A mis padres Martha y Abelardo

*Por estar siempre cuando los necesitamos y
por apoyarme en mis estudios.*

A mamá Elena y Abuelo Gustavo

Por su cariño y cuidados.

A mis hermanos:

Isela, Paty, Abe, Karla y Gustavo

Por todo lo vivido y por ser una familia.

A mi sobrina Andrea

Por cambiarme la vida, hoy es más bella.

A mis amigos:

Alicia, Mary Paz, Javier, Eva, Angeles y Araceli

*Por creer en mi, por darme la mano cuando la necesite y por permitirme
conocerlos.*

Y especialmente a J.Manuel

*Por estar conmigo en toda ésta odisea y por ayudarme a culminar éste
objetivo.*

GRACIAS

*En la vida siempre hay que
ir mas allá del horizonte.*

Gabriela Franco R.

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES | 5 |
| 1.1 Enzimas | 6 |
| 1.1.1 Generalidades | 6 |
| 1.1.2 Clasificación | 8 |
| 1.1.3 Paso a la circulación | 13 |
| 1.1.4 Eliminación | 18 |
| 1.1.5 Mecanismos que influyen en los niveles enzimáticos plasmáticos. | 19 |
| 1.1.6 Enzimas con Significado Clínico | 21 |
| 1.1.7 <i>Determinación de la Actividad Enzimática</i> | 23 |
| 1.2 Virus de la Inmunodeficiencia Humana y SIDA | 24 |
| 1.2.1 Generalidades | 24 |
| 1.2.2 Ciclo de vida del VIH | 26 |
| 1.2.3 Evolución de la infección por el VIH | 28 |
| 1.2.4 Evaluación del paciente infectado por el VIH | 31 |
| 1.2.5 Niveles Enzimáticos en el Paciente VIH+ y con SIDA | 34 |
| CAPÍTULO 2 MATERIAL Y MÉTODOS | 49 |
| 2.1 Criterios y Tamaño de muestra | 50 |
| 2.1.1 Descripción General del Estudio | 51 |

| | | |
|---------------------|--|------------|
| CAPÍTULO 3 | RESULTADOS | 52 |
| 3.1 | Características Generales de la Población | 53 |
| 3.2 | Valores Enzimáticos en ambos grupos de estudio | 58 |
| 3.3 | Representación Gráfica de los Valores Enzimáticos | 62 |
| 3.4 | Monitoreo de la actividad enzimática en varios pacientes de ambos grupos de estudio. | 63 |
| CAPÍTULO 4 | ANÁLISIS DE RESULTADOS | 84 |
| CONCLUSIONES | | 101 |
| BIBLIOGRAFÍA | | 104 |
| ANEXO | | 112 |
| ABREVIATURAS | | 113 |

Las enzimas son proteínas especializadas en catalizar reacciones bioquímicas.^{1,2} En ausencia de enzimas éstas reacciones se efectuarían con tal lentitud que no podrían aportar la energía que se requiere para cubrir las necesidades metabólicas del cuerpo humano.^{3} De esta forma las enzimas realizan todos los cambios que se asocian al proceso de la vida y pueden considerarse como parte activa de la célula.^{4}

La aplicación de las enzimas en la clínica ha sido de gran ayuda en el diagnóstico, pronóstico y vigilancia del tratamiento de distintas enfermedades.^{3}

La evaluación de enzimas en el laboratorio de análisis clínico constituye aproximadamente del 20 al 25 % de la carga de trabajo total.^{27} En el laboratorio la determinación de los niveles séricos enzimáticos se realizan como parte de las pruebas de funcionamiento hepático en hospitales de tercer nivel, en donde se brinda atención especializada a pacientes con padecimientos como el SIDA.

El SIDA es un padecimiento cuya incidencia en la población es cada vez mayor, representa la fase final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el mundo actualmente ocurre un promedio de infección por VIH cada trece segundos y , una muerte debido a la infección cada nueve minutos.^{5}

Según estimaciones del programa de la Organización de las Naciones Unidas para la prevención del SIDA (ONUSIDA), a finales de 1997 había mundialmente 30,600,000 personas infectadas; 11,700,000 ya han fallecido de SIDA y se calcula que existen 8,200,000 huérfanos por esta enfermedad.^{6} En nuestro país se han presentado más de 20,000 muertes por SIDA en los últimos siete años.

Para finales de 1998 el número de casos de SIDA era de 32,139 en hombres y 5,242 en mujeres ⁽⁶⁾ ; se calcula que en el 2000 se han dado 5.3 millones de casos nuevos de SIDA en el mundo y que en total 36.1 millones de personas viven con el virus, de los cuales 16.4 millones son mujeres y 1.4 millones son menores de 15 años, teniéndose que desde el comienzo de la epidemia, han muerto 21.8 millones de personas y las cifras siguen aumentando. De esta manera la epidemia del SIDA es el problema de salud pública más complejo en la actualidad.⁽⁶⁾

Dentro del manejo de la población VIH+ y con SIDA la determinación de la actividad de enzimas da al médico valiosa evidencia para evaluar el daño a órganos y tejidos que comprometen aún más la salud limitada de estos pacientes. Por otro lado, a través de una evaluación enzimática los médicos vigilan la respuesta del paciente a determinado medicamento considerando su retiro o sustitución de acuerdo al grado de alteración de las enzimas.

Se sabe que más de dos tercios de los pacientes con SIDA presentan hepatomegalia y/o afectación de las PFH en algún momento de su evolución siendo la hepatomegalia una afección presente en el 60% de los casos reportados por diferentes autores. ^(7, 8, 9, 10, 11, 12)

De igual forma se ha indicado que el seguimiento del estado basal de las aminotransferasas es necesario en pacientes con SIDA ya que estos tienen estadísticamente mayor posibilidades de desarrollar hepatotoxicidad. ⁽¹³⁾ De hecho un paciente con SIDA y PFH anormales siempre debe monitorearse e incluso se ha señalado

que la biopsia de hígado debe ser indicada cuando además de este cuadro el paciente presente una inexplicable fiebre y hepatomegalia.⁽¹⁰⁾

En base a lo expuesto se plantea como objetivo de este trabajo, evaluar los niveles séricos enzimáticos en pacientes que previamente tuvieron contacto con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+ seropositivos) y en pacientes con SIDA para establecer si hay o no diferencia de la respuesta enzimática entre estos grupos de estudio.

La elevación de estos niveles dependerá de la magnitud del daño celular y del órgano o tejido afectado por lo que se esperarían valores más elevados en pacientes con SIDA que en el grupo VIH positivo. Las enzimas por analizar son : ALT, AST, ALP, LDH, GGT, CK y AML.

CAPÍTULO 1
ANTECEDENTES

1.1 ENZIMAS

1.1.1 GENERALIDADES

Los diversos tipos de moléculas que componen la célula sufren continuas interconversiones, de las cuales depende la vida celular. Mediante estas operaciones la célula obtiene energía necesaria para su sobrevivencia. Al hablar de interconversiones se incluyen reacciones químicas, que por ocurrir dentro de las células vivas, se llaman bioquímicas. Prácticamente todas las reacciones bioquímicas que son la base de la vida, requieren ser catalizadas de modo específico y regulado; este es el papel que cumplen las enzimas.^{14}

Las enzimas son moléculas proteicas globulares sintetizadas en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso sobre el patrón específico del RNAm trasladado desde la secuencia del código de DNA de genes individuales en el núcleo.^{15}

Representan una enorme economía para la célula en tiempo y energía, sin ellas, el desempeño de la misma sería lento, laborioso y difícil.^{16}

Las enzimas aceleran las reacciones multiplicando su velocidad por un millón de veces e incluso más.^{17} De hecho las reacciones catalizadas por enzimas son de 10^3 a 10^7 más rápidas que las reacciones correspondientes no catalizadas.^{18} Debido a esta gran capacidad catalizadora es que los procesos bioquímicos del organismo se llevan a cabo eficientemente, a una velocidad compatible con la vida.^{19} Las enzimas son tan efectivas como catalizadores biológicos que la mayor parte de las reacciones que ellas catalizan no

se efectuarían en su ausencia dentro de un tiempo razonable sin que se dieran extremos de temperatura, presión, o pH.^{18}

El metabolismo de las sustancias nutritivas y su asimilación en los tejidos del organismo dependen de la actividad de miles de enzimas.^{20} El metabolismo es regulado en diversidad de formas, que incluyen la alteración en la concentración de enzimas así como también en la modulación de los niveles de actividad de algunas de éstas,^{18} de no haber catálisis, las reacciones metabólicas no se llevarían a cabo a la temperatura ambiente.^{16}

La facultad de una enzima para catalizar una reacción específica y esencialmente ninguna otra es tal vez su propiedad más importante.^{17} Las enzimas son muy específicas para los reactantes o sustratos, sobre los cuales actúan. La especificidad de reacción se refleja en los rendimientos excepcionales de producto, los cuales son prácticamente del 100% debido a la falta de formación de subproductos. La eficiencia de las enzimas no sólo ahorra energía para la célula viva, sino que también evita la formación de subproductos del metabolismo potencialmente tóxicos.^{18}

1.1.2 CLASIFICACIÓN

Las enzimas que normalmente se determinan en los líquidos biológicos se pueden clasificar en tres grupos:⁽²¹⁾

TABLA A
CLASIFICACIÓN DE LAS ENZIMAS ^(21, 27)

| <u>CLASIFICACIÓN</u> | <u>EJEMPLOS</u> |
|-----------------------------------|--|
| Enzimas Intracelulares | <ul style="list-style-type: none">▪ Alaninoaminotransferasa▪ Aspartatoaminotransferasa▪ Fosfatasa Alcalina▪ Lactato Deshidrogenasa▪ Gamaglutamiltransferasa |
| Enzimas Secretadas | <ul style="list-style-type: none">➤ Lipasa➤ Amilasa➤ Colinesterasa➤ Fosfatasa ácida➤ Pepsinógeno (pepsina)➤ Tripsinógeno (tripsina)➤ Quimotripsinógeno (quimotripsina) |
| Enzimas plasma-específicas | <ul style="list-style-type: none">◆ Coagulantes: trombina◆ Enzimas fibrinolíticas o precursores: plasminógeno. |

Enzimas intracelulares.

Son producidas dentro de las células, y forman parte del metabolismo celular; se encuentran en muy altas concentraciones y se hayan presentes en diferentes organelos, membrana citoplasmática y citosol.^{21, 22, 23, 24} Algunos ejemplos comunes de este tipo de enzimas son: creatincinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), alanina amino transferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST), gama glutamil trasnferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (ALP); estas dos últimas denominadas también ectoenzimas.^{5, 23} Las ectoenzimas son proteínas integrales de la membrana plasmática, están orientadas para que su sitio catalítico este expuesto solamente en la superficie externa de la membrana.^{25}

El interés clínico por las enzimas intracelulares es su aumento en el plasma ya que en condiciones normales de salud sus niveles se mantienen relativamente constantes.^{5, 23}

Las modificaciones de los valores plasmáticos de las enzimas intracelulares se relaciona con numerosos factores entre los cuales se destaca la liberación celular de enzimas por daño celular, el cual permite que las enzimas escapen al plasma y causen una marcada elevación en la concentración normal encontrada.^{24}

TABLA B
ENZIMAS INTRACELULARES ⁽¹⁵⁾

| <u>ENZIMA</u> | <u>LOCALIZACIÓN</u> |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Alaninoaminotransferasa | citoplasma |
| Lactato deshidrogenasa | citoplasma |
| γ -glutamilttransferasa | citoplasma |
| Creatincinasa | citoplasma |
| Fosfatasa alcalina | membrana celular |
| Aspartatoaminotransferasa | citoplasma, mitocondria |
| 5-Nucleotidasa | núcleo, membrana celular |
| Fosfatasa ácida | lisosomas |
| Glutamato deshidrogenasa | mitocondria |
| Isocitrato deshidrogenasa | citoplasma, mitocondria |
| Maleato deshidrogenasa | citosol |
| Glucosa -6-fosfato deshidrogenasa | citosol |
| Arginasa | mitocondria, núcleo |
| Aldolasa | citosol, núcleo |
| Sorbitol deshidrogenasa | citosol |

Enzimas de secreción.

Son enzimas que se vierten desde la célula al medio exterior por un proceso de secreción. Se secretan desde las glándulas exocrinas, como el páncreas y próstata. Algunas de ellas son secretadas en forma de proenzimas o zimógeno. ^{1}

TABLA C
ENZIMAS DE SECRECIÓN ^{17,26}

| <u>FUENTE DE SECRECIÓN</u> | <u>ENZIMA</u> | <u>MODO DE ACTIVACIÓN</u> |
|----------------------------|--|---|
| Glándulas salivales | Amilasa Salival | Es necesario el ión Cloruro |
| Glándulas del estómago | Pepsina | El pepsinógeno (proenzima) es convertido en pepsina por el HCl. |
| Páncreas exocrino | Tripsina Quimotripsina Lipasa Amilasa pancreática | El tripsinógeno (proenzima) se convierte en tripsina activa por la enterocinasa del intestino. Es secretada como quimotripsinógeno (proenzima) y convertida a la forma activa por la tripsina. Activada por las sales biliares, fosfolípidos, colipasa. Con un pH de 7.1 |
| Próstata | Fosfatasa ácida | Con un pH entre 5 y 6 |
| Intestino delgado | Fosfatasa alcalina | Con un pH de 8.6 |

En general el grupo más representativo de enzimas de secreción son la amilasa (forma pancreática y salival), la lipasa, la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida. ^{21,22,23,24}

Clinicamente el interés por estas enzimas es detectar su incremento sérico, indicativo de una posible alteración de su órgano de secreción. ^{21, 23, 24}

Enzimas específicas del plasma.

Las enzimas plasma específicas incluyen a aquellas que tienen su función en el plasma. (21, 22, 23, 24, 27) El plasma es su sitio normal de acción, y ellas están presentes en niveles más altos que en los tejidos. (21, 23, 24)

Se encuentran como enzimas y proenzimas, estas últimas son formas catalíticamente inactivas que deben experimentar una proteólisis limitada para crear o revelar su sitio catalítico. (17) Pertenecen al grupo de enzimas plasma específicas todas las que intervienen en la coagulación sanguínea y disolución del coágulo, la pseudocolinesterasa, la lipoproteinlipasa así como enzimas de la respuesta inmune. (21, 22, 23, 24, 27) En general son sintetizadas en el hígado, (21, 22, 23, 24, 27) y son constantemente liberadas al plasma para mantener un intervalo de concentración. (21, 23, 24)

Desde el punto de vista clínico nos interesa especialmente su disminución. (21, 23, 24)

TABLA D
ENZIMAS PLASMA ESPECÍFICAS (28)

| <u>ENZIMAS</u> | <u>PROENZIMAS</u> |
|---|--|
| Coagulantes serinaproteasas: II _a (Trombina), VII _a , IX _a , X _a , XI _a , XII _a | Coagulante: Factor II (Protrombina) |
| Coagulante transamidasa: Factor XIII | Fibrinolítica: Plasminógeno |

1.1.3 PASO A LA CIRCULACIÓN

Enzimas Intracelulares

Normalmente en el plasma se encuentra un nivel de enzimas celulares muy constante. La concentración plasmática basal de enzimas intracelulares se mantiene mediante la desintegración normal de células (eritrocitos, leucocitos...etc.), es decir, la destrucción celular fisiológica.^{21, 24} La muerte celular no es la única condición para que la célula vierta su contenido enzimático a la sangre.^{21} Existen diversos grados de lesión celular, sin necesidad de muerte que van asociados a la liberación de enzimas.^{21} Un ejemplo de esto sería la idea que se tenía sobre que el incremento de transaminasas séricas que ocurría en la hepatitis aguda era mediada por la necrosis celular con la liberación del contenido de enzimas a la circulación. Ahora se ha aclarado que la necrosis celular no es necesaria para la liberación de enzimas celulares y que lesiones inflamatorias acompañadas por cambios reversibles en la permeabilidad de la membrana pueden permitir la liberación de enzimas.^{22} De esta manera la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, que puede ocurrir con un proceso inflamatorio es suficiente para que exista la difusión de enzimas citoplásmicas desde la célula a los fluidos del cuerpo.^{22, 24} Se tiene entonces que si las enzimas son retenidas dentro de la célula de origen por la membrana plasmática y la membrana es una parte metabólicamente activa de la célula, su integridad dependerá de la producción de energía por la célula misma.^{21, 27} Por lo tanto podemos considerar que la fuga de biomoléculas tiene una razón fundamentalmente energética.^{21} Existen muchas circunstancias (ver tabla E) que pueden provocar estados hipoenergéticos,^{21, 22, 27} la disminución de energía (ATP) intracelular puede provocar un daño celular de la membrana^{21, 22, 27} la cual se romperá

dejando salir primero pequeñas moléculas seguidas de otras más grandes como las enzimas y por último el contenido íntegro de la célula.^{27} Las enzimas citoplasmáticas difundirán más rápidamente desde las células dañadas que aquellas enzimas presentes en los organelos.^{24, 27} Si un gran número de células (afectadas por cualquier proceso que dañe su producción de energía) liberan sus enzimas, el valor de éstas en el plasma se incrementa por arriba de lo normal.^{22} De hecho la liberación de enzimas por daño celular constituye el factor más importante por el cual se producen los cambios en la actividad enzimática.^{27, 29}

Existen varias teorías que tratan de explicar el proceso de liberación de las enzimas a la circulación, una es por medio de la transferencia de éstas desde el fluido intersticial a la sangre probablemente desde un tejido a otro.^{21, 22, 27} Por ejemplo, los capilares del músculo esquelético son relativamente impermeables, y en este tejido es probable que una buena proporción de enzimas liberadas llegue a la circulación a través de la linfa, ésta es también un importante transporte a la circulación de las enzimas liberadas por daño a células del miocardio.^{27}

TABLA E
CAUSAS DE DAÑO CELULAR ⁽²⁷⁾

| <u>CATEGORIA</u> | <u>EJEMPLO</u> |
|---------------------------|---|
| Hipoxia | Pérdida de aporte sanguíneo, bloqueo (trombosis) de arterias o venas. |
| Agentes y Drogas Químicas | Contaminantes ambientales: plomo, mercurio. Drogas: alcohol, tabaco. |
| Agentes Físicos | Traumatismo, radiación, calor y frío extremo |
| Agentes Microbiológicos | Bacterias, virus, protozoarios y helmintos. |
| Mecanismos Inmunes | Desordenes inmunes que pueden causar daño por un número de mecanismos: 1.- Anafilaxis (liberación de enzimas vasoactivas) 2.- Citotoxicidad (causa lisis celular) 3.- Complejos Inmunes (liberación de enzimas lisosomales). |
| Defectos Genéticos | Diabetes Mellitus |
| Desordenes Nutricionales | Ingesta baja de proteínas (malnutrición), deficiencia de vitaminas y minerales. |

Por otra parte, se ha propuesto que la liberación de formas solubles de ectoenzimas intactas puede ser causada por la activación de específicas fosfolipasas endógenas si es que esas enzimas están limitadas en la membrana plasmática por enlaces covalentes de fosfolípidos. Otras teorías sugieren la formación de vesículas membranales conteniendo ectoenzimas y su desprendimiento desde la superficie sinusoidal del hepatocito a la circulación. Específicamente, la concentración de ectoenzimas como la ALP y 5'-nucleotidasa en el suero de pacientes con obstrucción biliar se atribuye a la regurgitación vía canalicular-sinusoidal. ⁽²⁵⁾

Enzimas de secreción.

Un ejemplo es el caso de la lipasa pancreática, que es sintetizada en este órgano, uno de los más activos en la síntesis de proteínas, proceso que se lleva a cabo en las células acinares. Las proteínas viajan desde el retículo endoplásmico rugoso hasta el aparato de Golgi, donde se recubren de una membrana formada por lípidos y proteínas. La lipasa es almacenada en estos gránulos de zimógenos los cuales se acumulan en el ápice de la célula acinar y se secretan o son liberados por exocitosis desde los vértices de las células a pequeños conductos pancreáticos cuando la célula da una señal hormonal o impulso nervioso. Los pequeños conductos radicales se unen en uno sólo (de Wirsung) el cual se une a su vez al colédoco para formar la ampolla de Vater. Esta última se abre a través de la papila duodenal y su orificio está rodeado por el esfínter de Oddi.^{ 19, 26} Más del 99% de la enzima es excretada desde los polos apicales de las células acinares al sistema de ductos de la glándula. Menos del 1% difunde desde el polo basilar de las células acinares a los linfáticos y capilares y llega a la circulación general. En la pancreatitis, se incrementa la permeabilidad en el polo basal de las células acinares, con una pronunciada liberación de enzimas a la circulación.^{30}

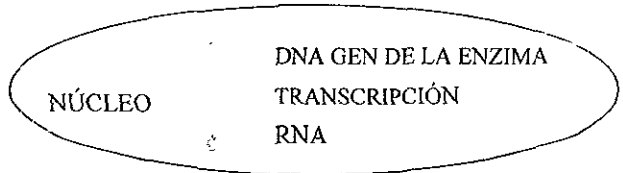
Enzimas plasmáticas.

Son sintetizadas por el hígado y por ser éste un órgano altamente irrigado su liberación al plasma es directa y constante.^{31}

1.1.4 ELIMINACIÓN

Las enzimas tienen una vida media definida en la sangre después de la cual son eliminadas.^{27, 32} Se ha sugerido que la inactivación de las enzimas comienza en el plasma y que las enzimas son rápidamente removidas, probablemente por el sistema reticuloendotelial como la médula ósea, bazo, e hígado (células de Kupffer).^{15, 27, 29} Otra posibilidad es la eliminación de una pequeña cantidad de enzimas por casi todas las células del cuerpo humano. El mecanismo parece ser por endocitosis mediada por receptores, el reconocimiento y la acumulación específica en la superficie celular sería seguido por la fusión con lisosomas, digestión de la proteína, y reciclaje del receptor en la membrana.^{27} (ver esquema 1)

Un tercer mecanismo para la eliminación de enzimas con peso molecular bajo es la excreción urinaria, ya que pueden pasar a través del glomérulo del riñón. Ejemplo de esto es la amilasa, la cual es depurada de la sangre por un proceso renal; es altamente filtrada en los glomérulos,^{15, 33} y parcialmente reabsorbida en el túbulo proximal. Un incremento de esta enzima se presenta cuando existe daño renal,^{33} y en casos de pancreatitis aguda los niveles de amilasa se elevan y se acompañan por incremento de su excreción en orina.^{27, 29} Otro ejemplo es la lipasa que es una enzima excretada y que también es filtrada por el glomérulo y reabsorbida por los túbulos proximales,^{30, 33} el mecanismo exacto de su clarificación es desconocido, pero un mecanismo sustancialmente renal sugiere que esté presente debido a incrementos de lipasa sérica reportados en un 70% de pacientes con daño renal.^{33}



TRADUCCIÓN

POLIPÉPTIDO
 ENZIMA ACTIVA

**FUNCIÓN
 INTRACELULAR**

INACTIVACION
 CATABOLISMO

TIEMPO DE VIDA 1/2
 CUBIERTO

MEMBRANA

paso a la circulación

ECTOENZIMA

**INACTIVACION EN
 PLASMA, REMOVIDAS
 POR EL SISTEMA
 RETICULO ENDOTELIAL**

ELIMINACIÓN

**FUNCIÓN
 EXTRACELULAR**
 A) Enzima plasma
 Especifica

ELIMINACIÓN

**MECANISMO
 CELULAR**

**LIBERACION DE
 ENZIMAS**
 1.- Muerte celular fisiológica
 2.- Daño celular
ACTIVIDAD CATALITICA
 1.- Normal
 2.- Elevada

ELIMINACIÓN

**INACTIVACIÓN EN
 PLASMA, REMOVIDAS
 POR EL SISTEMA
 RETICULOENDOTELIAL**

EXCRECIÓN

Elaborado por: Franco Ramirez Gabriela.

1.1.5 MECANISMOS QUE INFLUYEN EN LOS NIVELES ENZIMÁTICOS PLASMÁTICOS

Deficiencia Genética

La formación de enzimas en la célula está dada por secuencias específicas en los genes, cuyos ácidos nucleicos mantienen un código exacto para producir cada una de las enzimas que existen,^{16} de esta forma su producción puede verse aumentada o disminuída por la alteración del gen que codifica la proteína-enzima.

