



11227
36
2ej.

**Universidad Nacional Autónoma
de México**

Hospital Central Norte
Petróleos Mexicanos

**Comparación de AZT con la Combinación AZT más
Interferón Alfa en el Tratamiento de Pacientes con
Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS DE POSTGRADO
Para Obtener el Título de Especialista en
MEDICINA INTERNA
P r e s e n t a
Dra. María de Lourdes González Calvillo**

MEXICO, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1.- Planteamiento del problema	1
2.- Antecedentes científicos	5
El ciclo vital del VIH	
Los análogos de dideoxinucléosidos frente al VIH	
Combinación de AZT con otros agentes	
3.- Protocolo de estudio	21
Hipótesis	
Objetivo	
Justificación	
Diseño del estudio	
4.- Material y métodos	23
Población Objetivo	
Ubicación temporal y espacial de la población	
Esquemas de tratamiento	
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	
Seguimiento	
Eficacia y tolerancia de ambos esquemas	
Modificaciones de las dosis	
5.- Diseño estadístico	28
6.- Resultados	29
7.- Discusión	33
8.- Conclusiones	36
9.- Anexos	38
10.- Bibliografía	41

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es definido como una enfermedad infecciosa producida por un retrovirus que destruye a los linfocitos cooperadores (CD4), y que produce inmunodeficiencia principalmente celular, con el consecuente desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias, siendo la enfermedad de evolución grave y pronóstico mortal a mediano y corto plazo.

El SIDA se ha convertido en poco tiempo en un problema de salud pública a nivel mundial, tanto por su letalidad como por la rapidez de su diseminación, así como por la dificultad que implica su prevención y control. El CDC estimó que aproximadamente 750,000 personas en los Estados Unidos estaban infectadas con SIDA a principios de 1986 y que más de un millón de americanos se encontraban infectados para finales de 1990. Se ha estimado que por lo menos 40,000 infecciones nuevas ocurren cada año entre adultos y adolescentes y de 1,500 a 2,000 entre recién nacidos como resultado de la transmisión perinatal del VIH (1).

Hasta diciembre 31 de 1990, se habían notificado un total de 314,611 casos de SIDA a nivel mundial de acuerdo con la OMS, en contraste con los 2 casos reportados en 1980. México continúa ocupando el tercer lugar en el continente americano (después de Estados Unidos y Brasil) y el undécimo primero en el mundo (2). En los servicios médicos de Petróleos Mexicanos se habían detectado hasta 1989 un total de 214 casos a nivel nacional, correspondiendo 119 casos a la

población detectada en el Hospital Central Norte, siendo hasta marzo de 1991 un total de 147 casos detectados, de los cuales 56 son derechohabientes y 47 de éstos se encuentran ya integrados a la Clínica del SIDA.

Desde el descubrimiento del virus del SIDA en 1983, se perfilaron dos aspectos trascendentales en el estudio de esta enfermedad, primero el de establecer con precisión los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad a nivel molecular y genético, y el segundo, el de buscar agentes terapéuticos contra el virus.

Una vez esclarecido el primer punto, se han intentado múltiples drogas que interfieren en cada una de las etapas de replicación del virus, con resultados poco alentadores, debido a que los retrovirus del tipo HIV constituyen un blanco hábilmente esquivo, estos virus se integran en el genoma de las células somáticas, una vez ahí permanecen en estado latente y al abrigo de cualquier posible detección durante largos períodos de tiempo.

En el caso en particular del VIH el problema se agudiza ante la capacidad del virus de infectar distintos tejidos y células del cuerpo humano, pudiendo agazaparse de manera especial en las células del sistema nervioso central, bajo el amparo protector de la barrera hematoencefálica, estructura que muchos fármacos no pueden atravesar.