Ejemplo de esto es la hipofosfatasa (disminución de la ALP) y la acolinesterasemia (disminución de la pseudocolinesterasa).^{31, 32} (ver esquema 2)

Inducción Enzimática

La obstrucción biliar estimula la producción de la ALP por el hígado, y este ejemplo de inducción enzimática es el origen de gran parte de la actividad de esta enzima en la enfermedad hepatobiliar, sin embargo, la naturaleza del inductor se desconoce.^{27}

Otro caso de inducción enzimática por fármacos y alcohol es el de la enzima GGT cuyos niveles en suero se encuentran elevados en casos de pacientes con alcoholismo crónico e ingesta de fenobarbital, antidepresivos y anticonvulsivantes.^{27, 31} (ver esquema 2)

Aumento de la Fuente Tisular

El incremento en el número de células que constituyen un tejido puede ser el responsable de niveles enzimáticos altos, la proliferación de células se observa en los casos de cáncer.

Un ejemplo es la fosfatasa ácida cuya actividad se incrementa por la proliferación de células en carcinoma prostático.^{27, 32} (ver esquema 2)

Elución de Enzimas

En enfermedades hepatobiliares la ALP es liberada desde los hepatocitos, su producción incrementada permite la saturación de sitios de acción en la membrana e incremento de su reflujó, aunque el aumento de la acción detergente del plasma debido a la retención de sales biliares probablemente también juega una parte en la enfermedad hepatobiliar.^{31}

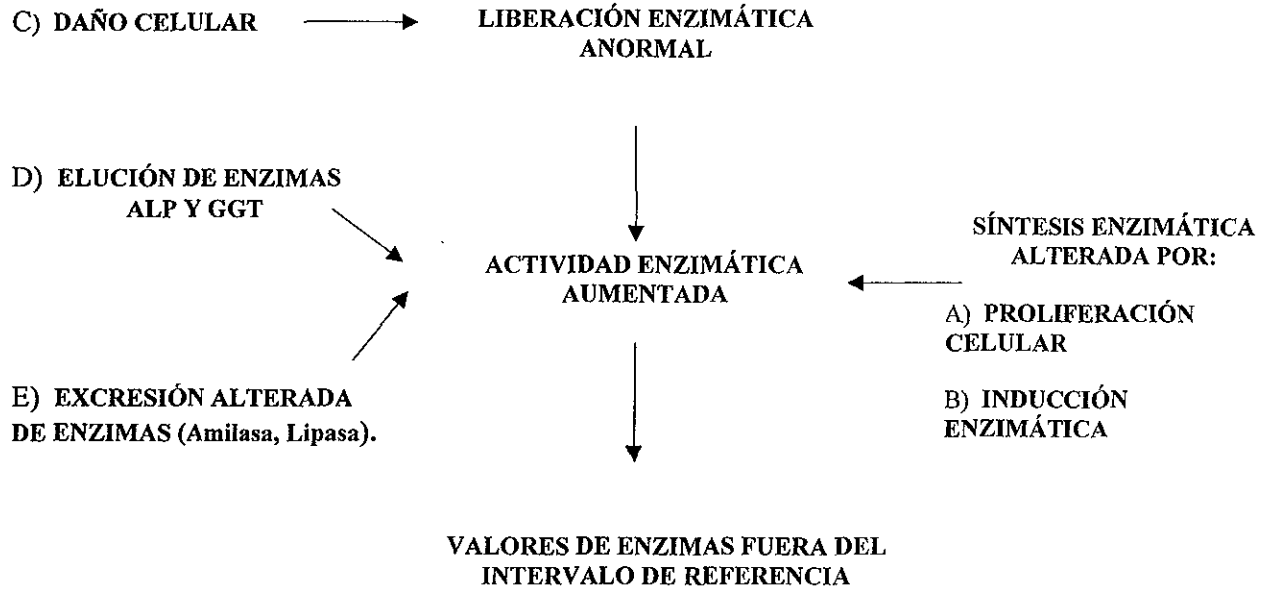
De igual forma, la actividad de la GGT de las células del hígado está localizada en la superficie exterior, y es posible que ésta enzima pueda ser eludida desde la superficie, por el mismo mecanismo de la acción detergente de las sales biliares acumuladas en la sangre.^{27} (ver esquema 2)

Alteración de la Excreción de Enzimas

Debido a que el riñón es una ruta de eliminación de enzimas de bajo peso molecular cualquier daño renal puede incrementar sus valores en plasma.^{33}

La amilasa en suero puede resultar de una condición conocida como macroamilasemia, un estado en el cual la amilasa forma complejos macromoleculares, usualmente con inmunoglobulinas (IgA o AgG en la mayoría de los casos).^{33} Estos complejos generalmente conservan su actividad enzimática pero no pueden ser filtrados en el glomérulo; esto permite prolongar su aclaramiento y subsecuentemente incrementar los niveles de amilasa en suero.^{33} (ver esquema 2)

ESQUEMA 2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD SÉRICA ENZIMÁTICA



1.1.6 ENZIMAS CON SIGNIFICADO CLÍNICO

La actividad enzimática es la concentración catalítica de una enzima.⁽²⁾ Con un cambio relativamente pequeño de los niveles de enzimas en plasma puede tenerse un indicador sensible de diferentes factores patológicos. (ver tabla G) De esta forma la medida de la actividad de enzimas con significado clínico (aquellas cuya alteración se encuentra asociada con una enfermedad o trastorno) tiene una implicación importante como determinante de la salud y la enfermedad del paciente.⁽³⁾ De hecho la clave de la enzimología diagnóstica está en dicha asociación.⁽³⁴⁾

TABLA F
ALGUNAS ENZIMAS CON SIGNIFICADO CLÍNICO ^(3, 29)

| <u>ENZIMA</u> | <u>TEJIDO PRINCIPAL</u> | <u>SIGNIFICADO CLINICO</u> |
|-----------------|--|--|
| ALT | Hígado, Riñón | Enfermedades hepáticas . |
| AST | Hígado, Músculo cardíaco | Enfermedades hepáticas, Infarto agudo al miocardio. |
| ALP | Hígado, Hueso, Placenta | Enfermedades hepatobiliares y de los huesos. |
| LDH | Músculo cardíaco, Hígado, | Infarto agudo al miocardio, enfermedades hepáticas. |
| GGT | Hígado | Enfermedades hepatobiliares. |
| CK | Músculo cardíaco y esquelético, cerebro. | Infarto agudo al miocardio, enfermedades musculares. |
| AML | Páncreas, Glándula salival. | Enfermedades pancreáticas. |
| LPS | Páncreas | Enfermedades pancreáticas |
| Fosfatasa ácida | Próstata | Carcinoma prostático |
| Colinesterasa | Hígado | Intoxicación por insecticidas organofosforados. |

TABLA G
FACTORES PATOLÓGICOS ASOCIADOS AL
INCREMENTO Y DECREMENTO DE ALGUNAS ENZIMAS ⁽²⁹⁾

| <u>ENZIMA</u> | <u>INCREMENTO</u> | <u>DECREMENTO</u> |
|-----------------|---|-------------------|
| ALT → | HEPÁTICO: Hepatitis viral, Hepatitis tóxica, Cirrosis HEPATOBIILIAR: Colestasis Cirrosis | No significativo |
| AST → | CARDIACO: Infarto agudo al miocardio, Pericarditis. HEPÁTICO: Hepatitis viral, hepatitis tóxica, Cirrosis. | Uremia |
| ALP → | Por enfermedad osea: Tumores oseos, Fracturas. HEPÁTICO: Malignidades, hepatitis viral HEPATOBIILIAR: Colestasis | No significativo |
| LDH → | CARDIACO: Infarto agudo al miocardio, Miocarditis HEPÁTICO: Hepatitis viral, Cirrosis, Mononucleosis OTROS: Malignidades | No significativo |
| GGT → | HEPÁTICO: Colestasis, Cirrosis, Tumores OTROS: Abuso de alcohol | No significativo |
| CK → | CARDIACO: Infarto agudo al miocardio, Miocarditis. MUSCULAR: Distrofia muscular, Traumas musculares, Desordenes miopáticos. | No significativo |
| AML → | PANCREÁTICO: Pancreatitis aguda | Insuficiencia |
| LPS → | PANCREÁTICO: Pancreatitis aguda | pancreática |
| Fosfatasa ácida | PROSTÁTICO: Carcinoma, Prostatitis, Hipertrofia benigna. | No significativo |

1.1.7 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

La actividad catalítica de una enzima es una propiedad que se estima mediante la medición de la velocidad de transformación de una reacción química catalizada, en un sistema de reacción específico.^{20,30,36} Los procedimientos para medir la velocidad de transformación miden la evolución de alguna propiedad de un sustrato o producto en el tiempo. Casi siempre, la propiedad medida es la absorbancia obtenida a una determinada longitud de onda y la velocidad de transformación se expresa como la variación de la absorbancia por unidad de tiempo.^{30} Entre los procedimientos que se utilizan con más frecuencia para medir la velocidad de transformación se tiene el método cinético.^{30} En la medición cinética o continua la reacción catalizada se sigue en intervalos de tiempo regulares para obtener un número suficiente de mediciones de absorbancia como para poder afirmar que la velocidad de transformación se mantiene constante durante el periodo de medición. El cálculo de la velocidad de transformación se realiza por un método delta en el cual se calculan las diferencias entre los valores de absorbancia obtenidos en el intervalo de tiempo definido y a partir de éstos, el valor promedio de incremento de absorbancia por unidad de tiempo.^{30} Se maneja un factor que multiplicado por la velocidad de transformación da como resultado final la actividad de la enzima ensayada. Este factor comprende el valor del coeficiente de absorción molar de una coenzima cuyo comportamiento espectral tiene un lugar destacado en los métodos cinéticos: la NADH o NADPH.^{30} Sin embargo, no es la única que se mide en este tipo de mediciones. Otros elementos incluidos en dicho factor son: la longitud del paso óptico, el volumen total de la reacción, el volumen agregado de muestra sérica y un valor numérico para corrección de unidades (ver anexo 1 y 2).

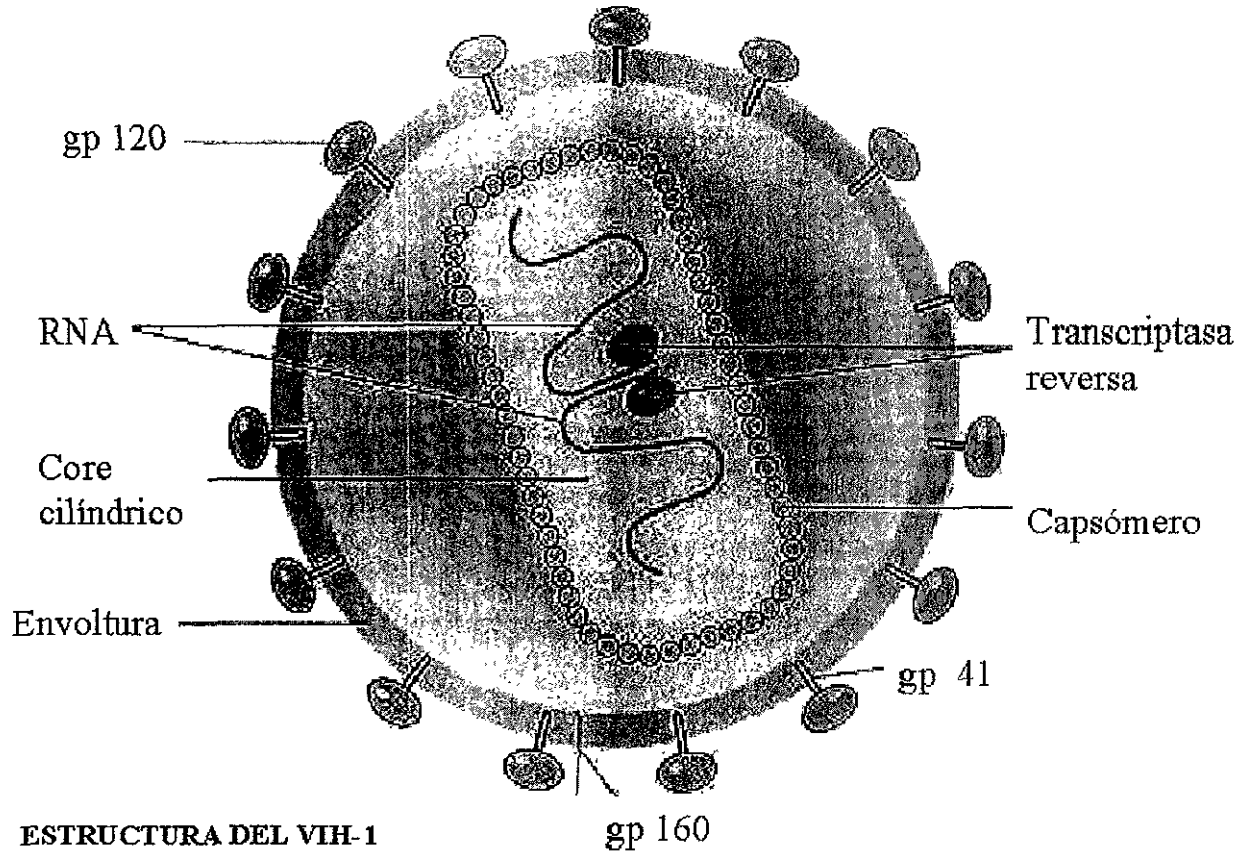
1.2 VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA y SIDA

1.2.1 GENERALIDADES

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad multisistémica descrita por primera vez en la década de los ochentas, que se caracteriza por una inmunosupresión con cuadros diversos, incluídas las infecciones oportunistas, las neoplasias malignas y la degeneración del SNC. ⁽³⁵⁾ Es causado por un retrovirus llamado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).⁽³⁵⁾ Se han estudiado dos tipos de VIH, el VIH-1 (aislado en 1983-1984 inicialmente llamado LAV y HTLV-III) y el VIH-2 (aislado en 1986 y nombrado entonces LAV-2). El VIH-1 es la causa de la epidemia del SIDA en el mundo y el VIH-2 en el África Occidental.⁽³⁵⁾

El VIH infecta básicamente a las células T cooperadoras (coordinadoras de la respuesta inmune celular) que expresan el CD4.⁽¹¹⁾ El virus está presente en la sangre, es fácilmente detectado en el plasma, suero y LCR. Bajas cantidades de este se han encontrado en lágrimas, orina, saliva, leche materna y secreciones vaginales.⁽³⁶⁾ Se transmite por relaciones homosexuales, bisexuales y heterosexuales; drogadicción intravenosa, empleo de agujas o jeringas contaminadas, transfusión de sangre o hemoderivados, trasplante de órganos o tejidos, contacto con mucosas o heridas abiertas o de una madre infectada a su hijo, durante el período perinatal por vía transplacentaria, el parto y lactancia.^(37, 38, 39)

Molecularmente el virus consta de dos cadenas idénticas de ARN (genoma viral) con una transcriptasa inversa y una integrasa asociadas, encerradas dentro de un core en forma de cono compuesto de la proteína de la cápside, p24 con una proteína de la matriz p17 que la rodea, y todo ello a su vez envuelto por una doble capa de fosfolípidos derivada de la membrana de la célula huésped, pero que incluye las proteínas codificadas por el virus: gp 120 , gp 41 y gp 160.⁽³⁵⁾ (ver esquema 3)



ESTRUCTURA DEL VIH-1

1.2.2 CICLO DE VIDA DEL VIH

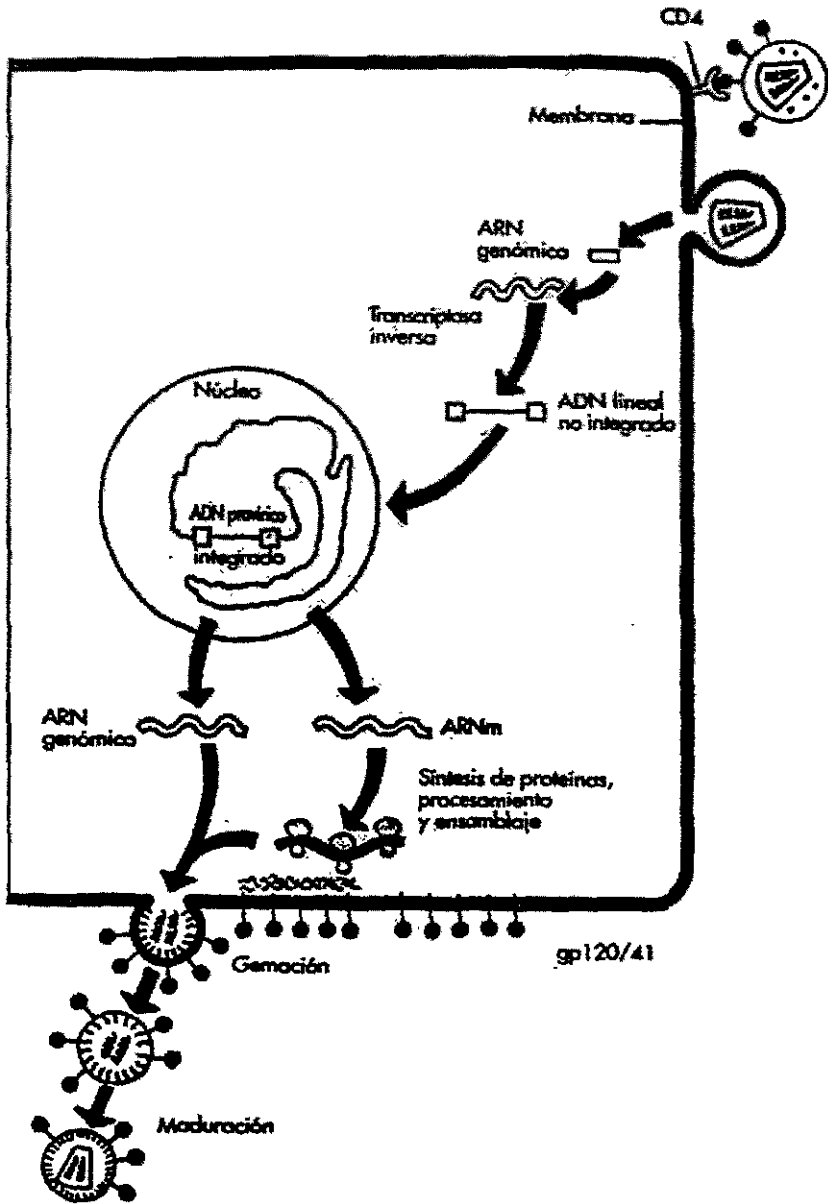
El ciclo de vida del VIH-1 comienza con la penetración del virus a la célula blanco CD4. Dos glucoproteínas, gp120 y gp41 de la cubierta del VIH-1 son críticas para este proceso. Después la unión de alta afinidad de gp120 con la molécula de superficie CD4, gp41 facilita la fusión directa de la membrana viral con la membrana celular del huésped,^{35, 41} lo que conduce a la entrada del VIH-1 en la célula.^{41} Ya dentro de la célula el VIH, libera su core y el RNA viral se transcribe a DNA de doble cadena por la acción de la transcriptasa inversa viral, el DNA vírico entra entonces en el núcleo.^{35, 41} A su vez la integrasa del VIH-1 promueve la inserción del DNA vírico en el genoma de la célula huésped, lo que origina el provirus VIH-1.^{41} El ciclo de replicación del virus se detiene con frecuencia después de la integración del provirus.^{42} El provirus puede permanecer inactivo a nivel transcripcional durante meses o años, con ninguna o poca producción de nuevas proteínas virales o viriones, y de esta forma la infección por el VIH-1 de una célula individual puede ser latente.^{35, 42}

La transcripción de los genes del provirus de DNA integrado está regulada por las secuencias de repetición terminal larga (LTR), que están en los extremos de los genes de la estructura viral.^{35}

La expresión génica del VIH-1 es estimulada inicialmente por la acción de determinados factores de transcripción del huésped inducibles y constituidos, con sitios de unión en las secuencias de repetición terminal larga,^{41} se sabe que el inicio de la transcripción genética del VIH en las células T está ligado probablemente a la activación fisiológica de la célula T por el antígeno o por la estimulación de citocinas.^{35}

Los LTR del VIH-1 están influenciados por la estimulación del TCR (receptor de la célula T) y por citocinas de la célula huésped.^{35} La estimulación conducirá a la producción secuencial de diversos mRNA víricos. Los primeros mRNA producidos son aquellos que codifican las proteínas reguladoras de los genes Tat, Rev y Nef.^{41} A continuación se producen las proteínas estructurales del virus lo que permite el ensamblamiento de los viriones.^{41} Los viriones VIH-1 producidos son liberados hacia el torrente sanguíneo por un proceso conocido como gemación. Los viriones libres pueden volver a iniciar el ciclo vital retroviral al infectar otras células CD4⁺.^{41}

En el esquema 4 se representa los pasos de adsorción, penetración, transcripción inversa, síntesis de DNA de doble cadena, migración del DNA al núcleo del huésped, transcripción viral (RNAm), síntesis proteica procesamiento y ensamblaje, liberación y maduración del virus así como la lisis celular en el ciclo vital del VIH-1.



ESQUEMA 4 CICLO DEL VIH {43}

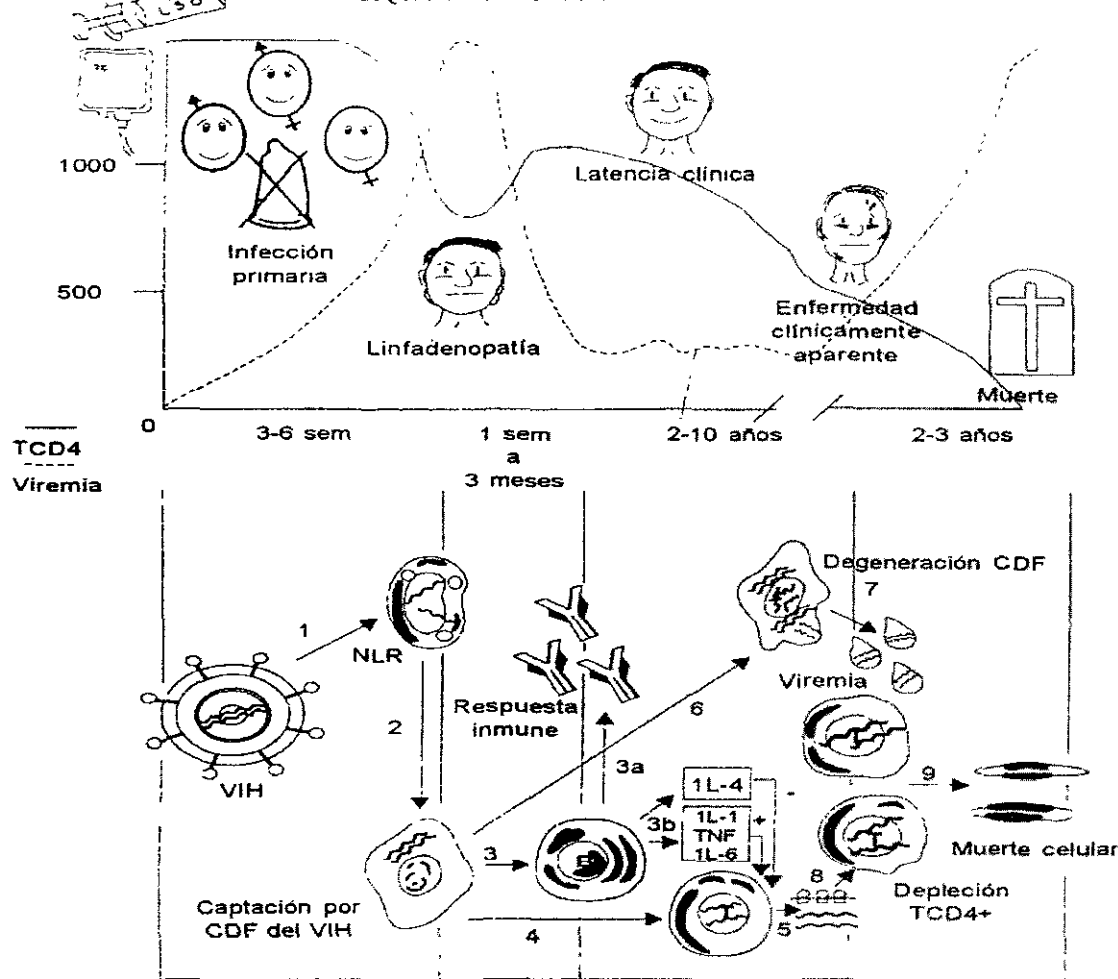
1.2.3 EVOLUCIÓN DE LA INFECCION

El primer paso es la inoculación del virus al huésped, una vez introducido el virus en la circulación ocurre el primer período de viremia, el inicio de la infección por el VIH-1 se puede tener lugar sin síntomas acompañantes, ^(35,41) sin embargo 50 a 70% de los pacientes desarrolla un síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa, síndrome que se denomina infección primaria aguda por VIH-1 lo cual ocurre a las 2-6 semanas de la exposición al virus. ^(35, 39) Este síndrome agudo se caracteriza por síntomas parecidos a los de la gripe, con fiebre, cefalea, dolor de garganta con faringitis, erupción cutánea, linfadenopatía y malestar. ^(35, 39) Es en esta fase aguda de la infección durante la cual se desarrollan anticuerpos contra el virus. El mecanismo por el cual se desencadena la respuesta inmunológica es el siguiente: el VIH-1 ingresa a los nódulos linfáticos en donde es captado por las célula dendríticas foliculares (CDF), que son células del sistema reticuloendotelial y su función es presentar el antígeno viral a las células T, éste puede comportarse como un superantígeno al estimular un gran número de células T que se vuelven más sensibles a la infección por el virus, el antígeno se presenta también a las células B y ocurre la respuesta inmunológica. ⁽⁴⁷⁾ Después de la fase inicial comienza una fase clínicamente latente que puede durar hasta diez años. ⁽³⁵⁾ En el período de latencia hay replicación viral intensa en los nódulos linfáticos Esta fase es un período prolongado, para muchas personas asintomáticos, ^(37, 41) mientras que otros desarrollan una linfadenopatía generalizada persistente (LGP). ⁽⁴¹⁾ Los pacientes progresan para desarrollar síntomas y/o signos clínicos indicativos de inmunodeficiencia, enfermedad neurológica o sistémicas. ⁽⁴¹⁾ los síntomas varían, pero pueden incluirse: febrícula persistente, sudoraciones nocturnas, diarrea continua o intermitente, linfadenopatía, pérdida de peso, lesiones bucales, infecciones

oportunistas menores como candidiasis oral, y otros como dermatitis seborreica.^{37, 39, 41}
Este conjunto de síntomas se relacionan con el estado denominado complejo relacionado con el SIDA (CRS).^{35} Los pacientes con CRS con el tiempo evolucionan hacia un SIDA plenamente declarado.^{37, 41}

Un paciente con SIDA ha adquirido un estado que cumple los criterios diagnósticos especificados por el Centers for Disease Control (CDC).^{39} La lista de criterios de 1987 contiene un síndrome constitucional, dos formas de cáncer, disfunción neurológica y enfermedades infecciosas causadas por más de un docena de microorganismos oportunistas diferentes que pueden atacar cualquier punto del organismo.^{39} Ver anexo.

Esta enfermedad se hace aparente cuando el sistema inmunitario se deteriora hasta un grado determinado, generalmente cuando hay un decremento significativo de linfocitos TCD₄. En diciembre de 1992 el CDC amplió la definición de SIDA en individuos adolescentes y adultos que tengan evidencia de infección por VIH diagnosticada y con un recuento de linfocitos CD4⁺ inferior a 200 células /mm³ o un valor de linfocitos CD4⁺ menor al 14%, independientemente de los síntomas clínicos. Además la tuberculosis pulmonar, neumonía bacteriana recurrente, y cáncer cervical invasor se han agregado a la lista de padecimientos que definen al SIDA.^{44,45,46} Finalmente el 80-90% de las personas con diagnóstico definitivo de SIDA mueren en un plazo de tres años a partir de la realización de dicho diagnóstico. (ver esquema 5)



1. Ingreso del VIH-1 a NLR, 2. Captación del VIH-1 por las CDF, 3. Estimulación de células B, 3a. Respuesta inmune, 3b. Producción de citocinas, 4 Estimulación de células T, 5. Replicación viral activa, 6. Degeneración CDF, 7. Liberación del VIH-1, 8. Depleción linfocitaria, 9 Muerte celular.

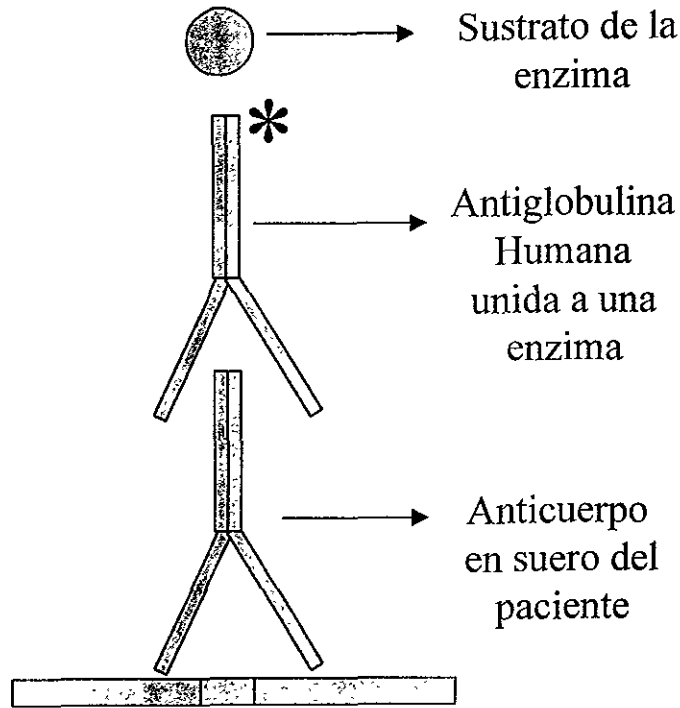
Con respecto al diagnóstico las pruebas para la detección del VIH se basan en la observación de que , las personas infectadas desarrollan anticuerpos específicos al cabo de un período de tiempo (4 a 6 semanas) después de la exposición al virus.

Las pruebas más utilizadas en el sector salud son ELISA y Western blot (WB).^{48}

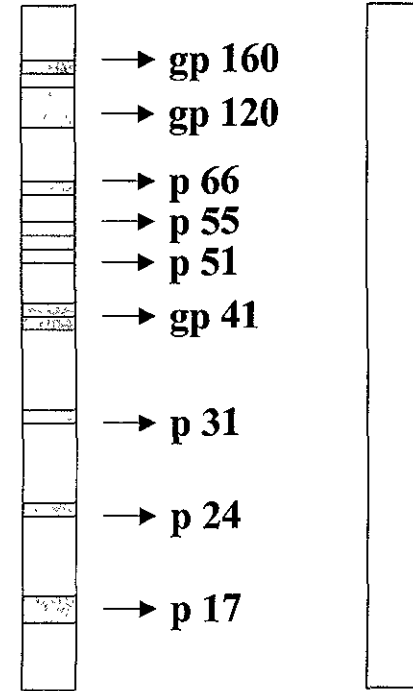
En la prueba de ELISA se tiene un componente de fase sólida en donde están inmovilizadas proteínas virales del virus (antígenos). Si el suero de prueba contiene anticuerpos contra el virus (paciente seropositivo), estos se unirán a las proteínas o antígenos fijados durante el tiempo de la incubación. Posterior al lavado de la fase sólida se adiciona un segundo anticuerpo (antiglobulina humana) unido a una enzima, dirigido contra el anticuerpo por detectar. Se añade el sustrato de la enzima (cromógeno) obteniéndose un producto colorido, que puede medirse con facilidad por espectrofotometría.^{49} (ver esquema 6)

El WB es la prueba practicada para confirmar resultados positivos de infección por VIH.^{48} La técnica de WB detecta anticuerpos específicos dirigidos contra diversas proteínas de HIV. Las proteínas virales purificadas se corren en un gel de poliacrilamida, luego se transfieren a una membrana de nitrocelulosa que se incuba junto con el suero problema. Después de lavarla para eliminar el exceso de anticuerpos no ligados se añade una antiglobulina humana que lleva una enzima la cual reaccionará con un cromógeno y teñirá la tira produciendo bandas características.^{49,50} (ver esquema 6)

ESQUEMA 6 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (48,49)



Antígeno
Prueba de ELISA



Positivo **Negativo**
Prueba de Western Blot

1.2.4 EVALUACIÓN DEL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

Una vez que el diagnóstico de infección por VIH se ha confirmado, la evaluación inicial de un paciente seropositivo comprende una serie de pruebas iniciales de laboratorio las cuales a su vez forman parte de un protocolo sugerido para estos pacientes.

TABLA H
PRUEBAS DE LABORATORIO ^{39, 44}

| PRUEBAS | |
|---------|---|
| • | Biometría hemática completa con diferencial |
| • | Cuenta de plaquetas |
| • | Conteo de linfocitos CD4+ |
| • | Electrolitos séricos |
| • | Función renal |
| • | <i>Función hepática</i> |
| • | Prueba de tuberculina |
| • | Serología para sífilis |
| • | Serología de hepatitis |
| • | Serología para toxoplasma |
| • | <i>Deshidrogenasa láctica sérica</i> |
| • | Telerradiografía de tórax PA |

TABLA I
PROTOCOLO PARA CASOS DE INFECCIÓN POR EL VIH-1 ^{39, 44}

| PROTOCOLO | |
|-----------|---|
| I | HISTORIA CLINICA |
| II | EXAMINACIÓN FÍSICA. |
| III | EVALUACIÓN DEL LABORATORIO. |
| A. | BIOQUÍMICAS: |
| ✓ | Biometrías. |
| ✓ | Pruebas de Función Renal: BUN creatinina. |
| ✓ | Pruebas de Función Hepática: valores séricos de bilirrubina AST, ALT y ALP. |
| ✓ | Valor de LDH. |
| B. | ESTADO VIH. |
| | Conteo CD4 y % de células. |
| IV. | RECOMENDACIONES AL PACIENTE. |
| 1.- | Notificar a su pareja. |
| 2.- | No consumir tabaco. |
| 3.- | No consumir alcohol. |
| 4.- | Rehabilitación por drogas. |
| 5.- | Soporte psicosocial. |

Ante todo paciente seropositivo debemos tener en cuenta que la infección por el VIH sigue un curso crónico durante varios años (8-10), y que por lo tanto se le debe controlar periódicamente⁽⁵¹⁾ efectuando la serie de exámenes de laboratorio ya mencionados con el fin de conocer su estado y evolución clínica. Dos ejemplos de vigilancia se muestran a continuación, cabe destacar dentro de las pruebas de laboratorio, la evaluación enzimática del paciente.

TABLA J
ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES INFECTADOS CON EL VIH-1⁽⁴⁷⁾

| PRUEBA | FRECUENCIA |
|-----------------------------|---|
| Biometría hemática completa | Asintomáticos con CD4+>400, cada seis a 12 meses Sintomáticos con CD4+<400, cada dos a seis meses. |
| Conteo de linfocitos CD4+ | |
| >600 | Cada seis meses |
| 500 a 600 | Cada tres meses. Para valorar el inicio del manejo |
| 200 a 500 | Cada tres a seis meses |
| 50 a 200 | Cada tres meses |
| <50 | Opcional; no son de ayuda a partir de este punto |
| ✓ Química sanguínea | Anual o con más frecuencia si toma medicamentos, ha tenido infecciones oportunistas o tumores asociados que afecten al hígado, el riñón o los músculos. |
| Albúmina | Cada tres a seis meses en enfermedad avanzada |
| PPD | Anual |
| ✓ LDH sérica | Tan frecuente como sea necesario para el abordaje de fiebre o síntomas sistémicos. |

TABLA K
PERIODICIDAD DE EXAMENES DE LABORATORIO A EFECTUARSE EN UN
PACIENTE INFECTADO POR EL VIH.⁽⁵¹⁾

| EXAMEN | Primera visita | Paciente asintomatico | Paciente con Tx.AZT |
|-----------------------------|----------------|-----------------------|---------------------|
| Biometría Hemática | Sí | 3-6 meses | 3-6 meses |
| Recuento plaquetario | Sí | 3-6 meses | 3-6 meses |
| Fórmula leucocitaria | Sí | 3-6 meses | 3-6 meses |
| ✓ <i>Bioquímica básica:</i> | | | |
| Glucemia, colesterol | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| Triglicéridos, ácido | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| úrico, bilirrubina, | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| proteínas etc. | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| ✓ <i>Función Hepática.</i> | | | |
| AST, ALT, ALP, | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| LDH | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| <i>Función Renal:</i> | | | |
| BUN, creatinina | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| Sedimento orina | Sí | 3-6 meses | 2-3 meses |
| Serologías: | | | |
| T gondii, CMV | SP | SP | SP |
| VIH: | | | |
| CD4 población | Sí | 3-6 meses | 3 meses |

SP= De acuerdo a los síntomas del paciente

1.2.5 NIVELES ENZIMÁTICOS EN EL PACIENTE VIH SEROPOSITIVO Y CON SIDA

En los pacientes HIV-SIDA se ha reportado: **A)** afección hepática a través de las pruebas de función hepática alteradas, **B)** afección pulmonar por *P. carinii* que está relacionada con la elevación de la LDH y **C)** afección del tejido muscular que se presenta con aumento de la CK, entre muchos otros trastornos.

A) AFECCIÓN HEPÁTICA

El hígado es un órgano importante a evaluar en pacientes con SIDA, aunque la infección por el virus no parece tener un efecto directo sobre éste y no se haya declarado un trastorno hepático predominante que sea característico de la enfermedad,^{7, 10, 11} el hígado está frecuentemente comprometido en la historia natural de pacientes tanto pediátricos como adultos.^{52}

Las enzimas que se solicitan para el diagnóstico de afecciones hepáticas incluyen la AST, ALT, GGT y ALP.^{3} De estas la AST y ALT se elevan más en afecciones hepatocelulares, mientras que la GGT y la ALP indican con mayor frecuencia alteraciones a nivel hepatobiliar.^{3}

Las enfermedades hepatobiliares como la colecistitis (inflamación de la vesícula biliar), la colestasis (incluye todos aquellos cuadros clínicos determinados por la presencia de un obstáculo, mecánico o funcional que impide la llegada de la bilis al duodeno), y la colangitis (inflamación del árbol biliar) son de las afecciones más reportadas en pacientes con infección por VIH.^{5}

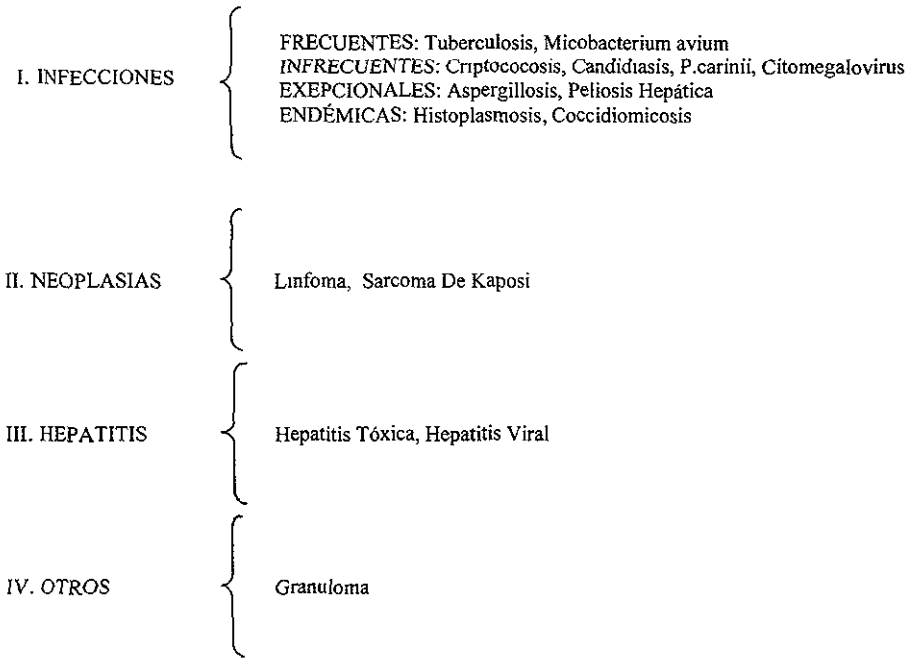
Los pacientes con SIDA y enfermedad del tractobiliar presentan un gran incremento en suero de la ALP.^{34, 36, 53} La aparición de colestasis puede originar un aumento tanto de la ALP y GGT con bilirrubina normal.^{53} La colecistitis también causa una marcada elevación de la ALP, con bilirrubina normal y una modesta elevación de las transaminasas.^{56} Esta afección al igual que la colangitis se ha reportado en asociación con infección por CMV o *cristosporidium* (agentes más comunes implicados en colangiopatías solos o en asociación).^{54} De hecho la infección de los ductos biliares por estos microorganismos puede resultar en la obstrucción biliar.^{54, 56}

Se ha descrito también la elevación de las transaminasas asociada a la infección aguda por VIH,^{33} sin embargo, puede ser transitoria.^{55}

En pacientes con SIDA se han reportado elevados en el 78% de casos los niveles séricos de las enzimas hepáticas transaminasas.^{10, 57, 58, 59} estas alteraciones no se deben en sí a la infección por el VIH sino a los efectos de infecciones oportunistas, neoplasias, virus hepatotrópicos, abuso de drogas, tratamiento con múltiples quimioterápicos o sencillamente a los cambios inespecíficos que se asocian a enfermedades crónicas.^{{7, 10, 55,}

^{58}} (ver esquema 7)

Entre las causas de afección hepática en los pacientes con SIDA (ver esquema 7) se tienen:⁽⁵⁵⁾



I. Infecciones

Se ha citado que la micobacteremia (diseminación de micobacterias en todo el organismo) ocurre con mayor frecuencia en los enfermos infectados por el VIH con una fiebre elevada, y elevación de la LDH y ALP.⁽⁵⁵⁾ Globalmente la causa más común de afectación hepática en pacientes con SIDA es la infección por *Micobacterium avium*. EL cuadro típico se manifiesta clínicamente por fiebre, pérdida de peso, hepatomegalia y una gran elevación de la ALP, que suele deberse a la presencia de granulomas.⁽⁵⁵⁾

La infección diseminada con MAI ha sido encontrada entre el 20% y 25% de autopsias en pacientes con SIDA.^{56} Se tiene reportado que una elevada ALP y bilirrubina total normal ocurre en cada caso de MAI.^{58} Aunque la elevación desproporcionada de la ALP se ha correlacionada estadísticamente con la infección por MAI, los niveles de enzimas hepáticas no permiten separar clínicamente la infección por MAI de la producida por *Micobacterium tuberculosis*.^{12, 56}

El CMV causa la infección más común detectada en autopsia de pacientes con SIDA. Las enzimas hepáticas (principalmente ALP) están marcadamente elevadas y los niveles de bilirrubina son usualmente normales en esta enfermedad.^{56, 58}

En pacientes con SIDA, el *Cryptococcus neoformans* puede ser encontrado por histología del hígado o cultivo. El cultivo positivo es menos común en tejido hepático (12%) que en sangre (32%) o médula ósea (50%). Los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina pueden ser elevados.^{56, 58} *Candida albicans* también ha sido cultivada de microabscesos hepáticos y de tejido hepático pero en estudio post mortem en pacientes con SIDA.^{56}

Otra infección sumamente frecuente en pacientes con SIDA es la causada por *P. carinii*. Sin embargo el hígado involucrado en tal proceso es diagnosticado en autopsia y es sorprendentemente frecuente en pacientes con neumocistosis extrapulmonar.

Las transaminasas y ALP se elevan usualmente en forma moderada aunque también pueden encontrarse niveles mayores a 1000 UI/L.^{56}

Los pacientes con SIDA excepcionalmente llegan a presentar infecciones como la aspergillosis y peliosis hepática. *Aspergillus fumigatus* ha sido aislado desde múltiples abscesos hepáticos diagnosticados por ultrasonografías en pacientes con SIDA terminal ^{15}. Por su parte la peliosis hepática es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de espacios quísticos rellenos de sangre en el interior del parénquima hepático. Los pocos casos publicados se han asociado a enfermedades crónicas debilitantes, como neoplasia o tuberculosis, consumo de esteroides anabolizantes y también SIDA. En estos últimos pacientes, una publicación reciente señala que los espacios quísticos se asocian a un estroma fibromixóide que contiene algunas células inflamatorias, capilares y un *material granular que en la tinción de Warthin-Starry correspondió a cúmulos de bacterias*; sus características de ultraestructura , tamaño y tinción son similares a las del bacilo identificado como causa de la fiebre por rasguño de gato y a las del involucrado en la angiomatosis epiteloide (*Rochalimaea quintana*). *Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, pérdida de peso , dolor abdominal y otros síntomas digestivos durante semanas o meses. La hepatomegalia es constante, la alteración de las pruebas hepáticas , variable, y casi siempre la bilirrubina es normal.* ^{47, 55, 60}

La evolución de la infección por el VIH también lleva a padecer de infecciones que solo se observan en zonas endémicas. Tales infecciones como la coccidiomicosis e histoplasmosis pueden llegar a ser un proceso diseminado en los pacientes con SIDA.

La coccidiomicosis diseminada compromete al hígado con nódulos y granulomas en estado postmortem.^{56} En el caso de la histoplasmosis diseminada, el hígado se ha encontrado involucrado en histología, cultivo, biopsia o autopsia en 16% de casos diseminados y es usualmente asintomático.^{56} Otros estudios reportan que los resultados de PFH son anormales con datos de AST promedio de 200UI/L, ALT promedio de 61 UI/L, LDH de 1375 UI/L, y ALP promedio de 340 UI/L.^{61}

II. Neoplasias

El hígado puede verse afectado por linfoma en un 14% de casos reportados.^{56} La bilirrubina del suero y niveles de ALT, ALP son elevados. El caso de un paciente con linfoma hepático tuvo altos valores de ALP (2380 UI/L) y una bilirrubina total de 14.9 mg/dl.^{56} Con respecto al sarcoma de Kaposi hepático, éste ha sido reportado en el 8.6% de pacientes con SIDA, la ALP en estos casos se encontró elevada, esta afección es raramente la causa de muerte del paciente.^{58}

III. Hepatitis

La Hepatitis tóxica en los paciente con infección por VIH se debe a que estos necesitan medicamentos de conocida toxicidad potencial. El 90% de los pacientes con SIDA son expuestos a diferentes fármacos, (ver tabla L) que afectan al hígado y contribuyen en parte a las anormalidades hepáticas conocidas.^{57}

El manejo del paciente infectado con el VIH se basa en el estado clínico y datos de laboratorio de cuenta de linfocitos CD4+. En pacientes asintomáticos de acuerdo al conteo se administra antivirales, antimicóticos y fármacos contra *P. carinii* entre otros. En los pacientes con SIDA se añade profilaxis contra la tuberculosis.^{38}

La terapia antiviral comienza cuando el paciente asintomático tiene conteo de linfocitos CD4+ < 500 cel/ μ L, y en aquellos pacientes sintomáticos sin importar la cifra.