Un problema de mayores proporciones es que los virus constan de material genético (RNA en caso del VIH) encerrado dentro de una envoltura de glucoproteínas y lípidos. No pueden replicarse por sí solos y necesariamente infectan células de otro organismo y dirigen la información genética de las células que le hospedan hacia su propia reproducción. Cuando los virus se encuentran así en replicación activa, no resulta tarea fácil distinguir entre las proteínas del virus que interactúan con la célula y las proteínas de la célula huésped. Estas células se hallan íntimamente involucradas en

distintas etapas del ciclo vital del virus, lo que dificulta aún más la búsqueda de agentes que inhiban selectivamente la replicación del virus dañando lo menos posible la célula huésped (3,4).

Es hasta cuatro años después del descubrimiento de la causa del SIDA en que la AZT (3'-azido 3'- deoxitimidina), un inhibidor de la transcriptasa reversa, comprobó ser una droga efectiva, al aumentar el tiempo de supervivencia, reducir las infecciones oportunistas y mejorar la demencia inducida por VIH, aunque presenta el inconveniente de sus efectos tóxicos dependientes de la dosis, como la mielotoxicidad, encefalopatía y toxicidad hepática, entre otros.

En la actualidad se desarrolla un amplio programa de ensayos clínicos en fases más precoces de la infección por VIH. Dentro de estos ensayos se incluye el estudio de productos como AL-721, Péptido T, Castanospermina, Suramina, HPA-23, Foscarnet, Rifabutina, Ampligén, Acido fusídico, etc. con acciones a distintos niveles del ciclo vital del VIH. Así mismo, se ensayan nuevas dosificaciones con el mismo efecto antiviral y menor toxicidad. Combinaciones de AZT con otros productos como Aciclovir, CD4 soluble recombinante, Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos e Interferones que también han mostrado tener actividad frente a la infección por el VIH in vitro, buscándose potenciar la acción antivírica de la Zidovudina. Se están estudiando varios inmunomoduladores, tanto in vitro como in vivo, con el objeto de completar el efecto antiviral de la Zidovudina con la restauración del sistema inmune, entre ellos están la Interleucina- 2, Isoprinosina, Imutiol y D-Penicilamina, aún en fases de experimentación (5,6,7,8,9).

Actualmente se dispone en México de Interferón alfa 2b humano, obtenido mediante la tecnología de recombinación del DNA y cuyo proceso de producción le confiere una elevada pureza biológica, mayor del 98%.

El propósito de este estudio es el de comparar el uso de AZT e Interferón alfa a dosis bajas contra dosis convencionales de AZT y valorar si la acción sinérgica de ambos fármacos puede permitir una supresión viral más completa, disminuyendo la probabilidad de resistencia a una droga aislada y permitiendo la administración de dosis más bajas de cada agente individual.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Hace una década la comunidad médica inició la confrontación con algo completamente nuevo, una enfermedad que destruía las células CD4, pilares de la defensa inmunológica humana. Inicialmente se elaboraron muchas hipótesis para explicar la ocurrencia de esta enfermedad, principalmente en homosexuales masculinos. Todas estas hipótesis se expusieron para encontrar una explicación lógica al hecho de que infecciones raras como neumonía por *Pneumocystis carinii*, meningitis meningocócica, infección por Citomegalovirus (CMV) y Toxoplasmosis cerebral fueran más frecuentemente diagnosticadas en estos pacientes. Otro factor común fue la presencia de conteos extremadamente bajos de células CD4; obviamente dando una buena razón para el desarrollo de estas raras infecciones.

No fue sino hasta un año después de que los primeros reportes estuvieron disponibles, en que a estos casos se les denominó Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y también se observó en hemofílicos y en usuarios de drogas intravenosas, sugiriendo que el síndrome se difundía a través de una ruta hematogena que preparaba el camino para que fuera ampliamente aceptado que este síndrome era causado por un agente infeccioso.