Los principales medicamentos usados son los inhibidores de la transcriptasa inversa entre los cuales se tiene a la zidovudina, didanosina (ddI), zalcitabina (ddc) y stavudina. El otro grupo de antivirales son los inhibidores de la proteasa como el indinavir y ritonavir.^{45} Todos los antivirales mencionados pueden producir elevación de las enzimas hepáticas.^{45}

Su empleo indica por lo tanto la necesidad de realizar periódicamente PFH para su administración. Para el empleo del ddc se indica practicar también la determinación de amilasa cada dos o tres meses en pacientes estables.^{44}

Se conoce que pacientes con SIDA y tratamiento con zidovudina han presentado frecuentemente una elevada LDH. Experiencias de desarrollo de hepatitis aguda con elevación de ALT, AST y ALP se han asociado a la exposición de indinavir,⁽¹³⁾ y la presencia de un cuadro de pancreatitis puede deberse al tratamiento con ddI y stavudina.⁽⁴⁴⁾

La evidencia de progresión de la infección durante el tratamiento antiviral sugiere la acción de emplear combinaciones de los antivirales aumentando con ello la probabilidad de tener un mayor número de alteraciones enzimáticas. Para evitar tales resultados, el médico opta por aplicar la monoterapia con un solo medicamento, el ddI,⁽⁴⁵⁾ y de esta forma provocar un menor trastorno hepático. Por su parte la terapia antimicótica con el ketoconazol y fluconazol también causa la elevación de enzimas hepáticas.^(62, 63) La acción de isoniazida y rifampina en pacientes con SIDA y tuberculosis ha llevado a un incremento de transaminasas mayor de 200 UI/L y una colestasis definida como un nivel de ALP mayor a 250 UI/L.⁽¹³⁾ Un incremento en suero de transaminasas o ALP puede ocurrir en cerca del 50% de los pacientes tratados con fármacos, los tratamientos con antituberculosos resultan en altas anormalidades de enzimas hepáticas, la hepatotoxicidad de la isoniazida y rifampina en pacientes con SIDA y tuberculosis ha sido definida como AST y/o ALT mayor de 200 UI/L en 8 de 70 pacientes (11.4%).⁽¹³⁾

El ketoconazol puede ser responsable de una transitoria elevación de transaminasas (tres veces lo normal) lo cual se ha observado en el 21% de pacientes infectados.⁽⁶²⁾ El fluconazol oral usado para tratar varias infecciones fúngicas, en el 16% de 62 pacientes se notó la elevación de niveles de enzimas hepáticas. La adversa reacción a sulfonamida

en forma de aumento de transaminasas también ha sido reconocida frecuentemente en pacientes con SIDA.^{63}

El indinavir es un medicamento que forma parte del régimen complejo de multidrogas para el tratamiento del SIDA avanzado y se tiene reportado tres casos de hepatitis aguda seguida a su exposición, con las determinaciones de bilirrubina total, ALP, AST y ALT elevadas post tratamiento.^{64}

Otros medicamentos hepatotóxicos potenciales usados en pacientes con infección por VIH incluyen anticonvulsivantes y antieméticos. Sin mencionar que el alcohol puede afectar el grado de progresión de la enfermedad afectando al hígado.^{65}

Por otro lado en homosexuales y personas que usan drogas vía intravenosa el riesgo de adquirir hepatitis y VIH es muy alto, ya que ambos virus se transmiten por esa vía, la hepatitis viral se presenta con fiebre, hepatoesplenomegalia dolorosa, ictericia y PFH anormales.^{57}

Dentro de las variantes de la hepatitis infecciosa, se encuentra la hepatitis crónica activa cuyo progreso es hasta cirrosis. La hepatitis crónica activa no es un hallazgo frecuente en las biopsias de pacientes con SIDA, pero sí en los sujetos que tienen infección asintomática por VIH, en particular si son adictos a drogas vía parenteral.^{7, 55}

Entre otros agentes virales involucrados en la infección del hígado se menciona al CMV, herpes simplex y virus de Epstein-Barr. Estas infecciones son típicamente asociadas con una hepatitis aguda manifestada por anormalidad en las PFH, ocasionalmente con una marcada colestasis. El virus de Epstein-Barr podría jugar un papel en la hepatitis crónica.^{10}

TABLA L
TOXICIDAD ⁽⁴⁷⁾
POR MEDICAMENTOS

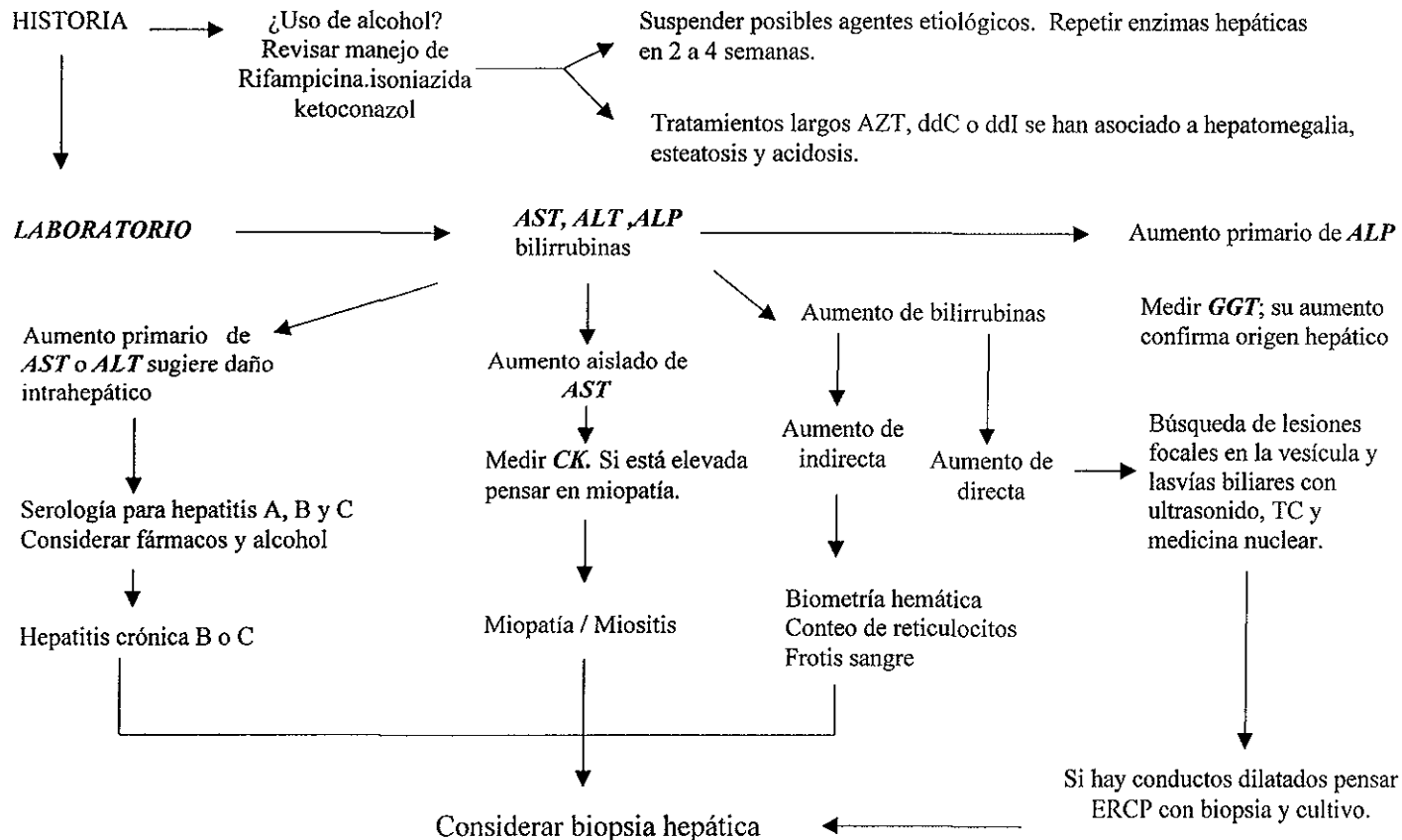
| Grupo | Medicamento | Organo Afectado | Alteración |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|---|
| Antimicóticos | Ketoconazol | Hígado | Elevación de ALT y AST de 2 hasta 5 veces por arriba de sus valores de referencia |
| | Itraconazol | | |
| | Fucitosina | | |
| Antimicóticos | Rifampicina | Hígado | Elevación de ALT y AST hasta 10 veces por arriba de sus valores de referencia |
| | Rifabutina | | |
| Antibióticos | Ciprofloxacina | Hígado | Elevación primordialmente de la AST |
| | Caritromicina | | |
| | Oxacilina | | |
| | Trimetropim-Sulfametazol | | |
| Antibióticos | Ofloxacina | Hígado | Elevación principalmente de la ALT |
| Antirretrovirales | Zidovudina (AZT) | Hígado | Hepatitis |
| | Acyclovir | Hígado | Elevación leve de ALT y AST |
| | Didanosina (ddl) | Páncreas | Pancreatitis Elevación de la Amilasa |
| | Zalcitabina (ddC) | Páncreas | Pancreatitis |

IV. Granulomas

Se ha asociado de forma significativa la presencia de granulomas hepáticos con la existencia de SIDA establecido. Estos hallazgos son razonables y reflejan el hecho de que estos pacientes presenten infecciones hepáticas oportunistas con mayor frecuencia, especialmente por micobacterias que, en el hígado van a favorecer la aparición de granulomas.^{7} La presencia de granulomas y diseminada MAI es sospechosa en cualquier paciente con SIDA que tenga una elevación de los niveles de ALP persistente por más de seis meses después del diagnóstico del síndrome.^{9} Contrario a esto existen otros estudios en donde no se encontró correlación entre los niveles de ALP con la presencia de granulomas en la biopsia hepática.^{66}

ESQUEMA 7 HEPATOMEGALIA - ELEVACIÓN ENZIMÁTICA HEPÁTICA EN PACIENTES CON SIDA ^{40}

Causas posibles: Hepatitis A, B o C, medicamentosa, , linfoma, , colangitis o estenosis papilar, colecistitis acalculosa, criptococosis, histoplasmosis, angiomatosis bacilar.



B) AFECCIÓN PULMONAR

La Pneumonía por *P. carinii* es la mayor complicación pulmonar de la infección por el VIH, ⁽⁶⁷⁾ se ha concluido que la actividad de la LDH en suero de pacientes infectados por el VIH es del 90% cuando presentan esta enfermedad⁽⁶⁷⁾ y que esta actividad en los primeros días de admisión para PCP predice mortalidad.⁽⁶⁸⁾

Desde 1988 se ha hablado de la utilidad de la LDH como marcador para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad por *P. carinii*,^(67, 69, 70, 71) estos niveles en pacientes con VIH y PCP han sido significativamente más elevados que en otros pacientes con distintos problemas pulmonares, ^(67, 69) se ha sugerido que un valor más grande de 450UI/L de LDH puede ser visto solamente con PCP.⁽⁷²⁾ La LDH del suero se ha encontrado elevada en pacientes con SIDA recibiendo tratamiento con zidovudina, sin que estos presentaran una infección oportunista, lo que indica que la LDH tiene una baja especificidad para indicar inminente PCP.⁽⁷³⁾

Existen diferentes infecciones oportunistas aparte de la PCP que causan la elevación de la LDH, como la toxoplasmosis e histoplasmosis. La toxoplasmosis es una enfermedad multisistémica con prominente afección pulmonar que también puede ocasionar raramente neumonía entre los pacientes con SIDA, su forma de presentación es similar a la de la neumocistosis, excepto en que los niveles de LDH suelen estar más altos.⁽⁵⁵⁾ Un estudio de ocho pacientes con cuadro de toxoplasmosis cerebral reportó valores de LDH con una media de 475 UI/L e intervalo de 341-1640 UI/L, mientras que 18 pacientes con PCP mostraron valores de LDH con una media de 950 UI/L y un rango de 573-2100.⁽⁷⁴⁾ Para este estudio el autor concluye que con una sola determinación de laboratorio donde se mida la concentración de LDH en suero, se podría distinguir una toxoplasmosis.⁽⁷⁴⁾

En el caso de la histoplasmosis y pacientes con SIDA se reporta un estudio de 18 sujetos en donde 14 presentaron niveles de LDH elevados (de 239 a 1600 UI/L).^{75} Otra experiencia con 30 pacientes encontró que la LDH promedio fué de 1375 UI/L en 26 pacientes.^{75} El estudio de cuatro personas con SIDA e *Histoplasma capsulatum* en sangre indicó que en estos casos hubo un incremento de LDH diez veces el nivel normal, teniendo como valor medio bajo 2137 UI/L y valor más alto de 4839 UI/L.^{76}

Debido entonces a que otras infecciones oportunistas causan la elevación de la LDH , la determinación de las isoenzimas se ha usado para establecer si el paciente tiene PCP. ^{77} En una investigación de 25 pacientes con infección sintomática por VIH se encontró que en pacientes de PCP hubo una leve elevación de isoenzimas I y II, y que en los pacientes con micobacteriosis atípica se notó una marcada elevación de isoenzimas IV y/o V, similarmente encontradas en casos de citomegalovirus. En esta investigación se concluye que las isoenzimas de la LDH son capaces de establecer el diagnóstico de una PCP .^{77} Otro estudio observó que en pacientes con SIDA y PCP el patrón de isoenzimas elevadas fue el de la isoenzima III.^{78} Contrariamente a lo expuesto se ha mencionado que la elevación de la LDH a expensas de las isoenzimas II y III es un fenómeno frecuente en pacientes VIH+ sin PCP y que esto podría reflejar enfermedad activa en el sistema linfático.^{79}

Por lo anterior podemos concluir que el papel de la LDH y sus isoenzimas en la PCP aún no ha sido completamente aclarado.

C) AFECCIÓN DEL TEJIDO MUSCULAR

Dos años después del inicio de la epidemia del SIDA se reconoció que algunos pacientes tenían un cuadro indistinguible clínicamente de la poliomiocitis : debilidad muscular progresiva, elevación de la CK y patrón miopático en el electromiograma. Sin embargo la experiencia posterior demostró que no todos tenían un patrón histológico típico con necrosis, regeneración e infiltrado inflamatorio, sino que podía ser mucho más variable.

A diferencia de la poliomiocitis clásica, en la miopatía del SIDA puede no haber auténtica necrosis de las fibras musculares y la inflamación puede ser escasa o ausente.

La miopatía del SIDA puede presentarse en cualquier momento de la enfermedad. Son características, la historia de mialgia sobre todo en las extremidades inferiores, aunque también puede afectar el cuello y los brazos. El cuadro suele evolucionar de forma lentamente progresiva, pudiendo estabilizarse o raras veces, retroceder de manera espontánea, la elevación de CK es constante y su patogenia no está clara. No ha sido posible aislar el virus de las fibras musculares, aunque si de las células del infiltrado inflamatorio mononuclear.⁽⁵⁵⁾

Por otra parte se ha relacionado la administración de AZT con el desarrollo de miopatía, preguntándose así como diferenciar esta miopatía de la producida por el VIH. Se tiene aceptado por un lado que no se pueden diferenciar ambas miopatías y por otro, que los pacientes con miopatía por AZT presentan una histología peculiar que se caracteriza por alteraciones únicas de las mitocondrias musculares.⁽⁸⁰⁾ Estas alteraciones se atribuyen a la acción de la zidovudina sobre la replicación del DNA mitocondrial, el cual se ha encontrado reducido en las biopsias musculares de los pacientes.⁽⁸¹⁾

En esta línea de trabajo se reporta que el 16% de un grupo de pacientes que habían recibido zidovudina durante más de 6 meses, presentaron elevaciones de la CK. Cuatro de cinco sujetos normalizaron la CK con la retirada de la zidovudina, estos pacientes habían tenido un punto máximo promedio de CK de 1546 UI/L, este estudio también observó que cuando a tres pacientes se les administró de nuevo zidovudina sufrieron elevación de CK.^{81}

Frente a esta corriente otros investigadores han defendido que esta miopatía y la causada por el VIH son indistinguibles, por lo que la miopatía por zidovudina no existe.^{82} Tal teoría se propone por el estudio realizado a 50 pacientes de los cuales 25 contaban con biopsia muscular, en esta experiencia no se logró distinguir entre los pacientes tratados con zidovudina y los que no se trataron con el fármaco, los investigadores argumentaron también que la elevación de la CK no es sinónimo de miopatía ya que los valores de esta enzima disminuyeron espontáneamente, a pesar de mantener el tratamiento con zidovudina, además de que el retiro de la zidovudina no produjo grandes cambios, pues de los 50 pacientes en 15 casos sólo se observó mejoría de la fuerza, en tres casos la mialgia disminuyó y en 8 casos tanto la clínica como la analítica se mantuvieron iguales.^{82}

En base a lo anterior la etiología de la miopatía en pacientes con SIDA es aún desconocida.

CAPÍTULO 2
MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes VIH+ y con SIDA de 18 a 69 años de edad, derechohabientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional que acudieron al Laboratorio Central de Análisis Clínicos en el período comprendido de 1997 a 1999.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA PACIENTES VIH+:

Adultos de 18 a 69 años que sean identificados como VIH+ con prueba de ELISA y Western Blott positivas y confirmado el diagnóstico a través del expediente clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA PACIENTES CON SIDA:

Adultos de 18 a 69 años con diagnóstico médico definitivo de SIDA según la clasificación del CDC publicada en 1993 en su expediente clínico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA PACIENTES VIH+:

Expedientes inexistentes, incompletos o ilegibles.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA PACIENTES CON SIDA:

Expedientes inexistentes, incompletos o ilegibles.

NOTA: Nos referimos a los pacientes VIH+ como aquellos que presentan el virus en la fase inicial de infección. Los pacientes que han progresado a un estado mas evolucionado de infección con síntomas y/o signos clínicos específicos, representan el grupo con SIDA.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Todos los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión (n=71).

VARIABLES DE ESTUDIO:

Las variables de interés en ambos grupos de estudio fueron la edad, sexo, ocupación, distribución demográfica, prácticas nocivas y forma de contagio de los pacientes.

2.1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE ESTUDIO

1.- Se revisaron los registros de la sección de Inmunología del Laboratorio Central de Análisis Clínicos correspondientes al período comprendido del día 19 de febrero de 1997 al 12 de febrero de 1999, para identificar a los pacientes con prueba de VIH positivo y diagnóstico de SIDA en sus registros de resultados.

2.- Se revisaron cada uno de los expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión.

3.- Se colectó la información referente a las variables de estudio en ambos grupos.

4.-Se recopilaron los valores correspondientes a siete determinaciones enzimáticas: ALT, AST, ALP, LDH, GGT, CK y AML que fueron tomados en la fecha en que se estableció el diagnóstico definitivo en ambos grupos de estudio.

5.- Los valores para cada enzima fueron obtenidos en autoanalizador Hitachi 717 y en el CK7 Delta cumpliendo con todos los lineamientos del control de calidad analítico, y con la metodología recomendada por el fabricante.

6.- No fueron requeridos recursos financieros ni cartas de consentimiento de los participantes.

CAPÍTULO 3
RESULTADOS

En el período de esta investigación, fueron listados 150 pacientes candidatos para el estudio, sin embargo solo se incluyeron únicamente aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, de esta forma, se obtuvo un total de 12 pacientes VIH+ y 38 pacientes con SIDA además de 21 pacientes que inicialmente eran VIH+ pero después evolucionaron a la enfermedad del SIDA, los datos y valores enzimáticos de estos últimos pacientes se incluyeron en ambos grupos de estudio.

3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

- El número de pacientes del sexo femenino fue de 15 y del sexo masculino fue de 77 lo que indica una relación aproximada de 1:5 distribuyéndose de la siguiente forma:

TABLA 1

SEXO

| Sexo | Grupo VIH+ | Grupo con SIDA |
|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| Masculino | 25 | 52 |
| Femenino | 8 | 7 |
| Total de Pacientes | 33 | 59 |

- El intervalo de edades fue de 18 a 69 años, con una media de 36 años

TABLA 2

EDAD

| Rango de Edad | Grupo VIH+ | Grupo con SIDA |
|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| 18-20 | 1 | 2 |
| 21-40 | 19 | 36 |
| 41-60 | 10 | 19 |
| 61-70 | 3 | 2 |
| Total de Pacientes | 33 | 59 |

- En cuanto a la ocupación laboral en ambos grupos de estudio se obtuvo:

TABLA 3

OCUPACIÓN LABORAL

| Ocupación | Grupo VIH+ | Grupo con SIDA |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Lic. Profesional | 6 | 15 |
| Carrera Técnica | 4 | 12 |
| Estudiante | 2 | 9 |
| Oficios | 16 | 18 |
| Hogar (amas de casa) | 5 | 5 |
| Total de Pacientes | 33 | 59 |

- La distribución demográfica de los sujetos de estudio se concentró en su mayor parte en el D.F y el resto en 15 estados de la República que incluyeron : Puebla, Morelos, Querétaro, Guanajuato, Tlaxcala, Michoacán, Oaxaca, San Luis Potosí, Zacatecas, Jalisco, Guerrero, Chiapas, Veracruz, Yucatán y Tampico.

TABLA 4
DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA.

| Región | Grupo VIH+ | Grupo con SIDA |
|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| Estados de la República | 15 | 24 |
| Distrito Federal | 18 | 35 |
| Total de Pacientes | 33 | 59 |

- Como prácticas nocivas para la salud se encontró el consumo de alcohol (mencionado por la mayoría como de tipo social), de tabaco y drogas.

TABLA 5
PRÁCTICAS NOCIVAS PARA LA SALUD

| CONSUMO | GRUPO VIH+ | GRUPO CON SIDA |
|----------------------|------------|----------------|
| Alcohol | 4 | 10 |
| Tabaco | 5 | 14 |
| Alcohol/Tabaco | 9 | 11 |
| Alcohol/Tabaco/Droga | 1 | 3 |
| Alcohol/Droga | – | 1 |
| Tabaco/Droga | 1 | – |
| Sin consumo | 13 | 20 |
| Total de Pacientes | 33 | 59 |

- Las formas de contagio en ambos grupos de pacientes fueron:

TABLA 6
FORMAS DE CONTAGIO

| Contagio por: | Grupo VIH+ | Grupo con SIDA |
|--|-------------------|-----------------------|
| Relación Homosexual | 6 | 19 |
| Relación Bisexual | 4 | 8 |
| Relación Heterosexual | 14 | 19 |
| Transfusión sanguínea por intervención quirúrgica | 3 | 3 |
| Transfusión sanguínea por Hemofilia | 4 | 4 |
| Riesgo Laboral | 2 | 4 |
| No precisada | — | 2 |
| Total de Pacientes | 33 | 59 |

Nota:

- Dentro del contagio laboral se tuvieron los casos de pacientes médicos (3), técnico laboratorista (1) y empleados de lavandería (2)
- Dentro del contagio vía heterosexual se contó a todas las mujeres, amas de casa, las cuales fueron infectadas por sus esposos.

3.2 TABLAS DE RESULTADOS ENZIMÁTICOS

- Las determinaciones enzimáticas en ambos grupos de estudio se distribuyeron de la siguiente forma:

TABLA 7
NÚMERO DE VALORES ENZIMÁTICOS ENCONTRADOS EN LA
POBLACIÓN ESTUDIADA

| PACIENTES | VIH+ | SIDA |
|--------------|--------------|--------------|
| ENZIMA | # DE VALORES | # DE VALORES |
| ALT | 32 | 59 |
| AST | 32 | 59 |
| ALP | 30 | 58 |
| LDH | 31 | 58 |
| γ -GT | 12 | 28 |
| CK | 11 | 33 |
| AML | 15 | 34 |

- Por grupo de estudio y considerando el valor obtenido dentro y fuera del intervalo de valores de referencia se presentaron los siguientes resultados:

TABLA 8
PACIENTES VIH+
VALORES ENZIMÁTICOS DENTRO Y FUERA DEL INTERVALO DE
REFERENCIA

| PACIENTES VIH + | | | | | |
|-----------------|--|------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ENZIMA | NUMERO DE VALORES DENTRO DEL INTERVALO | % DENTRO DEL INTERVALO | NUMERO DE VALORES FUERA DEL INTERVALO | % FUERA DEL INTERVALO | VALORES DE REFERENCIA |
| ALT | 25 | 78.12 | 7 | 21.87 | 0-40 U/L |
| AST | 21 | 65.62 | 11 | 34.37 | 10-40 U/L |
| ALP | 25 | 83.33 | 5 | 16.66 | 70-140 U/L |
| LDH | 20 | 64.51 | 11 | 34.48 | 230-460 U/L |
| GT | 8 | 66.66 | 4 | 33.33 | 7-50 U/L |
| CK | 9 | 81.81 | 2 | 18.18 | 0-195 U/L |
| AML | 12 | 80 | 3 | 20 | 0-220 U/L |
| | $\Sigma=120$ | | $\Sigma=43$ | | |

TABLA 9
PACIENTES CON SIDA
VALORES ENZIMÁTICOS DENTRO Y FUERA DEL INTERVALO DE
REFERENCIA

| PACIENTES SIDA | | | | | |
|----------------|--|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| ENZIMA | NUMERO DE VALORES DENTRO DEL INTERVALO | PORCENTAJE DENTRO DEL INTERVALO | NUMERO DE VALORES FUERA DEL INTERVALO | PORCENTAJE FUERA DEL INTERVALO | VALORES DE REFERENCIA |
| ALT | 42 | 71.18 | 17 | 28.81 | 0-40 U/L |
| AST | 36 | 61.0 | 23 | 38.98 | 10-40 U/L |
| ALP | 42 | 72.41 | 16 | 27.58 | 70-140 U/L |
| LDH | 41 | 70.68 | 17 | 29.31 | 230-460 U/L |
| GT | 10 | 35.71 | 18 | 64.28 | 7-50 U/L |
| CK | 27 | 81.81 | 6 | 18.18 | 0-195 U/L |
| AML | 30 | 88.23 | 4 | 11.76 | 0-220 U/L |
| | $\Sigma=228$ | | $\Sigma=101$ | | |

- El promedio de los valores enzimáticos obtenidos para cada enzima y en cada grupo de estudio fue:

TABLA 10
PROMEDIO DE LOS VALORES ENZIMÁTICOS

| ENZIMA | NUMERO DE VALORES | VIH+ ACTIVIDAD U/L | NUMERO DE VALORES | SIDA ACTIVIDAD U/L | VALORES DE REFERENCIA U/L |
|--------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|------------------------------|
| ALT | 32 | 40±8.32 | 59 | 46±9.28 | 0-40 |
| AST | 32 | 51±9.69 | 59 | 48±10.74 | 10-40 |
| ALP | 30 | 112±8.30 | 58 | 132±12.89 | 70-140 |
| LDH | 31 | 449±25.39 | 58 | 436±34.76 | 230-460 |
| GT | 12 | 67±25.82 | 28 | 151±47.76 | 7-50 |
| CK | 11 | 104±28.40 | 33 | 119±35.08 | 0-195 |
| AML | 15 | 161±24.31 | 34 | 146±25.88 | 0-220 |

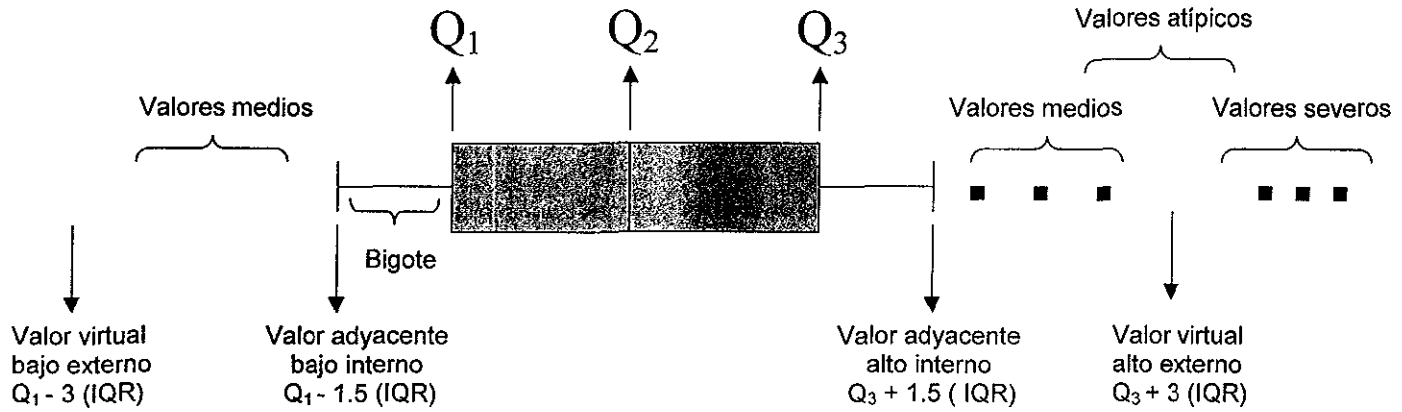
*PROMEDIO ± ERROR ESTANDAR

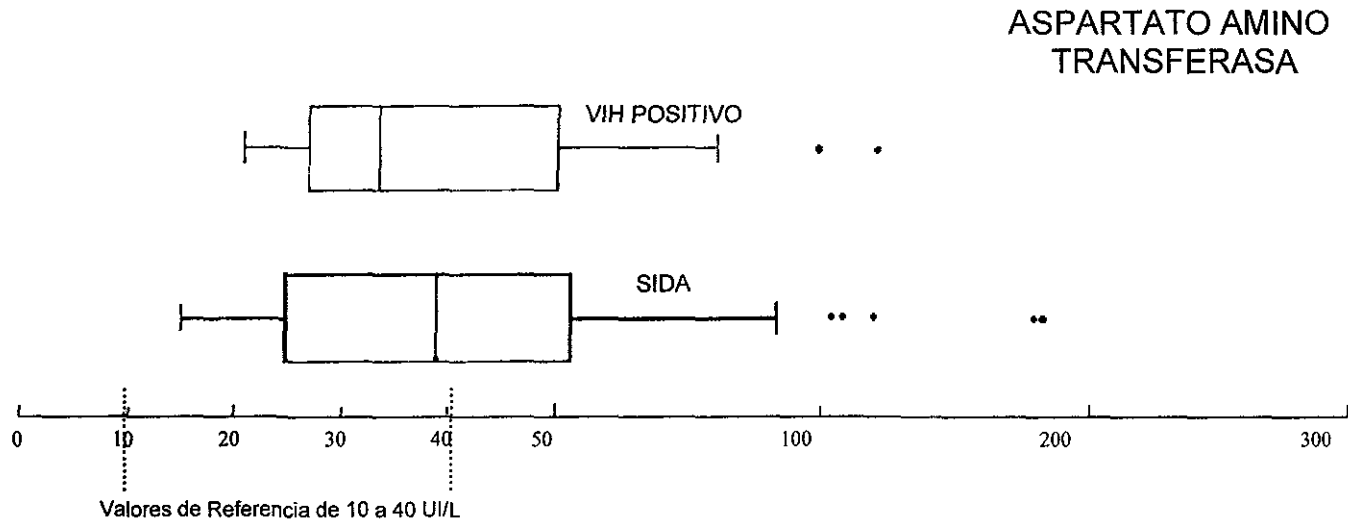
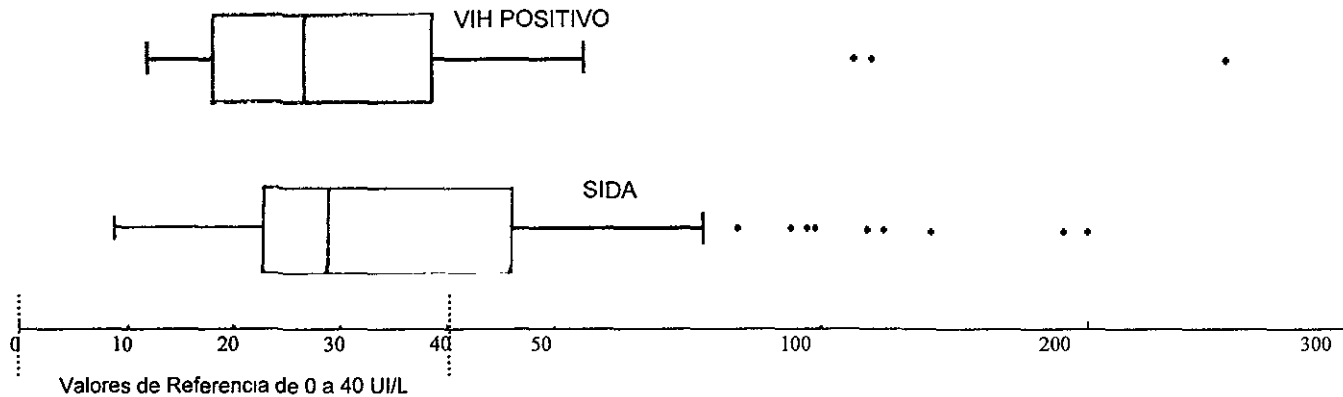
3.3 REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS VALORES ENZIMÁTICOS

Los valores enzimáticos obtenidos en cada grupo de estudio se representaron gráficamente con las gráficas de caja, éstas se utilizan con objeto de ilustrar ciertas ubicaciones en la distribución de datos. La caja se usa para mostrar la mitad central de los datos que están entre los dos cuartiles, su ancho no es importante y la ubicación del punto medio (Q_2) de la distribución se indica con una línea dentro de la caja, los bigotes son segmentos de recta que se usan para representar la otra mitad de los datos, un segmento de recta representa la cuarta parte de los datos que son más pequeños en valor que el primer cuartil (Q_1), y el segundo segmento de recta representa el cuarto de datos que es mayor en valor que el tercer cuartil (Q_3). El rango intercuartil (**IQR**) es una medida de dispersión y se refiere a la diferencia entre los cuartiles primero y tercero. ^{91, 92} Los puntos atípicos son aquellos valores que están fuera de los segmentos o bigotes ^{93} se localizan como valores medios o valores severos según su posición. ^{94}

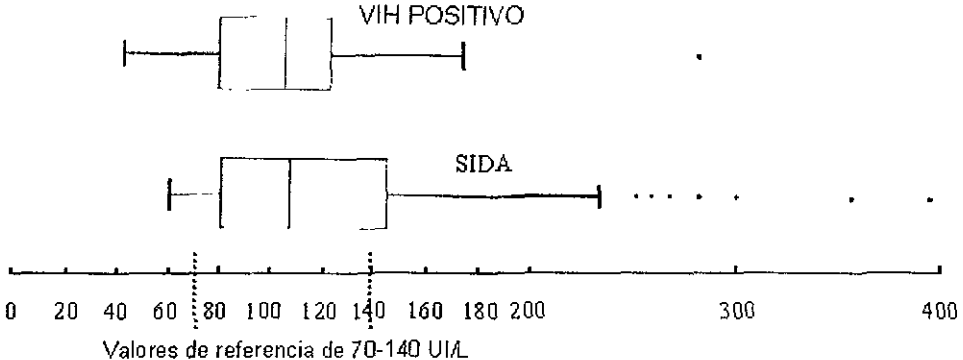
Si se emplean gráficas de caja simultáneamente para cada grupo de estudio se establece una comparación entre ambos permitiendo apreciar gráficamente la diferencia o similitud entre ambas medianas, y la distribución de los valores enzimáticos entre los pacientes VIH+ y con SIDA.

ESQUEMA 8 GRÁFICA DE CAJA (91, 92, 93, 94)

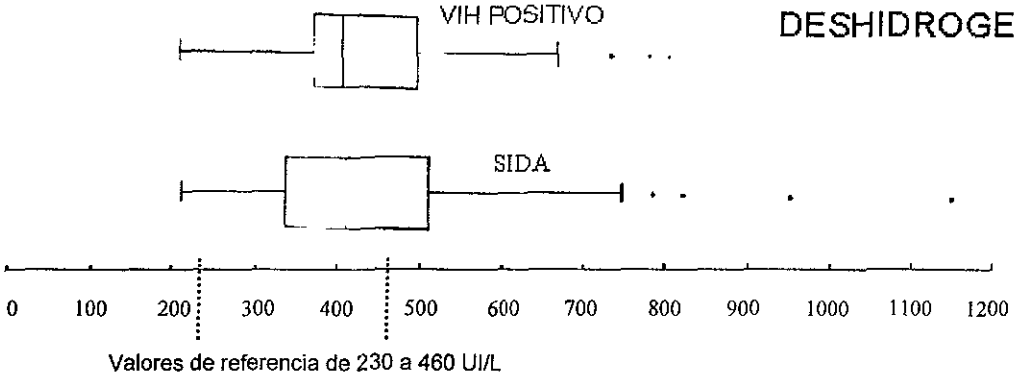




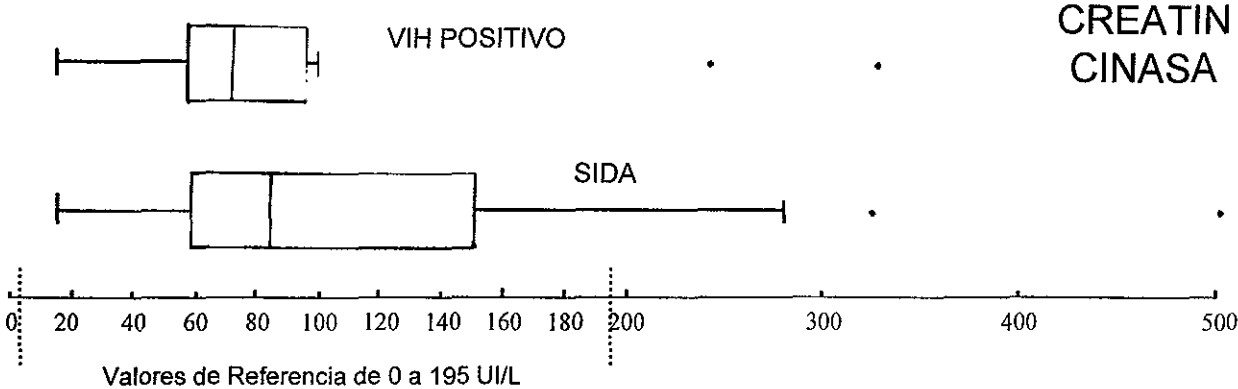
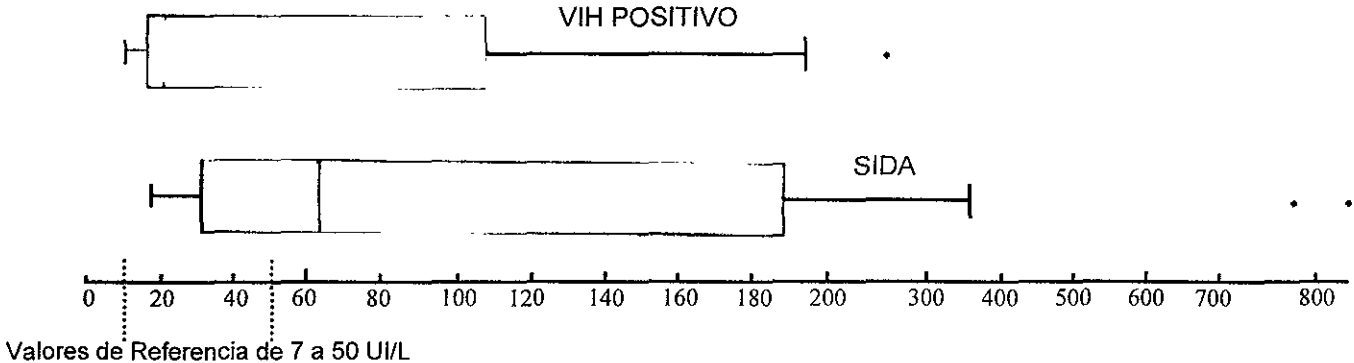
FOSFATASA
ALCALINA



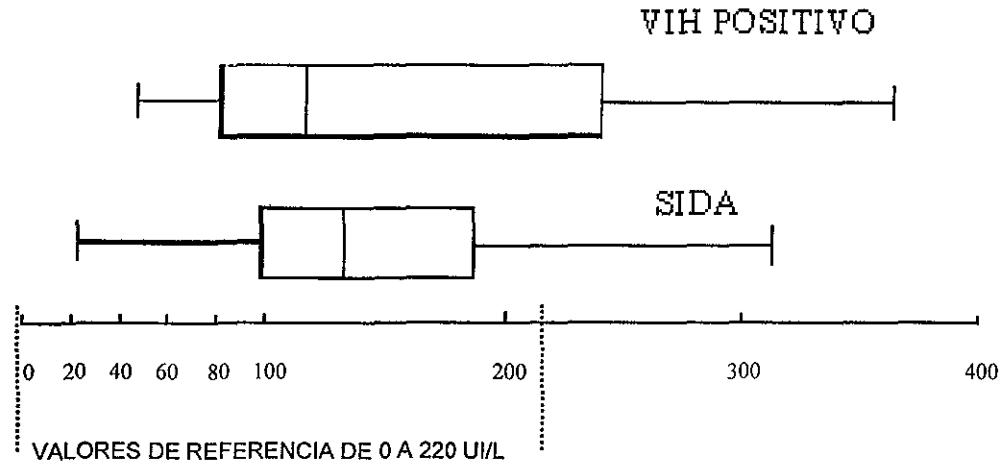
LACTATO
DESHIDROGENASA



GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA



AMILASA



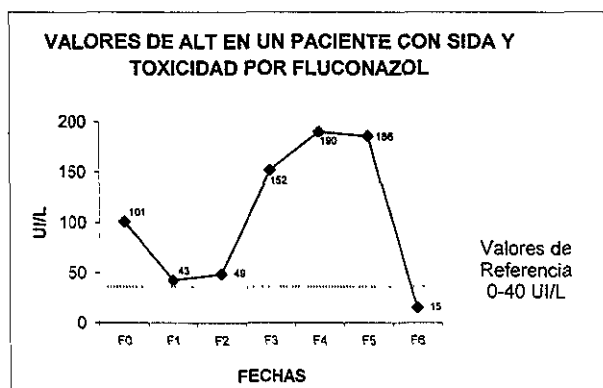
3.4 MONITOREO DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN VARIOS PACIENTES DE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

La aplicación de la evaluación enzimática por parte de los médicos, es importante para la atención de los pacientes, se seleccionaron 3 casos de pacientes VIH+ y 9 con SIDA como representativos de su utilidad.

CASO Nº 1

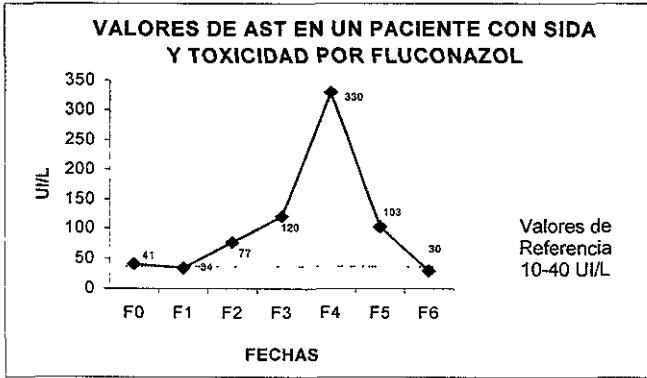
Paciente con SIDA y toxicidad por fluconazol.

GRÁFICA 1.1



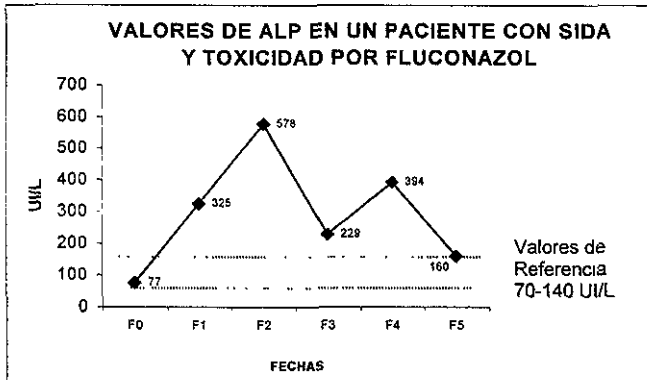
| Gráfica 1.1 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 10-04-97 | 21-04-97 | 29-05-97 | 28-08-97 | 20-10-97 | 24-10-97 | 05-01-98 |

GRÁFICA 1.2



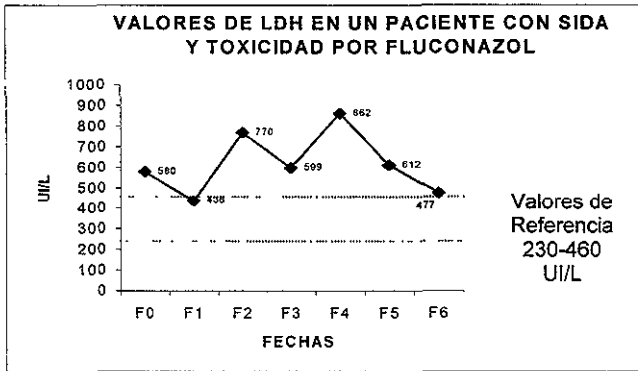
| Gráfica 1.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 10-04-97 | 21-04-97 | 29-05-97 | 28-08-97 | 20-10-97 | 24-10-97 | 05-01-98 |

GRÁFICA 1.3



| Gráfica 1.3 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 10-04-97 | 29-05-97 | 28-08-97 | 20-10-97 | 24-10-97 | 05-01-98 |

GRÁFICA 1.4

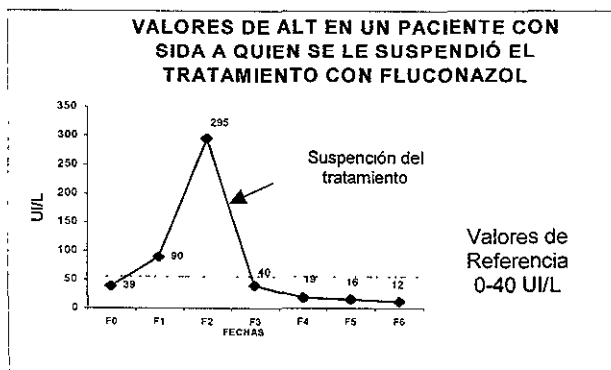


| Gráfica 1.4 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 10-04-97 | 14-04-97 | 29-05-97 | 28-08-97 | 20-10-97 | 24-10-97 | 05-01-98 |

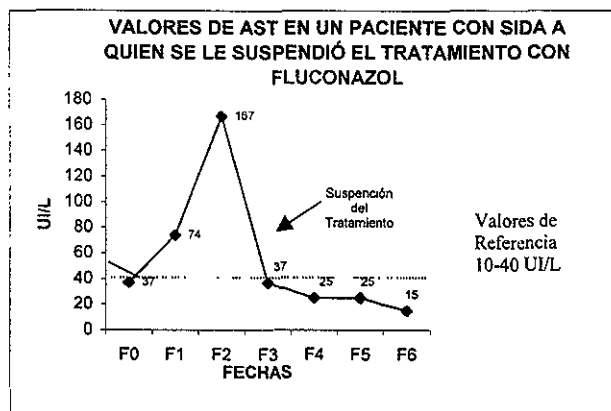
CASO N° 2

Paciente con SIDA que recibía tratamiento con fluconazol, el cual fue suspendido debido a la alteración de transaminasas.

GRÁFICA 2.1



GRÁFICA 2.2

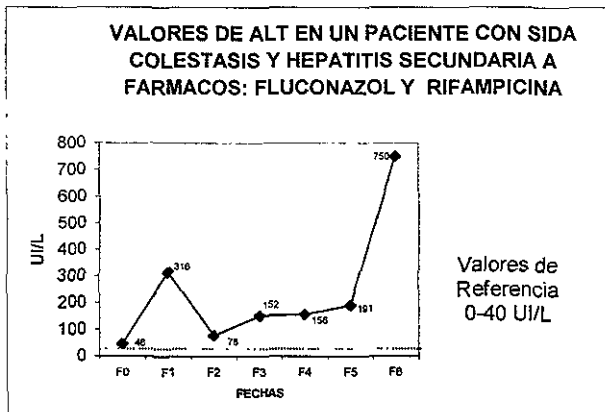


| Gráfica 2.1 y 2.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 10-10-97 | 27-11-97 | 15-01-98 | 02-06-98 | 11-09-98 | 19-11-98 | 18-02-99 |

CASO N° 3

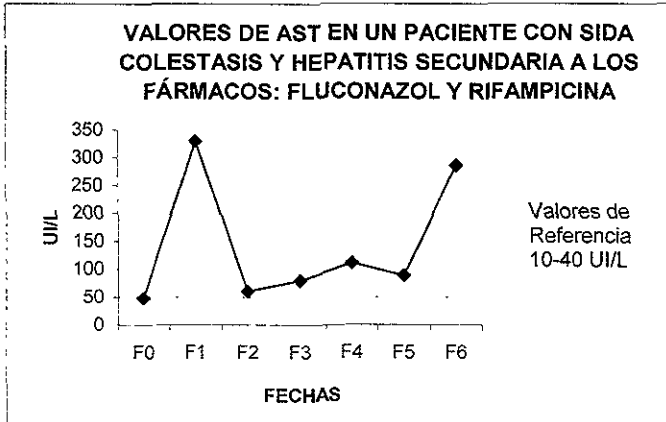
Paciente con SIDA, colestasis y hepatitis secundaria a fármacos: rifampicina y fluconazol.