Los trabajos de Montagnier y Gallo en 1983 y 84 llevaron al descubrimiento de un virus ahora llamado Virus de la Inmunodeficiencia Humana o VIH. Este virus es actualmente aceptado como

causante del SIDA, el cual pertenece al grupo de Lentiviridae y la enfermedad que ocasiona se desarrolla muy lentamente (10).

En 1983, investigadores de los Estados Unidos y Francia dieron a conocer la asociación de un retrovirus humano, el Virus T Linfotrópico Humano del tipo III (HTLV-III) o el virus asociado a linfadenopatía (LAV), en lo sucesivo denominado VIH (11). Este virus infecta y destruye específicamente las células cooperadoras CD4 y el resultante desequilibrio inmunológico deja a la víctima expuesta a infecciones y neoplasias que normalmente serían evitadas por un sistema inmune intacto (12).

EL CICLO VITAL DEL VIH COMO GUIA PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPEUTICAS DEL SIDA.

Igual que todos los virus, el VIH es un parásito intracelular, el cual se une al antígeno CD4 que refleja el tropismo del VIH a los tipos celulares y tejidos que infecta y destruye (36); el antígeno CD4 se encuentra fundamentalmente en cierto tipo de células del sistema inmunitario, las células T cooperadoras o CD4. La infección por el VIH se caracteriza por la pérdida de estas células (13). Se sabe que la unión se produce a través de la interacción entre el CD4 y una proteína del virus, la gp120 (glucoproteína de la envoltura) que se halla distribuida en la superficie externa de la membrana vírica (14).

El virus de la inmunodeficiencia humana (fig 1) pertenece a la familia de los retrovirus, caracterizados por almacenar su información genética en RNA y poseer una enzima, la transcriptasa reversa, que le permite sintetizar DNA viral, el cual pasa al núcleo, donde puede permanecer

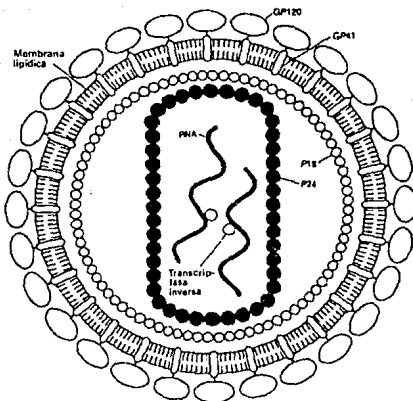


Fig. 1. Estructura del virus de la inmunodeficiencia humana

en forma libre (provirus no integrado) o puede integrarse a cualquiera de los cromosomas (provirus integrado), para servir en un futuro como base de replicación viral.

El provirus del retrovirus VIH integrado a los cromosomas de las células, posee tres grupos de genes, los genes con función estructural son "gag", "pol" y "env"; los genes con función reguladora son "tat" y "trs". Los genes con función desconocida son "sor", "3 orf" y "r".

El "gag" se encarga de sintetizar las proteínas dentro del VIH (p17/18 y p24/25) que revisten al material genético y junto con el "pol" codifica la síntesis de la enzima transcriptasa reversa (p34) responsable de la replicación viral y el "env" se responsabiliza de la síntesis de las glicoproteínas de la envoltura del virus (gp41 y gp110/120). La gp110/120 es la responsable de que el VIH reconozca y se adhiera exclusivamente a aquellas células que sean portadoras de un marcador

biológico especial colocado en la superficie de la membrana celular conocido como OKT4 o CD4, células de función inmunológica que sufren con el tiempo la acción citopática del virus, conduciendo con ello a la inmunodeficiencia (15).

En los estadios iniciales de la infección por VIH, tras la fijación de la glucoproteína gp 120 de la cubierta externa del virus a una molécula CD4 de la superficie celular, el virus penetra en el interior de la célula a través de una endocitosis mediada por el receptor (fig 2). A continuación, la transcriptasa reversa del virus cataliza la producción de una copia de DNA bacteriano del RNA

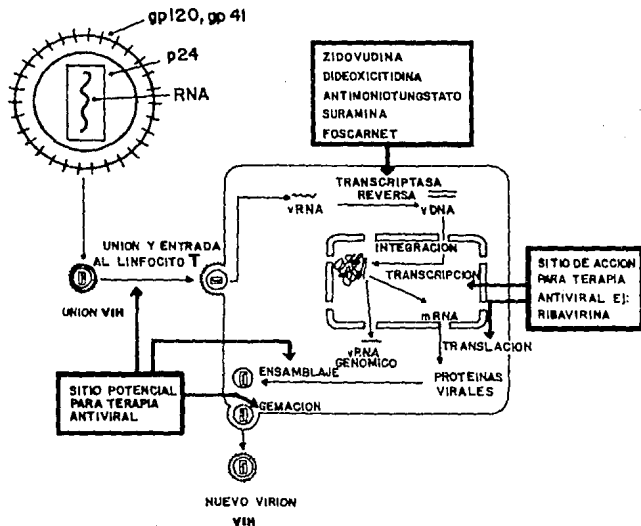


Fig. 2. El ciclo de replicación del VIH y posibles intervenciones terapéuticas

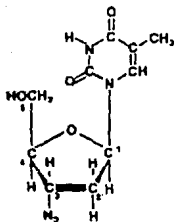
bacteriano del RNA del genoma vírico. Esta secuencia provírica puede permanecer libre en el citoplasma o incorporarse como una parte del genoma de la célula huésped. La transcripción del DNA vírico a RNA da lugar a la producción de RNA genómico y mensajero; éste último codifica tanto la producción de proteínas víricas estructurales como la polimerasa y las moléculas reguladoras. El ensamblaje de las proteínas víricas con el RNA genómico y el subsiguiente brote de un virión a partir de la superficie celular completan el proceso infeccioso (16).

La forma como el virus se encuentra estructurado, como se selecciona a las células blanco, como penetra, como se integra al material genético y como se reproduce así mismo, se conoce con gran detalle, por lo que resulta factible deducir en cuáles etapas podría interferirse para evitar la acción patógena de este retrovirus (17,18), interfiriendo la unión del virus con la célula blanco, el denudamiento del virus, la acción de la enzima transcriptasa reversa, la integración del DNA al genoma celular, interrumpiendo la traducción de la información genética, inhibiendo la síntesis de proteínas o el empaquetamiento de las mismas (11,12).

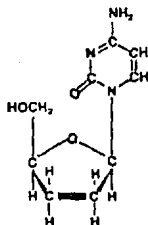
LOS ANALOGOS DIDESOXINUCLEOSIDOS FRENTE AL VIH.

Mitsuya y Broder observaron en cierto número de análogos de nucleósidos, en los que el grupo 3'-hidroxi es sustituido por otro radical químico (fig 3) son potentes inhibidores *in vitro* de la infección por VIH (9).

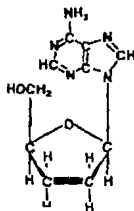
Estos compuestos semejan a los nucleótidos que sirven como elementos de construcción del DNA y RNA y se conocen como pirimidinas (timidina, uridina y citidina) y purinas (adenosina y guanosina); éstos son fosforilados hasta una forma 5'-trifosfato por las enzimas de los mamíferos y



3'-Azido-2',3'-didesoxitimidina (AZT)



2',3'-Dideoxicitidina (ddC)



2',3'-Didesoxiladenosina (ddA)

Fig. 3. Estructura de tres dideoxinnucleósidos con actividad frente al VIH

en forma de 5' trifosfato actúan en la DNA polimerasa del VIH (transcriptasa reversa), impidiendo la replicación del virus, en cada caso, debido a la sustitución en 3' los nucleósidos no pueden formar uniones 3' diéster cuando son añadidos a una cadena de DNA vírico en crecimiento, por tanto actúan como terminadores de cadena impidiendo que continúe la elongación de la misma.