GRÁFICA 3.1



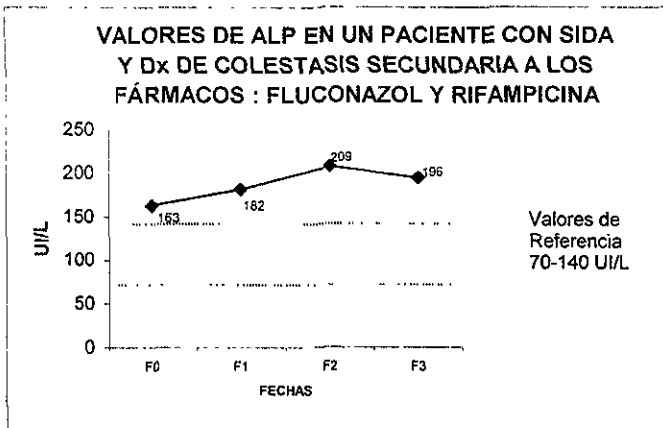
| Gráfica 3.1 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 22-08-97 | 22-11-97 | 05-12-97 | 27-02-98 | 23-04-98 | 08-06-98 | 06-08-98 |

GRÁFICA 3.2



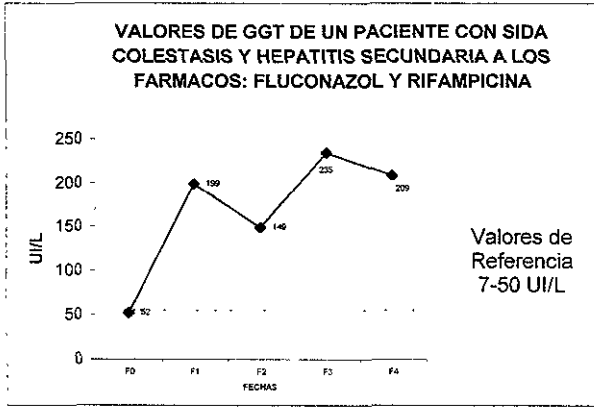
| | | | | | | | |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gráfica 3.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
| FECHA | 22-08-97 | 22-11-97 | 05-12-97 | 27-02-98 | 23-04-98 | 08-06-98 | 06-08-98 |

GRÁFICA 3.3



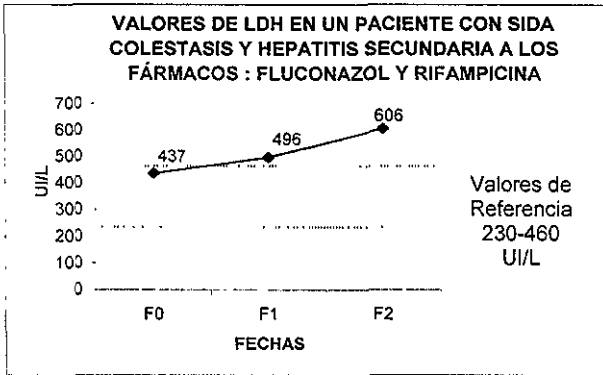
| | | | | |
|-------------|----------|----------|----------|----------|
| Gráfica 3.3 | F0 | F1 | F2 | F3 |
| FECHA | 22-08-97 | 05-12-97 | 27-02-98 | 06-08-98 |

GRÁFICA 3.4



| Gráfica 3.4 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 22-08-97 | 05-12-97 | 27-02-98 | 23-04-98 | 08-06-98 |

GRÁFICA 3.5

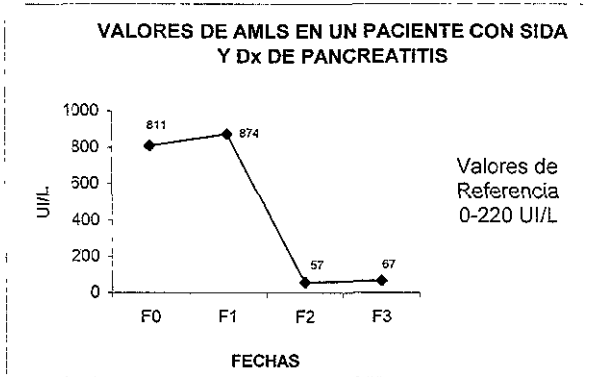


| Gráfica 3.5 | F0 | F1 | F2 |
|-------------|----------|----------|----------|
| FECHA | 22-08-97 | 06-08-98 | 22-11-97 |

CASO N° 4

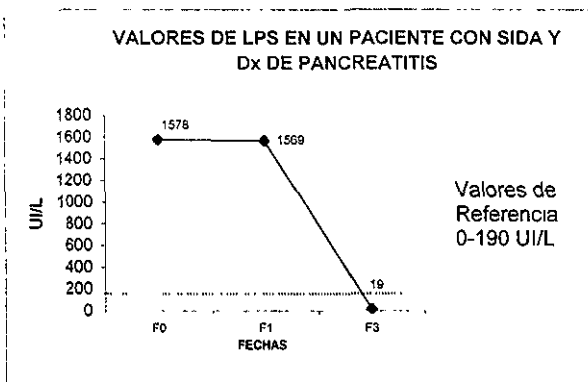
Paciente SIDA y Dx de pancreatitis.

GRÁFICA 4.1



| Gráfica 4.1 | F0 | F1 | F2 | F3 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 23-01-97 | 25-01-97 | 15-08-97 | 19-06-98 |

GRÁFICA 4.2

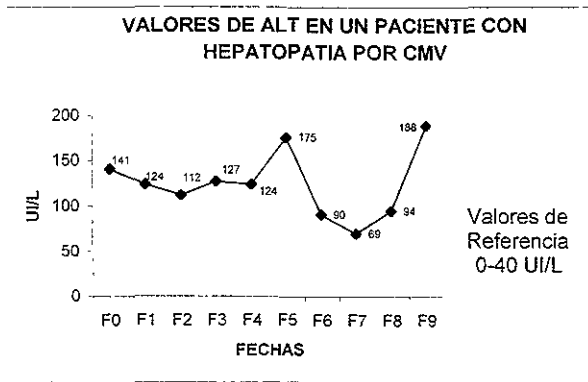


| Gráfica 4.2 | F0 | F1 | F2 |
|-------------|----------|----------|----------|
| FECHA | 23-01-97 | 25-01-97 | 19-06-98 |

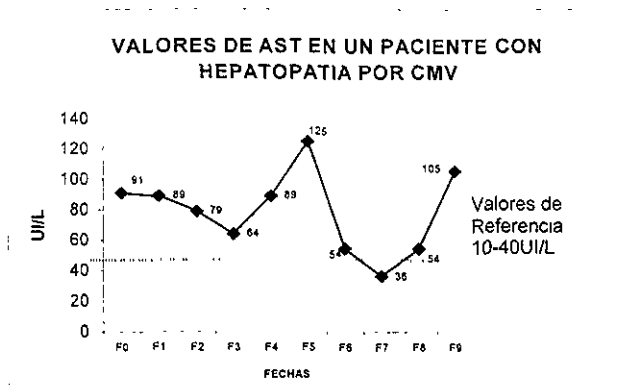
CASO N° 5

Paciente con hepatopatía por citomegalovirus.

GRÁFICA 5.1



GRÁFICA 5.2

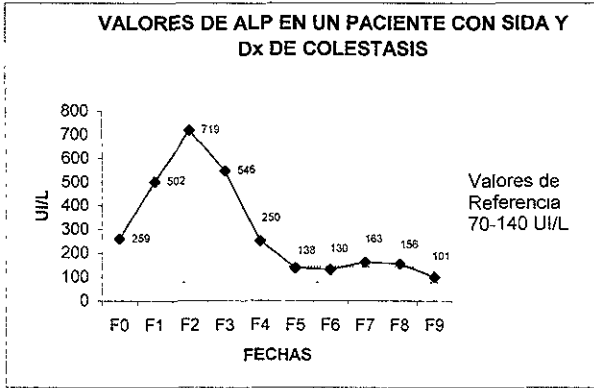


| Gráficas 5.1 y 5.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 | F9 |
|--------------------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 12-05-97 | 10-07-97 | 8-09-97 | 13-10-97 | 07-08-97 | 11-09-98 | 23-10-98 | 19-11-98 | 15-12-98 | 19-03-99 |

CASO N° 6

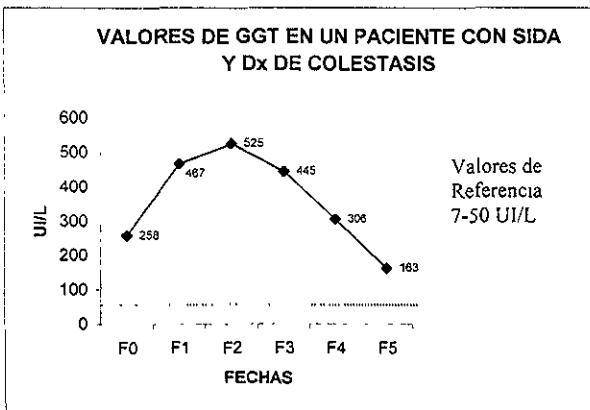
Paciente con SIDA y Dx de colestasis.

GRÁFICA 6.1



| Gráfica | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 | F9 |
|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|
| FECHA | 8-12-97 | 12-12-97 | 12-12-97 | 15-12-97 | 11-02-98 | 25-03-98 | 05-08-98 | 9-09-98 | 11-11-98 | 06-01-99 |

GRÁFICA 6.2

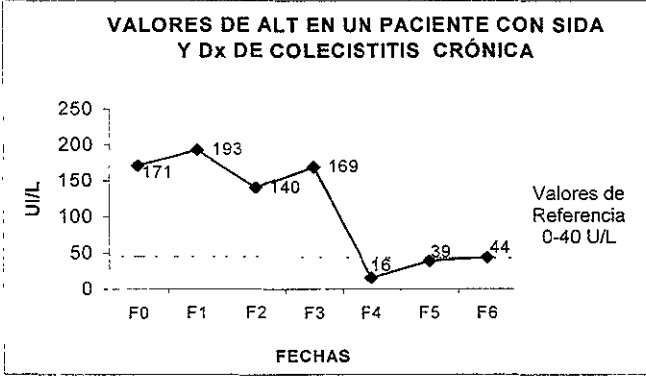


| Gráfica 6.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
|-------------|---------|---------|----------|----------|----------|---------|
| FECHA | 8-12-97 | 12-2-97 | 15-12-97 | 18-12-97 | 11-02-98 | 9-09-99 |

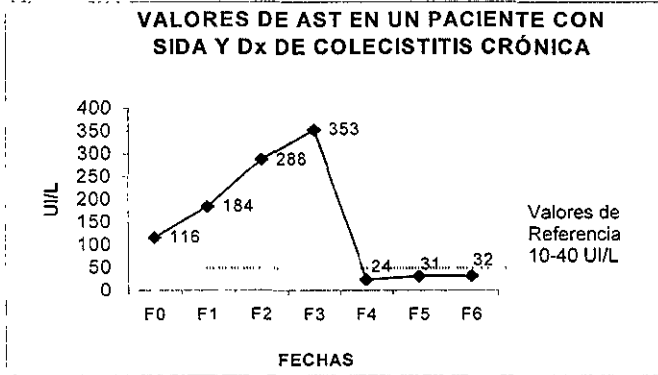
CASO N° 7

Paciente con SIDA, colecistitis crónica y posible PCP.

GRÁFICA 7.1

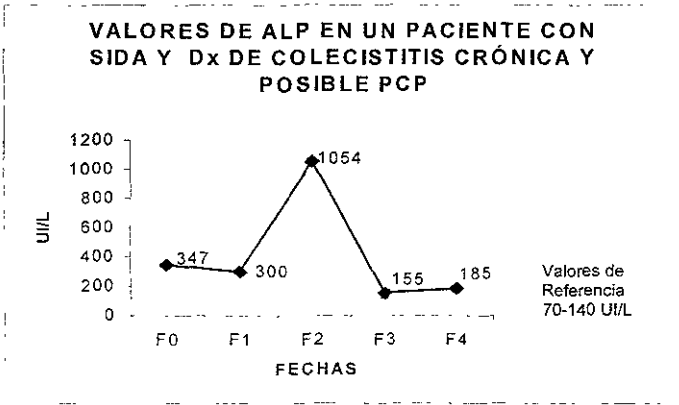


GRÁFICA 7.2



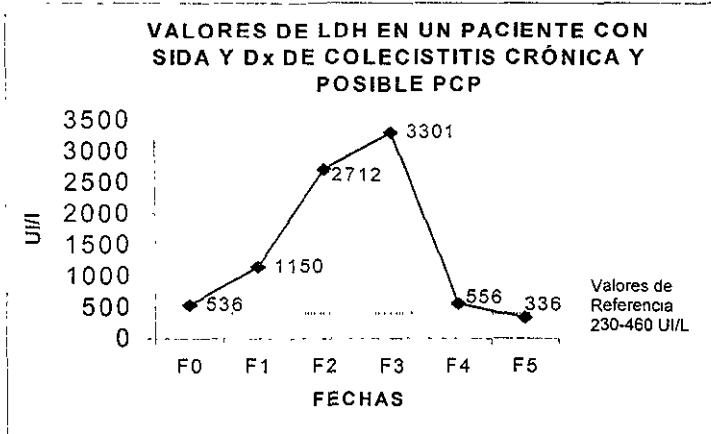
| Gráfica | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 7.1 y 7.2 | | | | | | | |
| FECHA | 23-09-96 | 31-10-96 | 21-11-96 | 13-12-96 | 17-07-97 | 21-07-98 | 12-01-99 |

GRÁFICA 7.3



| Gráfica 7.3 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 23-09-96 | 31-10-96 | 13-12-96 | 17-07-97 | 12-01-99 |

GRÁFICA 7.4

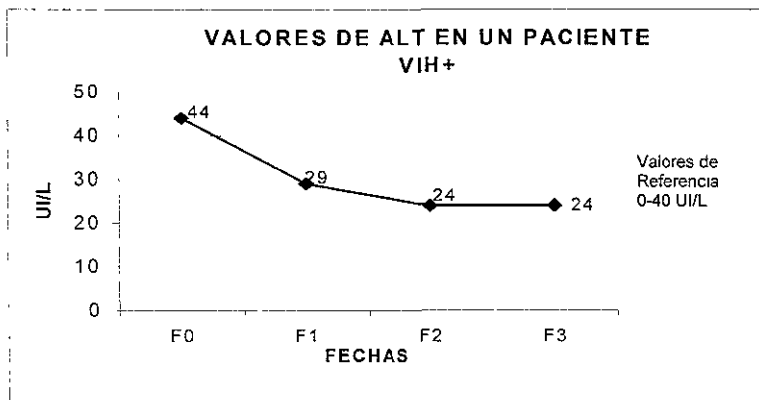


| Gráfica 7.4 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 23-09-96 | 31-10-96 | 21-11-96 | 13-12-96 | 21-07-98 | 12-01-99 |

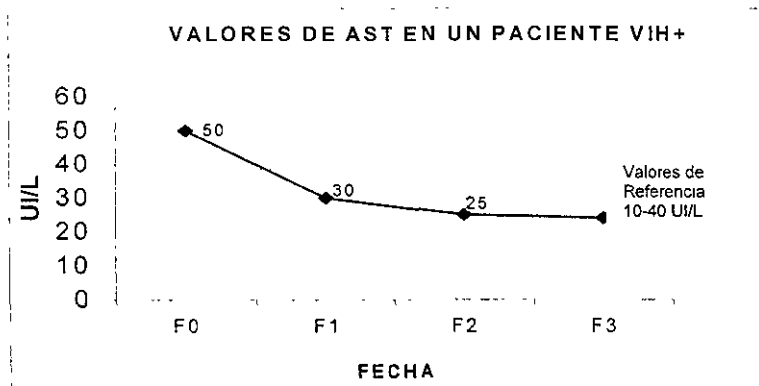
CASOS N° 8

Pacientes VIH+ con niveles enzimáticos dentro de los valores de referencia.

GRÁFICA 8.1

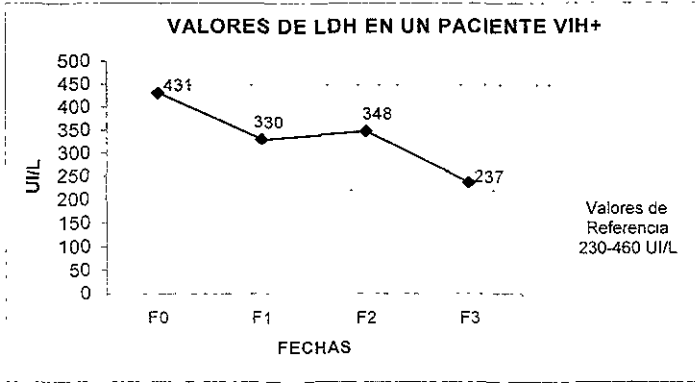


GRÁFICA 8.2



| Gráficas 8.1 y 8.2 | F0 | F1 | F2 | F3 |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 02-09-98 | 04-11-98 | 09-12-98 | 10-02-99 |

GRÁFICA 8.3

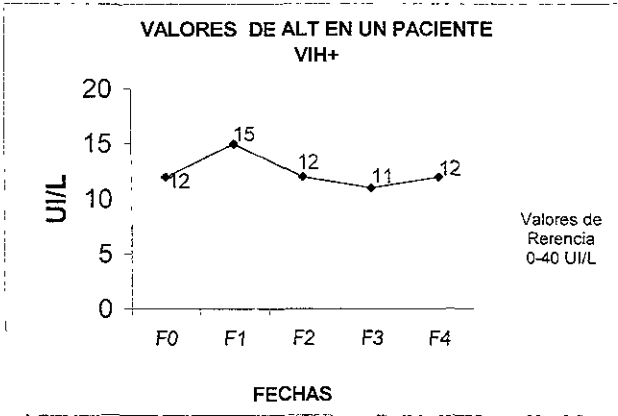


| Gráfica 8.3 | F0 | F1 | F2 | F3 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 02-09-98 | 04-11-98 | 09-12-98 | 10-02-99 |

CASO N° 9

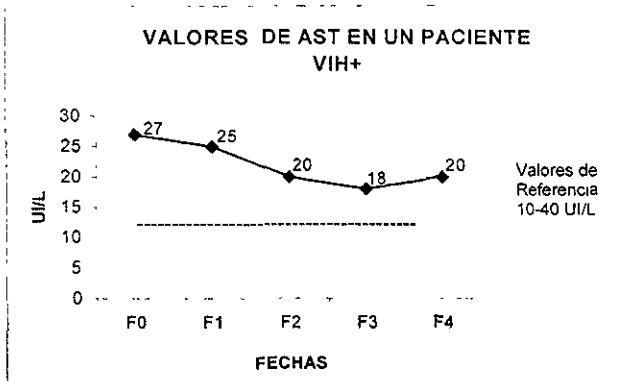
Pacientes VIH+ con niveles enzimáticos dentro de los valores de referencia.

GRÁFICA 9.1



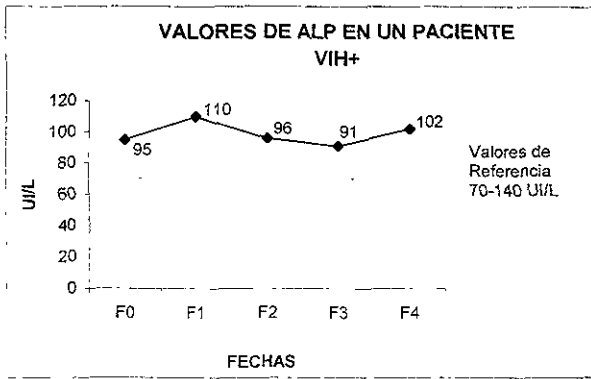
| | | | | | |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gráfica 9.1 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 |
| FECHA | 16-06-98 | 15-07-98 | 21-09-98 | 11-12-98 | 22-02-99 |

GRÁFICA 9.2



| | | | | | |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gráfica 9.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 |
| FECHA | 16-06-98 | 15-07-98 | 21-09-98 | 11-12-98 | 22-02-99 |

GRÁFICA 9.3

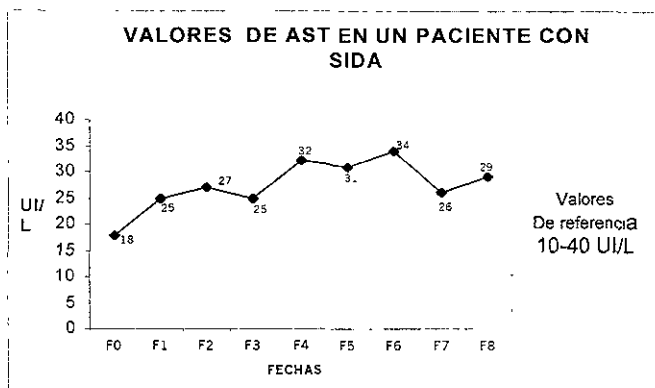


| Gráfica 9.3 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 16-06-98 | 15-07-98 | 21-09-98 | 11-12-98 | 22-02-99 |

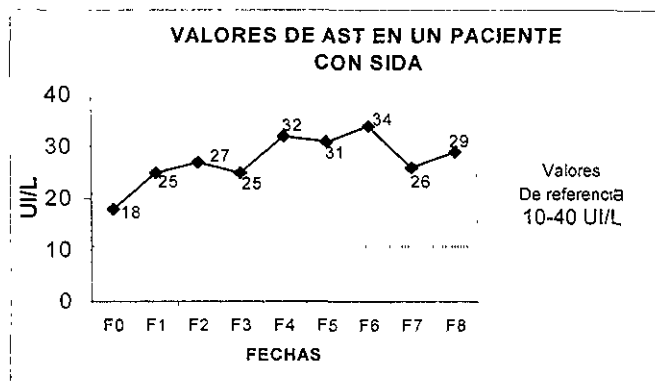
CASO Nº10

Paciente con SIDA y niveles enzimáticos dentro de los valores de referencia.

GRÁFICA 10.1



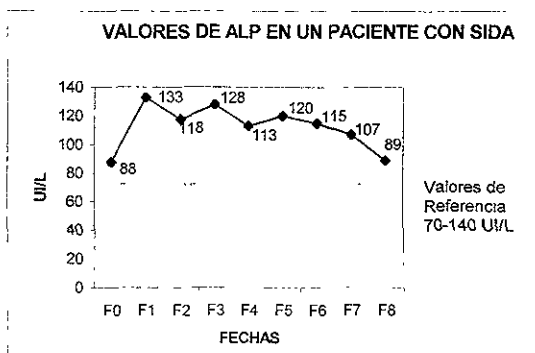
GRÁFICA 10.2



| Gráfica 10.1 y 10.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 26-06-96 | 08-07-96 | 27-09-96 | 19-06-97 | 23-09-97 | 24-11-97 | 26-03-98 | 04-11-98 | 09-03-99 |

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

GRÁFICA 10.3

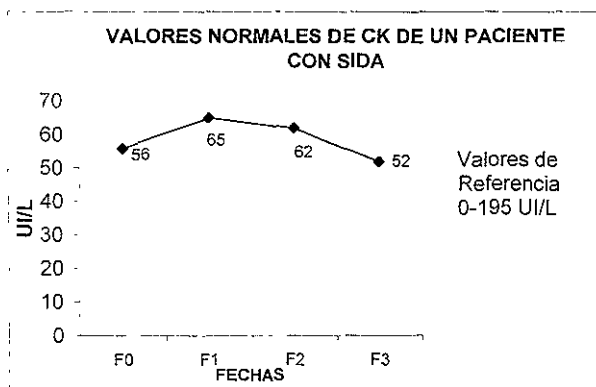


| | | | | | | | | | |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gráfica 10.3 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
| FECHA | 26-06-96 | 08-07-96 | 27-09-96 | 19-06-97 | 23-09-97 | 24-11-97 | 26-03-98 | 04-11-98 | 09-03-99 |

CASO Nº 11

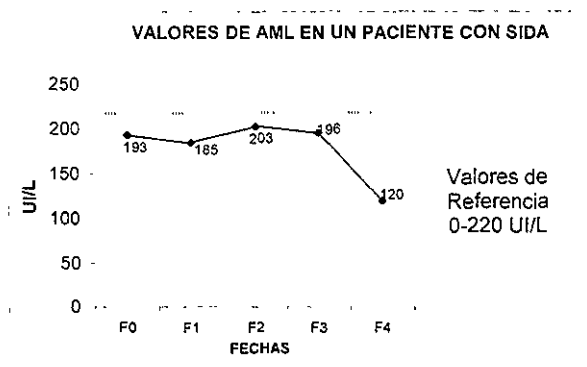
Paciente con SIDA y niveles enzimáticos dentro de los valores de referencia.

GRÁFICA 11.1



| Gráfica 11.1 | F0 | F1 | F2 | F3 |
|--------------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 09-09-98 | 29-10-98 | 25-11-98 | 05-01-99 |

GRÁFICA 11.2

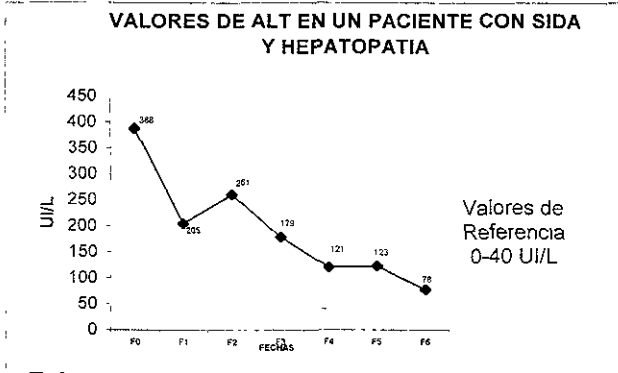


| Gráfica 11.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 01-06-98 | 09-09-98 | 29-10-98 | 25-11-98 | 05-01-99 | 09-09-98 |

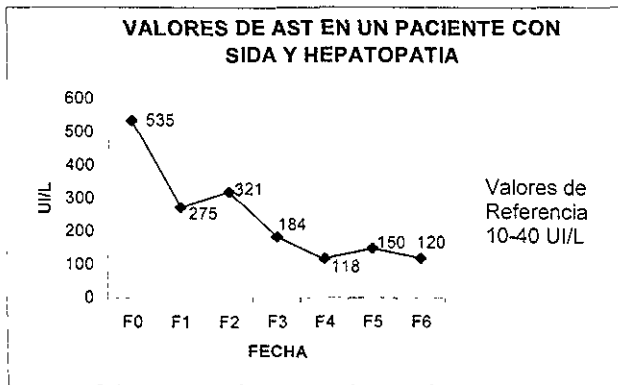
CASO N° 12

Paciente con SIDA y hepatopatía.