Mecanismo de acción de los dideoxinnucleósidos.

Existen dos mecanismos demostrables por los que los dideoxinnucleósidos pueden inhibir la transcriptasa reversa (fig 4), el primero es la terminación de la cadena, debido a la alteración 3',

imposibilitando la formación de enlaces 5'-3' diéster una vez que son incorporados al DNA lo que provoca la terminación de la cadena tras la adición de un sólo residuo didesoxinucleósido. Otro mecanismo de acción de estos fármacos es el de la inhibición competitiva con el 5'-trifosfato de los nucleósidos normales para la transcriptasa reversa del VIH.

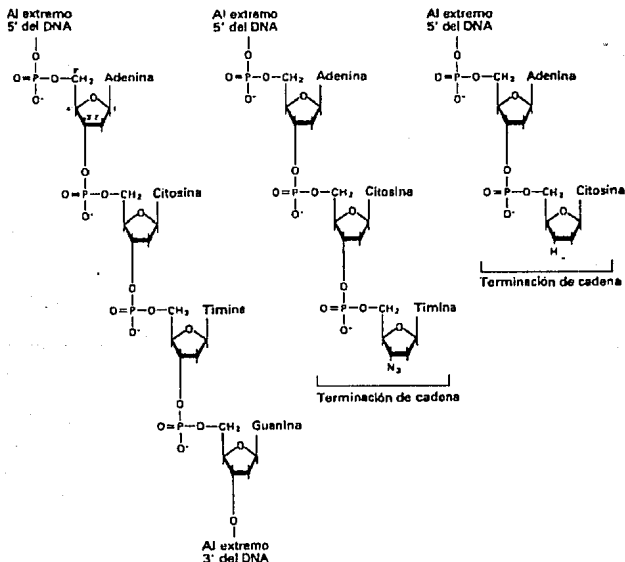


Fig. 4. terminación de cadena, uno de los mecanismos de acción de los trifosfatos de didesoxinucleósidos. A la derecha se muestra una cadena DNA normal. Cuando el 5'-trifosfato de AZT (centro) o el 5'-trifosfato de 2', 3'-dideoxitimidina (derecha) son incorporados al extremo 3' terminal de la cadena de DNA en crecimiento, deja de ser posible la formación de nuevos enlaces 5'-3' fosfodiéster y acaba la producción de la cadena.

Esta utilización preferencial como inhibidor competitivo o para la incorporación y posterior terminación de la cadena se cree que constituye la base de la capacidad de este fármaco para desarrollar un efecto antivírico a determinadas concentraciones, sin que por ello ejerza una acción tóxica sobre la célula. Sin embargo la DNA polimerasa gamma que existe en las mitocondrias, es sensible a los efectos de los 5'-trifosfatos de didesoxinucleósidos, lo que podría contribuir a la toxicidad de dichos compuestos.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa han sido objeto de numerosas investigaciones clínicas, uno de tales agentes, la Zidovudina conocida inicialmente como Azidotimidina o AZT, pertenece al grupo de los análogos de los nucleósidos. Es un análogo de la timidina en el que un grupo hidróxido está sustituido en la posición 3' del anillo de deoxirribosa por un grupo azido (21,22).

Farmacocinética.

La azidotimidina es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal y tiene una vida media de 1 hora. Cuando la droga se administra a una dosis de 1,200 mg, los niveles son de 100 ng/ml. Con esta dosis, los picos son de 1.2 ng/ml. Después de la administración oral, la biodisponibilidad es de 65%. Es eliminada en su mayor parte por glucuronización hepática (que la convierte en metabolito inactivo) y secreción tubular renal (8,23). La AZT alcanza una excelente penetración en la barrera hematoencefálica, de manera que los niveles en el líquido cefalorraquídeo a las 3 a 4 hr de la administración son en promedio el 55% de la concentración plasmática simultánea. Es importante hacer notar que la vida media intracelular es de 3 horas. A dosis diarias de 1,200 mg y 1,500 mg, la toxicidad de la Zidovudina es muy marcada (24,25).