GRÁFICA 12.1

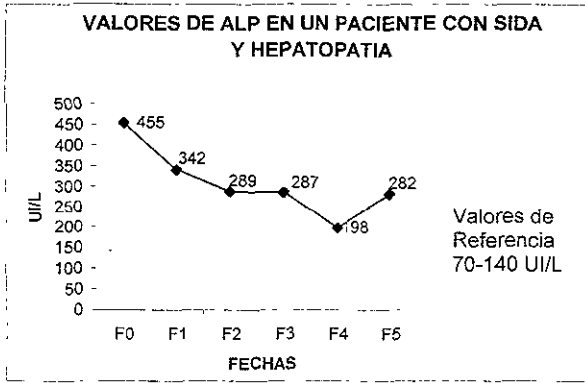


GRÁFICA 12.2



| Gráfica 12.1 y 12.2 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 28-07-98 | 04-08-98 | 11-08-98 | 17-08-98 | 18-08-98 | 22-09-98 | 16-02-99 |

GRÁFICA 12.3



| Gráfica 12.3 | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FECHA | 28-07-98 | 04-08-98 | 11-08-98 | 17-08-98 | 22-09-98 | 16-02-99 |

CAPÍTULO 4
ANÁLISIS DE RESULTADOS

La relación numérica entre sexos (tabla 1) para el grupo de pacientes seropositivos presentó un mayor número de hombres infectados con respecto al número de mujeres, lo mismo se observó para el grupo de pacientes con SIDA. Estos datos son similares a otros estudios reportados en nuestro país donde hasta la actualidad existe un predominio de pacientes del sexo masculino en relación al sexo femenino.^{6, 83} En estudios de la ONU se muestra que en casi todas las regiones del mundo, hay más hombres que mujeres infectados, ya que por su comportamiento influido a menudo por creencias culturales perniciosas relativas a la masculinidad hacen de ellos las principales víctimas de la epidemia.^{6} Sin embargo epidemiológicamente si bien la proporción de mujeres que se infectan sigue siendo menor que la de los hombres, ha aumentado en una velocidad preocupante en casi todo el mundo, siendo crítica en algunos países de África-Subsahariana donde incluso está sobrepasando a la de los hombres.^{6}

El intervalo de edad (tabla 2) en el cual los pacientes del grupo VIH+ se infectaron con mayor incidencia fue el de 21 a 40 años. Esto mismo se presentó en el grupo de pacientes con SIDA. Se ha mencionado en otro estudio^{83} similar al de esta investigación que el rango de edades de 23 a 63 años corresponde al de mayor actividad o promiscuidad sexual lo cual coincide con nuestras observaciones ya que la promiscuidad sexual en nuestro estudio se detectó igualmente en los jóvenes como personas de la tercera edad. El SIDA en nuestro país ha cobrado más de 20,000 muertes en los últimos siete años de las cuales la mitad corresponden al grupo de 25 a 44 años, el cual es muy cercano al intervalo de edad reportado en nuestra investigación. En general las edades mencionadas por éste y otros estudios abarcan a pacientes de mayor productividad económica según

expediente los cuales en estadios avanzados de la enfermedad quedan incapacitados para el trabajo. De este modo el SIDA representa en la actualidad la tercera causa de muerte en hombres de 25 a 44 años de edad, así como la sexta causa de defunción en las mujeres.⁽⁶⁾ En otros informes se calcula que en el año 2000 a nivel mundial se contagiaron 2.5 millones de hombres de entre 15 y 49 años de edad.⁽⁶⁾

La ocupación laboral (tabla 3) tanto del grupo VIH+ como con SIDA tuvo una amplia distribución, destacándose la categoría de empleados de oficios o afines, lo cual podría ser debido a la naturaleza laboral de los derecho habientes del I.M.S.S como también se ha observado en otros estudios.⁽⁸³⁾ Sin embargo en el grupo de pacientes con SIDA existió un mayor número de profesionales, técnicos y estudiantes que en el grupo de pacientes VIH+. La categoría de estudiantes presentó a su vez de acuerdo a sus expedientes los siguientes niveles educativos: secundaria (1), bachiller (2), preparatoria (2) y licenciatura (5). De los 10 estudiantes había 5 homosexuales, 3 hemofílicos, 1 heterosexual y un caso que no precisó su grupo de riesgo. Estos hechos resaltan la importancia de dar más difusión a esta enfermedad, de que tanto los jóvenes como sus padres estén bien informados y hablen abiertamente sobre la sexualidad responsable sea cual sea su inclinación sexual. Para el caso de los jóvenes hemofílicos tanto ellos como sus familiares deben conocer el riesgo de su situación con referencia al VIH y la precaución que se debe tener cuando estos sean transfundidos. Con respecto a los estudiantes de licenciatura incluyendo la de Medicina podemos decir que si bien dada las posibilidades de acceso a la información y consulta ésta no se reforzó con la prevención.

Por otra parte es importante notar en nuestro estudio la presencia tanto en el grupo de pacientes VIH+ como con SIDA de la categoría de amas de casa, (tabla 3) mujeres que fueron infectadas por sus esposos (nota de la tabla 6) los cuales mantenían relaciones múltiples. En particular las amas de casa también se han visto afectadas enormemente por la epidemia del SIDA. ⁽⁶⁾ La desigualdad de poder que tradicionalmente ha desfavorecido a las mujeres, junto con la dificultad de muchas de ellas de acceder al ingreso, la educación, la información o la atención adecuada de la salud, se combinan para formar un cuadro de escasa capacidad para hacer visible su situación y negociar sus derechos, tanto en la vida doméstica como en la vida social. En el esquema de las relaciones sexuales en nuestro país la mujer no cuenta con un instrumento de protección adecuado, tiene que negociar en el mejor de los casos con su compañero sexual el uso del condón masculino, pues aunque existe un preservativo femenino éste no está al alcance de la mayoría de las mujeres debido a su costo y poca disponibilidad. Por otro lado culturalmente la ideología tradicional de las relaciones de género dificulta una mejor posición de las mujeres para negociar prácticas de sexo más seguro con sus parejas. Esto sucede por ignorancia o aceptación de las múltiples parejas de sus compañeros (con frecuencia de ambos sexos), y por que la moral de género no permite a la mujer hablar abiertamente de sexo, sin ser juzgada por ello. ⁽¹⁰⁰⁾ A este respecto se considera que una mejor prevención requiere una mayor colaboración de los hombres, ⁽⁶⁾ pero es necesario comprender que el problema del SIDA es una responsabilidad individual que no puede depender en este caso de lo que mi pareja masculina piense, decida o haga dentro y fuera de la relación sino de lo que en términos de cuidar la vida propia implica, hecho que requiere de orientación e información para la mujer como un grupo vulnerable a contagiarse.

La distribución demográfica para el grupo de pacientes seropositivos presentó cifras cercanas en cuanto a pacientes que viven en el D.F y aquellos que provienen de diferentes estados del sureste de la república (tabla 4). Para el grupo de SIDA este presentó un mayor número de pacientes del D.F que de los estados ya mencionados. Esta captación de pacientes originarios en particular de la zona sureste del país se debe a que el Hospital de Especialidades atiende solo a esta región del país por lo que otros estados no son considerados. En este contexto el SIDA en México ha sido informado en todos los estados del país, siendo el de mayor incidencia Baja California y el de menor Colima⁽⁶⁾. De hecho se ha determinado que el D.F y Jalisco concentran el 55% del número total de casos de SIDA acumulados hasta finales de 1998. ⁽⁶⁾

En cuanto a las prácticas de consumo de alcohol, tabaco y drogas (tabla 5) el grupo de pacientes VIH+ presentó un menor número de personas afectadas que el grupo de pacientes con SIDA. Se ha demostrado que estas prácticas son de alto riesgo en los pacientes seropositivos y con SIDA por el deterioro que éstas pueden causar a su organismo (sin mencionar que tan solo el alcohol debilita y es linfocitotóxico).⁽⁶⁵⁾ Debido a esto, dentro del protocolo del manejo clínico del paciente infectado ⁽⁶⁵⁾ se indica que si el paciente presenta tales prácticas debe evitarlas en adelante.⁽⁴⁴⁾ El recabar este tipo de información sobre el paciente en el expediente es de suma importancia para el médico, sobre todo al momento de prescribir la terapia necesaria.

Los trabajadores de la salud constituyen otra población afectada por el riesgo de contagiarse por el VIH, reportándose el primer caso en 1983. ⁽⁸⁴⁾ En este estudio ambos grupos de pacientes presentaron casos que adquirieron el VIH durante la práctica laboral (tabla 6). El riesgo de contagio del VIH de manera ocupacional ha sido reportado como del 0 a 0.4%, dependiendo de si se trata de salpicadura a la piel con líquidos potencialmente contaminados o de pinchadura con aguja contaminada con sangre infectada. ⁽⁸⁶⁾ A este respecto se ha sugerido que el fenómeno de transmisión es dinámico y complejo, en el que se han implicado condiciones que favorecen o incrementan el riesgo como por ejemplo: tipo de exposición (percutánea, cutánea o contacto con mucosas), tipo de fluido involucrado (sangre, suero, orina), concentración del virus en el fluido, severidad de la exposición y factores físicos como humedad, pH y temperatura. ⁽⁸⁴⁾ Un estudio realizado en el período de 1986-1991 en este mismo Hospital se reportó 9 casos de contagio percutáneo, de los cuales el 55.5% eran médicos y el resto tenía otra profesión. ⁽⁸⁴⁾ En nuestro estudio seis pacientes, tres médicos, un Técnico Laboratorista y dos empleados de lavandería se infectaron al realizar su trabajo (ninguno de ellos tenía otro factor de riesgo). Todo esto indica que existe un riesgo potencial e importante de contagio del VIH para profesionales de la salud y empleados de otros sectores, entonces se debe conocer, mantener presente y cumplir de manera obligatoria con las precauciones universales indicadas en la Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la infección por el VIH, la cual hace mención de cómo emplear y conducirse con el equipo, material y ropa empleado cuando se tiene contacto con pacientes infectados, o líquidos de alto riesgo, reglas que deben estar adecuadamente implantadas en cualquier institución de salud. ⁽³⁸⁾

En cuanto a los valores enzimáticos en ambos grupos de estudio, la diferencia observada entre el número de ellos (tabla 7) se atribuye a que la realización del trabajo fue en un hospital de tercer nivel, esto es los pacientes con SIDA son canalizados a este tipo de hospitales después de ser detectados en otros niveles, de ahí que su número haya sido mayor. Con respecto a los niveles séricos enzimáticos dentro de los valores de referencia (tabla 8 y 9) se observó que éstos se presentaron en mayor número a los que no entran dentro del intervalo de referencia en ambos grupos de estudio. Solo la γ -GT fue la excepción en el grupo de pacientes con SIDA (tabla 9).

El valor promedio de actividad enzimática (tabla 10) en ambos grupos de estudio se obtuvo dentro del intervalo de referencia para la ALP, LDH, CK y AMLS. La actividad de ALT se encontró dentro de sus valores de referencia para el grupo de pacientes VIH+ y fuera de estos en 1.5 veces en el grupo con SIDA. Para la AST y γ -GT su actividad se ubicó fuera de sus respectivos límites de referencia en ambos grupos de estudio. En el grupo de pacientes seropositivos la AST en promedio se elevó 1.27 veces con poca diferencia del grupo con SIDA el cual en promedio se elevó 1.20 veces. En cambio la γ GT se elevó en promedio 1.34 veces en el grupo de pacientes seropositivos y 3.02 veces en el grupo de pacientes con SIDA con respecto a sus valores de referencia. Solo los casos de la ALT y γ -GT muestran un incremento progresivo de la actividad enzimática presente en el grupo con SIDA. El hecho de haber encontrado valores promedio de actividad enzimática dentro de sus valores de referencia tanto para el grupo de pacientes VIH+ y con SIDA, coincide con otros autores; Zaman⁽⁶⁷⁾ encontró que en el 7% de sus pacientes afectados por el VIH y con PCP la actividad de la enzima LDH estuvo dentro

de los valores de referencia mientras que en otro estudio^{69} se encontró que 5% de sus pacientes con SIDA y PCP tuvieron valores dentro de los de referencia para esta enzima. Por su parte Escamilla^{89} obtuvo con 54 pacientes con SIDA que 39 (72%) de estos presentaron una LDH normal y Chapa M.^{90} en su investigación acerca de las alteraciones hepáticas en 23 pacientes con SIDA observó que 7 de ellos tenían valores normales de ALT y 8 de ALP.

En comparación a lo mencionado, en nuestro estudio de 33 pacientes VIH+ y 59 con SIDA prácticamente el 70% de los valores enzimáticos reportados se encontró dentro de los límites de referencia. Este dato no coincide con lo supuesto al inicio del estudio ya que debido al grado de avance de la infección y daño en general, se esperaba encontrar que el grupo de pacientes con SIDA presentarían un mayor nivel de actividad enzimática obviamente fuera de los valores de referencia como había ya sido observado en otros estudios^{88} en donde los pacientes con SIDA registran un aumento de la actividad de enzimas relacionadas con la función hepática (ALT, AST, y LDH) en comparación con los pacientes seropositivos. Cabe mencionar que en dicho estudio^{88} si bien los pacientes seropositivos presentaron una actividad enzimática promedio menor a la de los pacientes con SIDA esta actividad se encontró dentro de los valores de referencia para las tres enzimas pero ligeramente más altas que los pacientes control o individuos sanos llegando a la conclusión que las enzimas estudiadas mostraron un incremento progresivo de su actividad con el progreso de la enfermedad (SIDA).

En nuestro estudio, solamente la actividad enzimática de ALT y γ GT se incrementó en el grupo de pacientes con SIDA. En los demás casos el grupo de pacientes con SIDA presentó una actividad promedio dentro de los valores de referencia en poco o más del valor presentado por el grupo de pacientes seropositivos que también se encontró dentro del intervalo de referencia. De esta forma la condición de ser paciente con SIDA no se asoció con un patrón promedio de valores incrementados de actividad enzimática con respecto al grupo de pacientes VIH+ para todas las enzimas estudiadas por lo que la hipótesis supuesta no se pudo demostrar con los datos manejados en este estudio.

La comparación visual de la actividad enzimática en cada grupo de estudio representado por las gráficas de caja permitió conocer la ubicación del valor de la mediana, el intervalo de valores enzimáticos donde se encuentra el 95% de los datos, el valor de la observación más alta y más baja y si la porción de datos están sesgados o bien se encuentran simétricamente distribuidos. Del análisis de éstas gráficas se destaca que los valores de las medianas son más cercanos entre los grupos de pacientes seropositivos y con SIDA para el caso de las enzimas ALP y LDH, en contraste el caso de la γ -GT presenta la diferencia más grande en valor de la mediana entre los grupos de estudio. En cuanto a un comportamiento simétrico ninguna gráfica presentó la línea de la mediana exactamente en medio de la caja ya que los bigotes para todos los casos estuvieron a distancias diferentes desde el correspondiente cuartil. Si por otro lado en la gráfica de caja el segmento o porción llamada bigote se alarga más hacia la derecha o izquierda esto indica que los datos están sesgados en esa dirección.^(95, 96) La tendencia del segmento de bigote alargado y extendido hacia la derecha en las gráficas de ALT, AST, ALP, LDH, γ -

GT y AML tanto en los pacientes VIH+ como con SIDA indica que estas gráficas presentan un sesgo hacia los valores altos como puede apreciarse si se observa la posición de las gráficas con respecto a los valores de referencia. Cabe destacar que para la CK el grupo de pacientes VIH+ presentó un sesgo hacia la derecha (valores bajos) y los pacientes con SIDA un sesgo hacia la derecha (valores altos).

Con respecto a la presencia de puntos atípicos que caen fuera de los segmentos llamados bigote y están a cierto número de IQR, ^{93, 94} estos se observaron para todas las enzimas en cada grupo de estudio a excepción de la enzima amilasa tanto en la gráfica de los pacientes VIH+ como con SIDA. Los datos atípicos se conocen como aquellos que están más separados del resto ^{96} la presencia de estos puntos usualmente indica problemas con los datos. ^{97} A este respecto se conoce que en un grupo extenso en valores, con distribución normal, se espera o anticipa observar que menos del 1% (0.7% en promedio) de los datos se clasifiquen como puntos atípicos de valores medios y solamente .0002% de los datos se clasifiquen como puntos atípicos de valores extremos. En muestras pequeñas con distribución normal la fracción de puntos atípicos es mayor. ^{96} Si los datos no están normalmente distribuidos (lo cual es muy frecuente en la mayoría de casos) se puede ver un gran número de valores atípicos especialmente si la distribución está sesgada hacia un extremo largo. ^{96, 98} Estas observaciones coinciden en nuestro estudio ya que se trabajó con datos que no estaban distribuidos normalmente y para el caso de la amilasa que no presentó datos atípicos esto se explica porque su conjunto de datos en el grupo de pacientes VIH+ y con SIDA presentó un mayor porcentaje de distribución normal.

Por otro lado se aplicó un test de normalidad para cada grupo de datos y se empleó la prueba de U de Mann-Whitney ($p=0.05$) para comparar los dos grupos de estudio. La prueba indicó que sólo en el caso de la enzima γ -GT existe una diferencia significativa entre la actividad enzimática del grupo de pacientes seropositivos y con SIDA. Esto se podría explicar por el hecho de que el número de observaciones en los pacientes seropositivos fue de 12 y la mayor parte de estos valores estuvieron dentro de los valores de referencia y en el grupo con SIDA el número de observaciones fue de 28 y la mayor parte de estos valores se encontraron fuera del intervalo de referencia, de ahí que el promedio de la actividad del grupo con SIDA sea más del doble que el presentado por los pacientes seropositivos. Por tanto, por un lado, la γ -GT presenta un número pequeño de observaciones y por otro los valores de estas observaciones se concentraron en los pacientes con SIDA en magnitudes muy altas, mientras que en los pacientes seropositivos se concentraron con magnitudes bajas; teniéndose así que cada grupo de observaciones queda en los extremos y por ende su comportamiento enzimático tiene una marcada diferencia que es reconocida al aplicar la prueba estadística. En cambio para los otros valores de enzimas en los grupos con SIDA, se obtuvo de manera global que estos valores se encontraron dentro del intervalo de referencia, al igual que los valores de los pacientes seropositivos, por lo que el promedio de actividad enzimática no presentó una marcada diferencia. Dadas estas observaciones se considera que en este estudio la forma de selección de los datos recopilados, y el tamaño de muestra manejado fueron dos factores que pudieron influir para no tener suficiente evidencia que nos permita afirmar de forma confiable que no existe diferencia entre la actividad enzimática de los pacientes estudiados. Para el caso particular de γ -GT, el resultado obtenido se ve influido por estos

mismos factores por lo que la diferencia de actividad podría no ser representativa. A este respecto cabe señalar que el tamaño de muestra para esta investigación no fue de número suficiente ya que en el hospital algunos expedientes no pudieron ser consultados ya que no se encontraron, estaban dados de baja o su información era incompleta.

Con referencia al seguimiento de valores enzimáticos séricos éste fue una herramienta necesaria e importante para los médicos, ya que durante la revisión de expedientes se destacó como el especialista se basa en los valores de distintas enzimas para detectar si la acción secundaria de un medicamento ha causado algún trastorno, como se observó en los casos N° 1,2 y 3 donde los pacientes presentaron toxicidad a los medicamentos fluconazol y rifampina. En referencia a estos casos, se conoce como la exposición a diferentes medicamentos con acción hepatotóxica contribuye a la anomalías enzimáticas reportadas en pacientes VIH+ y con SIDA.^(7, 57) La terapia antimicótica con fluconazol puede causar la elevación de enzimas hepáticas^{62, 63} tal y como se observó en las graficas de los casos referidos en este estudio. Por su parte la acción de la rifampina en pacientes con SIDA y tuberculosis puede llevar a un incremento de transaminasas mayor a 200 UI/L y colestasis definida como un nivel de ALP mayor a 250 UI/L,^{13} datos que coinciden con lo reportado en las gráficas 3.1, 3.2 y 3.3 de resultados con pacientes tratados. En este estudio la evaluación enzimática tanto del paciente VIH+ como con SIDA fue considerada como una evidencia importante para cambiar e incluso retirar determinado medicamento de la terapia del paciente, hecho que se representó en la gráfica 2.1 y 2.2. Se observa así que al depender el tratamiento aplicado, de la intolerancia del paciente al medicamento y del grado de toxicidad de este, la medida de la

concentración catalítica de las enzimas resulta para este fin ser una práctica de gran utilidad y aplicación sobre todo si se conoce que los sujetos con SIDA son un grupo con riesgo estadísticamente significativo para desarrollar hepatotoxicidad.⁽¹³⁾ Con respecto a este último punto se ha mencionado la necesidad del desarrollo de protocolos y guías clínicas en la eliminación de drogas hepatotóxicas.⁽¹³⁾ El monitoreo de enzimas es por ello necesario, no solo para implantar tales protocolos sino también para ser un medio de control tanto del pretratamiento en la profilaxis del paciente como del postratamiento de los mismos. Teniéndose así que a través de la observación de la actividad de las enzimas estudiadas la terapia se modica en beneficio del paciente.

Ademas de emplear el monitoreo enzimático como una guía para la aplicación adecuada de los medicamentos dentro de la terapia de los pacientes VIH+ y con SIDA se tiene otro aspecto interesante en la evaluación de enzimas: la vigilancia de su estado basal.

Tal vigilancia permite al médico indicar la posibilidad de que el paciente esté presentando un cuadro infeccioso o algún compromiso en un órgano o tejido cuando dicho estado basal enzimático se ve alterado por lo que el conocimiento de los valores enzimáticos puede proveer valiosa información que puede inferir o sugerir un diagnóstico.⁽¹⁷⁾ Ejemplo de esto se observó en los diagnósticos de pancreatitis (caso N° 4) hepatopatía por CMV (caso N°5), colestasis (caso N°6), y colecistitis (caso N°7), en cada uno se presentó la alteración de los valores de referencia de enzimas con significado clínico: transaminasas, fosfatasa alcalina, amilasa y gamaglutamiltransferasa, la medida de la actividad de estas enzimas tiene una implicación importante ya que su alteración se

encuentra asociada con el trastorno o la enfermedad mencionada, asociación que en un momento dado es determinante de la salud del paciente.

Así como los valores enzimáticos pueden ser asociados a la presencia clínica de algún desorden también pueden indicar la ausencia de éste, al percatarse que dichos valores se mantienen dentro de su intervalo de referencia. Tal experiencia se presentó en los pacientes VIH+ casos número 9 y 10 en los pacientes con SIDA casos número 11 y 12.

Los resultados obtenidos tienen especial atención debido a que siendo pacientes en estos estados se esperaría la alteración enzimática, sin embargo existe evidencia documentada, ^{67, 69, 90} de que en ambos tipos de pacientes la actividad enzimática puede llegar a presentar dentro de sus valores de referencia.

Otra forma de aplicación que se ha dado a la observación periódica de enzimas alteradas se encontró en el caso número 12 con diagnóstico de hepatitis crónica asociada al virus B y al alcohol, además de una colangitis por *crystosporidium* (gráficas 12.1 a 12.5) el cual fue sometido a una biopsia hepática. La posibilidad de realizar biopsia hepática en el manejo médico del paciente con SIDA radica en gran parte del incremento de la enzimas y de hecho puede ser practicada en cualquier paciente con SIDA, con una inexplicable fiebre, hepatomegalia y PFH anormales.^{7, 10, 11} La realización de una biopsia hepática tras los síntomas mencionados ha sido planteada por varios estudios, ^{7, 8, 12, 66} e incluso se ha hablado del papel de ésta en el conocimiento del estado del hígado de un paciente con SIDA.^{9, 87} La biopsia hepática ha aportado información diagnóstica en un elevado porcentaje de casos con infección por el VIH, siempre y cuando su indicación tenga una

base clínico biológica. Otros autores ^(8, 52) incluyen que la elevación de la ALP puede ser un parámetro que sugiere la toma de biopsia, por su asociación con la infección por MAI, un oportunista común. De esta manera el empleo de la biopsia hepática ha permitido establecer un diagnóstico histológico preciso (fundamentalmente granulomas y hepatitis crónica activa) que permite al paciente diagnosticado beneficiarse de un tratamiento más adecuado al conocer la etiología causante.⁽⁷⁾ A pesar de estudios como éste aún no se tiene bien definido el rendimiento de la biopsia hepática, pero sigue siendo un hecho relevante que su aplicación se relacione significativamente con la alteración de enzimas hepáticas.⁽⁷⁾

Ante lo expuesto y en base al análisis de las gráficas presentadas sobre la aplicación de la evaluación enzimática se tiene que por medio de la observación de niveles séricos de enzimas con significado clínico durante el curso de una afección causada por fármacos o microorganismos se puede: ayudar al diagnóstico, conocer la progresión clínica del trastorno o enfermedad, considerar cambio en la terapia médica, sugerir una posible intervención de biopsia y estimarse la recuperación del paciente, entre muchas otras aplicaciones para las enzimas.

CAPÍTULO 5
CONCLUSIONES

Este primer estudio sobre la respuesta enzimática entre pacientes VIH+ y con SIDA nos abre mas posibilidades a la hipótesis planteada, ya que los resultados obtenidos no son concluyentes debido a que tanto el tamaño de muestra, selección y manejo de datos son posibles factores que influyeron en los resultados. Así mismo, ésta investigación nos permite recomendar la observación periódica de los niveles enzimáticos como una herramienta útil en la atención y control de estos pacientes ya que la estimación de enzimas con significado clínico nos aporta los siguientes usos potenciales: 1) alerta la presencia clínica de algún desorden o hace sospechar su ausencia, 2) guía en el diagnóstico médico, 3) monitorea el progreso de una enfermedad o infección y 4) proporciona evidencia de la tolerancia o toxicidad de un medicamento para el paciente, información que se toma en cuenta para cambiar o retirar tal medicamento de su tratamiento.

Este trabajo nos lleva también a reafirmar la importancia de proyectar y difundir con mayor fuerza programas con ejes temáticos de educación, prevención y comunicación sobre el VIH/SIDA. Ya que en el desarrollo de este estudio se identificaron prioridades ubicadas en la falta de una cultura de aceptación de existencia del problema del SIDA, la falta de protección a la salud por el fracaso preventivo de los casos estudiados y la falta de consideración de la mujer como un sector también en riesgo. Dichos programas deben de buscar que la población realmente asimile el conocimiento, la conciencia y el compromiso de la magnitud de esta epidemia, deben con mas énfasis promocionar entre los jóvenes una educación apropiada para la prevención que incluya la educación sexual; y deben orientar con una amplia cobertura a las mujeres que en su rol de amas de casa son un grupo muy vulnerable que se creyó que estaba fuera de peligro y en este trabajo se

manifiesta como dicha población recibió el contagio por sus esposos. Convertir la protección de las mujeres en una prioridad, a través de medidas que fortalezcan su capacidad para tomar decisiones personales y participar libremente en la vida social y familiar es el objetivo a seguir si se quiere que el número de mujeres afectadas no siga aumentando. Y ésta como las otras tareas mencionadas requieren de una participación en conjunto.

La infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana y su consecuencia final, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), son eventos sobre los cuales no podemos estar ajenos, ni condicionarlo a un grupo determinado de personas. Hay que prepararnos y preparar individuos para vivir en los tiempos del SIDA, pero enfrentando el problema no temiéndole y negándolo. Tenemos la responsabilidad de protegernos y proteger mirando ésta enfermedad a través de una perspectiva mas abierta en cuanto a reconocer que en la medida en que conozcamos y entendamos que es el VIH, cuáles son sus mecanismos de acción y vías de contagio, estaremos en mejores condiciones para controlarlo, sin olvidar poner en práctica las formas de prevención indicadas lo cual traerá más confianza y tranquilidad a nuestras vidas y éstas no terminarán en una pérdida irreparable.

El tema del SIDA debe ser tocado en todas las puertas de la sociedad, en todas las naciones de este mundo y aún faltan muchas puertas que tocar, y aún existen puertas que no quieren ser abiertas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bishop M.L. Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations. Ed. Lippincott Company. USA 1992.pág.216.
- 2.- Fuentes A. Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Ed. Reverte. México 1998.pág 44-47, 456-57
- 3.- Anderson C.S. Química Clínica. Ed.Interamericana-McGraw-Hill. México 1993.pág.243-272.
- 4.- Pelczar. Microbiología. Ed. MacGrawHill.México. 1982.pág130.
- 5.- Rodes J. Manual de las Enfermedades del Hígado y vías biliares. Ed. Científica. Barcelona 1982.pág.45-46.
- 6.- Magis RC. La situación del SIDA en México a finales de 1998. SIDA ETS 1998;4:143-155.pág.143-155.
- 7.- Bertrán X. Alteraciones hepáticas en los pacientes con infección aislada por el virus de la inmunodeficiencia humana y con SIDA. Ed. Med Clin Barc 1992;99:168-171.
- 8.- Capell S.M Clinical Utility of liver biopsy with serum antibodies to the Human Immunodeficiency Virus. The American Journal of Medicine 1990;88:123-130.
- 9.- Kahn SA. Hepatic disorders en the Acquired Immunodeficiency Syndrome : a clinical and pathological study. Am J Gastroenterology 1986;81:1145-1148.
- 10.- Lebovics E. The liver in the Acquired Immunodeficiency Syndrome: a clinical and histologic study. Hepatology 1985;5:293-298.
- 11.- Lebovics E. The hepatobiliary manifestations of Human Immunodeficiency virus infection. Am J Gastroenterology 1988;83:1-7.
- 12.- Schneiderman JD. Hepatic disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Hepatology 1987;7:925-930.
- 13.- Ozick LA. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city AIDS patients. Am J Gastroenterology 1995;90:1978-1980.
- 14.- Peña Díaz A. Bioquímica. Ed. Limusa. México. 1982 pág. 175-176.
- 15.- Brown S.S. Chemical Diagnosis Disease. Ed. Biomedical Press. USA 1980.pág.375-380.

- 16.- De Roldan R.B. Bios Vida .Ed. Herrera. México. 1984 pág. 250-53.
- 17.- W.Martin D. Bioquímica de Harper. Ed. El Manual Moderno. México.1982 pág.52-64.
- 18.- Moran Horton. Bioquímica. Ed. Reverte. México.pág. 78.
- 19.- Stryer Lubert. Bioquímica. Ed. Prentice Hall. México. 1995. Pág. 183-184.
- 20.- Orten N. Bioquímica Humana. Ed. Panamericana. Argentina. 1984. pág.74.
- 21.- Díaz Portillo J. Aspectos Básicos de Bioquímica Clínica. Ed. Díaz de Santos. España 1997. Pág.98-103.
- 22.- Bauer D.J. Clinical Laboratory Methods. Ed. Mosby Company. USA. 1982.pág.572.
- 23.- Kaplan AL. Clinical Chemistry.Theory, analysis, annd correlation. Ed. Mosby Company. USA.1984 pág. 950.
- 24.- Kaplan AL. Clinical Chemistry. Interpretation and Techniques. Ed. WilliamsWilkins. USA 1995.pág.283-84
- 25.- Kening A.J. Mammalian Ectoenzymes Ed. Elsevier. New York. 1987.pág 126-2
- 26.- Ganong F.W. Fisiología Médica. Ed. El Manual Moderno. Méx.1992.pág.431-452.
- 27.- Burtiz and Ashwood. Textbook of Clinical Chemistry. Ed. Saunders Company. Philadelphia 1994.pág 781-87.
- 28.- Ruiz Arguelles. Fundamentos de Hematología. Ed. Panamericana. Méx. 1998. pág.385-86.
- 29.- Saunders. Manual of Clinical Laboratory. Science, USA 1998.pág.78, 91-93.
- 30.- Shuey FD. Lipase in serum. Clin Chem 1993;39(5):746-756.
- 31.- Boer D. Clinical Chemistry an Overview. Ed. Plenum Press. USA 1988. pág.377-388.
- 32.- Coddley L.E. Diagnóstico Enzimológico. Ed. Panamericana. Buenos Aires 1972. pág.9, 10, 22, 300.

- 33.-Wong CC. The clinical Chemistry Laboratory and Acute Pancreatitis. Clin Chem 1993;39(2):234-243.
- 34.-Sacher R.A. Interpretación Clínica de las pruebas de Laboratorio. Ed. Jims. Barcelona.1991.pág.427
- 35.- Abbas K.A. Inmunología Celular y Molecular. Ed. Interamericana-McGraw-Hill Barcelona 1995.pág.472-480.
- 36.- Sande AM. The Medical Management of AIDS. Ed W:B Saunders. USA 1990. pág.152-153.
- 37.- Brostoff J. Inmunología Clínica. Ed. Mosby/Doyma. Madrid 1994.pág.24-25.
- 38.- Diario Oficial (17 de enero de 1997). Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.pág.37-49.
- 39.- Grimes D. Enfermedades Infecciosas. Ed. Mosby/Doyma. Barcelona 1995.pág.155-157.
- 40.-Tortora J.Microbiology an introduction. Ed. Publishing Company.USA.1995.pág480.
- 41.- Roitt M.I. Inmunología. Ed. Masson-Salvat. Barcelona 1993.pág.18.6-18.7
- 42.- Roitt W.W. Microbiología Médica. Ed Mosby/Doyma. Barcelona 1995.pág.24.14-24.15.
- 43.- Murray R.P. Microbiología Médica.Ed. Harcourt Brace.España.1997.pág.686-91
- 44.- Gilbert ND. Guide to HIV/AIDS Therapy. USA 1993.pág.8, 11, 33-34.
- 45.- Guía para la atención médica de Pacientes con infección por VIH/SIDA en Consulta Externa y Hospitales. SSA México 1996.pág.16-25.
- 46.-MMWR 1992;41(RR-17): pág.2-9.
- 47.- Luna Germán. SIDA Diagnóstico y Tratamiento. Ed. Galo. México. 1995. pág.94-106.
- 48.- Ramos Alamillo. SIDA ETS.1996;95:94-97
- 49.- Stites PD. Inmunología básica y clínica. Ed. El Manual Moderno 8ª. México. 1996.

- 50.- Devita. SIDA Etiología, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención. Ed. Salvat.Barcelona 1990. pág.123-129.
- 51.- Gatell AJ. Guía Práctica del SIDA. Ed. Científicas y Técnicas. Barcelona 1992.pág.11-13, 80-87.
- 52.- Queiroz W. Liver disorders in pediatric AIDS. Int Conf AIDS 1992;8(2):B204
- 53.- Cello P.J. Acquired Immunodeficiency Syndrome Colangiopathy : Spectrum of Disease. The American Journal of Medicine. 1989;86:539-546.
- 54.-Viteri LA. Bile Duct Abnormalities in the acquired Immunodeficiency Syndrome. Gastroenterology 1987;92:2014-2018.
- 55.- Sanchez RC. Casos Clínicos (SIDA). Ed. Masson-Salvat, Barcelona 1994.pág.11-13, 28-31, 79, 91, 133, 188-190.
- 56.- Bonacini M. Hepatobiliar Complications in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. The American Journal of Medicine 1992;92:404-411.
- 57.- Dworkin M.B. The liver in Acquired Immune deficiency Syndrome : Emphasis on patients with intravenous drug abuse. Am J Gastroenterology 1987;82:231-235.
- 58.- Glasgow BJ. Clinical an Pathologic findings of the liver in the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Am J Clin Pathol 1985;83:582-588.
- 59.- Nakanuma Y. Pathologic features of liver in Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Liver 1986;61:158-166.
- 60.- Perkocha AL. Clinical and Pathological.features an bacillary peliosis hepatitis in association with AIDS. N.Eng. J Med.1990:323:1581-1586.
- 61.- Robles Romo Martha. Infección de H. capsulatum en pacientes con SIDA, aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. 1992.pág.9.
- 62.- Devars . Alterations hepatic in the AIDS. Estudy 20 cases. Press Med 1985;14:1177-1180.
- 63.- Gordin MF. Adverse reactions to trimetropim-sulfamethoxazol in patients with Acquired Syndrome. Ann Intern Med 1984;100:495-499.

- 64.- Margolis MD. Severe hepatitis en three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997;349:924-925.
- 65.- Lake BG. Alcohol and HIV disease progression in intravenous drug addicts. *Int Conf AIDS* 1989;5:812.
- 66.- Gordon SC. The spectrum of liver disease in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *J Hepatol* 1986;2:475-484.
- 67.- Zaman MK. Serum lactate dehydrogenase levels and pneumocystis carinii pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:796-800.
- 68.- Lipman ML. Serum lactic dehydrogenase predicts mortality in patients with AIDS and Pneumocystis pneumonia. *Western Journal of Medicine* 1988;149(4):486-487.
- 69.- Garay MD. Pronostic Indicators in the initial presentation of Pneumocystis carinii Pheumonia. *CHEST* 1989;95:769-772.
- 70.- Kawaga FT. Serum lactate dehydrogenase activity in patients with AIDS and Pneumonitis carinii pneumonia. *CHEST* 1988;94:1031-1033.
- 71.- Silverman BA. Serum lactate dehydrogenase levels in adults and children with Acquired Immuno Deficiency Syndrome lymphoproliferation and disease activity. (AIDS) and AIDS related complex: possible indicator of B cell. *Am J Med* 1985;78:728-736.
- 72.- Smith RL. Elevated dehydrogenase values in patients with Pneumocystis carinii pneumonia. *CHEST* 1988;93:987-992.
- 73.- Thomas S. Elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) in non-hospitalizaed AIDS patients. *Int Conf AIDS* 1989;5:377.
- 74.-Vanhems P. High level of serum LDH in disseminated toxoplasmosis. *Int Conf AIDS* 1992;8(2):B132.
- 75.- Salzman HS. Histoplasmosis in patients at risk for the Acquired Immunodeficiency Syndrome in a nonedemic setting. *CHEST* 1988;93:916-921.
- 76.- Casanova C.L. Histoplasma Capsulatum in the peripheral blood of patients with AIDS. Report of 4 cases with an increase of lactate. *Rev.Invest.Clin* 1993;45:67-70.
- 77.- Focken K.U: Differentiation of reasons of LDH elevation by determination of isoenzymes in children with AIDS. *Int Conf AIDS*. 1992;8(2):B205.

- 78.-Tanaka A. Levels of serum lactate dehydrogenase and its isozymes with relation to clinical features of pneumocystis carinii in acquired immunodeficiency syndrome patients. Japanese J Clin Hematol 1993;34(3):294-300.
- 79.- Regeniter A. Elevation of lactate dehydrogenase in asymptomatic AIDS patients. Int Conf AIDS 1989;5:239.
- 80.- Chalmers C.A. Prognosis in AZT Myopathy. Neurology 1991;41:1181-1184.
- 81.- MacDonell BK. Miopathy with Human Immunodeficiency virus tipe 1. Ann Intern Med 1990;113:492-494.
- 82.- Citak A.K. Miopathies associated with Human Immunodeficiency virus and Zidovudine: Can effects be distinguished?. Neurology 1993;43:971-976.
- 83.- Ocaña G. El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Hospital de Especialidades del CMN IMSS 1986-1988.
- 84.- Mino León Dolores. Estudio retrospectivo de pacientes con SIDA, en el Hospital de especialidades CMN siglo XXI. 1986.
- 85.- Volkow F.A. Análisis del Período de latencia condicional y Cuadro clínico de Pacientes con Infección por VIH-1 asociado en Transfusión sanguínea.
- 86.- Diario Oficial (16 de enero de 1997),pág.70-71.
- 87.- Orestein MS. Granulomatous involvement of the liver in patients with AIDS. Gut 1985;26:1220-1225
- 88.- Huang MC. Enzyme abnormalities with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Chem 1988;34:2574-2575.
- 89.- Escamilla Ruiz Alpha. Experiencia clínica en pacientes con infección por VIH y SIDA 1991.
- 90.- Martín Chapa María Isabel. Alteraciones Hepáticas en Pacientes del Hospital General de México con SIDA. 1987.
- 91.- Dawson B. Bioestadística Médica. Ed. El Manual Moderno. México. 1997. pág.34-35
- 92.- Johnson Robert. Estadística elemental. Ed. International Thomson . México. 1999. pág.72-76.

- 93.- Cao Abad R. Estadística Básica Aplicada. Ed. Torcelo. Santiago 1998. pág.44-47.
- 94.- Hamilton C. Lawrence. Modern Data Analysis. A first course in Applied Statistic. Ed. Brooks Cole Publishing Company. USA 1990. pág 116-121.
- 95.- Chase Warren. Statistics General. Ed. John Wiley & Sons Inc. USA 1997. pág 102-104.
- 96.- Siegel F.A Statistics and Data Analysis an Introduction. Ed. John Wiley & Sons Inc. USA 1996. pág.86-95.
- 98.- Devore Jay. Statistics. Ed. West Publishing Company. USA.1986.pág.94-98.
- 97.- Wagner Susan. Introduction Statistics. Ed. Harper Perennical.USA.1992.pág.74-76.
- 98.- Devore Jay. Statistic. Ed. West Publishing Company. USA 1986. Pág 92-95.
- 99.- De Buitrago J.M. Tecnología y Métodos del laboratorio Clínico. Ed. Salvat. México. 1990. Pág. 193-204.
- 100.- Murrillo Alberto D. SIDA HOY 2000. Publicación de Amigos contra el SIDA, A.C. México 2000. Pág.52-53.

ANEXOS

ANEXO 1 CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA⁽⁹⁹⁾

En los métodos cinéticos de medida de velocidad de reacción, se mide la variación de la absorbancia en la unidad de tiempo.

La actividad enzimática se obtiene a partir de la fórmula:

$$\text{ACTIVIDAD (U/L)} = \frac{\Delta A / \text{min}}{E \times L} \times \frac{VT}{VM} \times 1000$$

Donde:

U/L= Cantidad de enzima que cataliza la reacción de 1 μmol de sustrato por minuto

ΔA = Delta de absorbancia en la unidad de tiempo

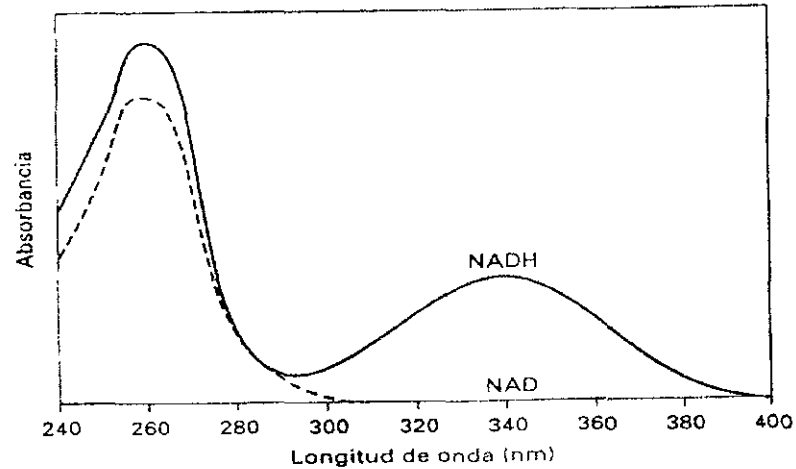
E= Coeficiente de absorción molar

L= Longitud de paso de la celda

VT= Volumen total de la mezcla de reacción

VM = Volumen de la muestra

1000= Conversión de mmol a μmol



. Espectros de absorción de NADH y NAD⁺.

En la mayoría de los métodos actuales de análisis enzimático se utilizan las características de absorción de la coenzima NAD⁺. La NAD⁺ tiene la propiedad óptica de absorber la luz a 340nm cuando se encuentra en su forma reducida, NADH. Sin embargo la forma oxidada (NAD⁺) no tiene máximo de absorción, a ésta longitud de onda. Por tanto el progreso de la reacción enzimática se puede determinar midiendo el incremento o la reducción de absorción a 340 nm a medida que el NAD⁺ se reduce o se oxida. Como a 340nm, se encuentra en la porción ultravioleta del espectro, estos métodos se denominan frecuentemente métodos UV.

| ENZIMA | MÉTODO | REACCIÓN QUÍMICA |
|--------|--------------------------------|---|
| GGT | CINÉTICO CON PRODUCTO COLORIDO | $\gamma\text{-glutamil-pnitroanilina} + \text{glicilglicina} \xrightleftharpoons{\text{GGT}} \gamma\text{-glutal-glicilglicina} + \text{p-itroanilina}$ |
| CK | CINÉTICO | $\text{Fosfato de creatina} + \text{ADP} \xrightleftharpoons{\text{CK}} \text{Creatina} + \text{ATP}$ $\text{ATP} + \text{Glucosa} \xrightleftharpoons{\text{Hexocinasa}} \text{Glucosa-6-fosfato} + \text{ADP}$ $\text{Glucosa -6-fosfato} + \text{NAD}^+ \xrightleftharpoons{\text{G6-fosfatosdeshidrogenasa}} \text{6-Fosfogluconato} + \text{NADH}$ |

| ENZIMA | MÉTODO | REACCIÓN QUÍMICA |
|--------|--|---|
| AML | CINÉTICO CON REDUCCIÓN DE NAD ⁺ | $\text{Maltotetrosa} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{AMILASA}} 2 \text{ Maltosa}$ $\text{Maltosa} + \text{Fosfato} \xrightarrow{\text{MP}} \text{Glucosa} + \text{Glucosa-1-Fosfato}$ $\text{Glucosa-1-Fosfato} \xrightarrow{\text{PGM}} \text{Glucosa-6-Fosfato}$ $\text{Glucosa-6-Fosfato} + \text{NAD}^+ \xrightarrow{\text{G6-fosfatodeshidrogenasa}} \text{6-Fosfogluconato} + \text{NADH} + \text{H}^+$ |
| LPS | TURBIDIMÉTRICO | $\text{Trioleína} + 2\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Lipasa}} \text{Monoglicérido} + 2 \text{ ácido oleico.}$ |

ANEXO 3 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PARA LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA REVISADA EN 1993 DE LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, CDC, DE ATLANTA ^{ 46 }

| CATEGORÍA POR CÉLULAS CD4 | A Asintomático, Infección aguda primaria o LGP. | B Sintomático, condiciones no (A) no (C) | C Condiciones Indicadoras de SIDA |
|---------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| ≥ 500 / μL | A ₁ | B ₁ | C ₁ |
| 200-499 / μL | A ₂ | B ₂ | C ₂ |
| < 200 / μL Indicador de SIDA | A ₃ | B ₃ | C ₃ |

NOTA: LOS CASOS CLASIFICADOS COMO A₃, B₃, C₁, C₂, Y C₃ SE CONSIDERAN CASOS DE SIDA (VER CUADRO DE CATEGORÍAS CLÍNICAS).

ANEXO 4 CATEGORÍAS CLÍNICAS ^{46}

| A | B | C |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ Infección VIH asintomática. ◆ Linfadenopatía generalizada persistente (LGP). ◆ Enfermedad aguda (primaria) por VIH | <p>Sintomáticos, condiciones ni A ni C, ejemplos incluyen, pero no se limita a :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis basilar • Candidiasis vulvovaginal persistente (mayor a un mes), mala respuesta al tratamiento. • Displasia cervical grave o carcinoma in situ. • Síndrome constitucional, ejemplo, fiebre (38.5°C) o diarrea de más de un mes. Lo anterior se debe a la infección por VIH o tener una evolución clínica por el VIH. | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Candidiasis : esófago, traqueal, bronquial. ❖ Cocidiomicosis extrapulmonar. ❖ Carcinoma cervical invasor. ❖ Criptosporidiasis intestinal crónica de más de un mes. ❖ Retinitis por Citomelalovirus o cualquier otra infección por CMV que no sea hígado, bazo o ganglios linfáticos. ❖ Encefalopatía por VIH. ❖ Isosporiasis crónica de más de un mes. ❖ Histoplasmosis. ❖ Sarcoma de Kaposi. ❖ Linfoma de Burkitt. ❖ M.avium o M.kansasii extrapulmonar. ❖ Toxoplasmosis cerebral. ❖ Leucoencefalopatía. ❖ Neumonía por Pneumocystis carinii. ❖ Bacteremia por Salmonella recurrente. |

ABREVIATURAS

| | |
|--------|--|
| Ac | Anticuerpo |
| DNA | Acidodesoxirribonucleico |
| Ag | Antígeno |
| ALT | Alanino amino transferasa |
| AMS | Amilasa |
| AST | Aspartato amino transferasa |
| AZT | Zidovudina |
| CDC | Centro de control de enfermedades |
| CK | Creatincinasa |
| CMV | Citomegalovirus |
| CRS | Complejo relacionado al SIDA |
| ELISA | Ensayo de Inmunoabsorbencia Ligada a Enzimas |
| EBV | Virus de Epstein Bar |
| EMG | Electromiograma |
| GGT | Gamaglutamiltransferasa |
| HTLV-1 | Virus T linfotrópico Humano Tipo I |
| HTLV-2 | Virus T linfotrópico Humano Tipo II |
| IAM | Infarto Agudo al Miocardio |
| KS | Sarcoma de Kaposi |
| LAV | Virus asociado a Linfadenopatía |
| LCR | Líquidocefalorraquídeo |
| LDH | Lactato Deshidrogenasa |
| LGP | Linfadenopatía generalizada persistente |
| LPS | Lipasa |

| | |
|-------|---|
| MAI | Micobacterium avium |
| PCP | Pneumonía por P. carinii |
| PFH | Prueba de Función Hepática |
| RNA | Acido ribonucleico |
| SIDA | Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida |
| SNC | Sistema nervioso central |
| Tx | Tratamiento |
| UI | Unidad Internacional |
| VIH-1 | Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 |
| VIH-2 | Virus de la Inmunodeficiencia humana Tipo 2 |
| WB | Western Blot |