Entre las drogas que pueden interferir con el metabolismo de la Zidovudina se encuentran el acetaminofén, la morfina o sulfamidas, que inhiben la glucuronidación, la metadona incrementa los niveles de AZT, el ganciclovir puede causar mielosupresión severa, el dapsona incrementa la

anemia, el probencid produce aumento importante de la vida media de AZT, el oxacepam, ácido salicílico y el ácido acetyl salicílico inhiben la conjugación de AZT (26).

Efectos adversos.

El tratamiento puede producir efectos indeseables hematológicos en forma de leucopenia, neutropenia, anemia, macrocitosis y menos frecuentemente trombocitosis; otros efectos secundarios son cefalea, confusión, anorexia, náusea, vómito, diarrea, malestar general, mialgias, fatiga, fiebre, rash, miopatía proximal, en ocasiones encefalopatía, crisis convulsivas, petequias ungueales y toxicidad hepática. Estos efectos son reversibles si se recurre a la disminución de la dosis, supresión o incluso transfusiones en caso necesario (27,28,29,30,31,32).

La principal toxicidad asociada a la administración de AZT como es visto, es la inhibición de la médula ósea (29,30), siendo ésta más frecuente en enfermos con SIDA propiamente dicho, y potencialmente más grave en pacientes con infecciones por *Mycobacterium avium* o Citomegalovirus. Las alteraciones más graves son anemia y leucopenia (incluyendo un descenso del número de células CD4). La trombocitopenia suele ser una manifestación menos frecuente y mas bien tardía de la toxicidad.

Se ha observado un aumento frecuente en el volumen corpuscular medio de los hematíes (reflejo de alteración megaloblástica) que preceden a una franca toxicidad medular. Esto puede ser debido a un efecto inhibitor del sustrato para la dTMP-cinasa (dímero de timidina monofosfato) por la AZT (fig 5), que condiciona disminución de la cantidad intracelular de timidina trifosfato que contribuye a las alteraciones megaloblásticas y a la toxicidad medular; además es de esperarse que los pacientes con deficiencias vitamínicas (escasa producción de trifosfato de timidina) sean más susceptibles a los efectos tóxicos de la AZT, por lo que cabe hacer notar que los pacientes con SIDA

desarrollan deficiencias vitamínicas, sobre todo de B12, con mayor frecuencia que la población en general (29).

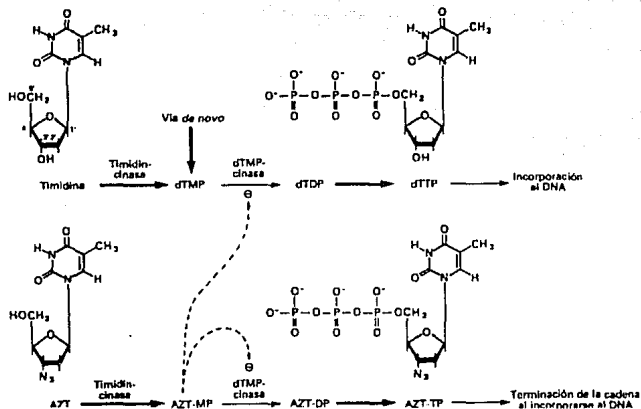


Fig. 5. Metabolismo intracelular de la AZT y de la timidina. Las abreviaturas utilizadas son: dTMP, 5'-monofosfato de timidina; dTDP, 5'-difosfato de timidina; dTTP, 5'-trifosfato de timidina; AZT-MP, 5'-monofosfato de AZT; AZT-DP, 5'-difosfato de AZT; AZT-TP, 5'-trifosfato de AZT

Ensayos terapéuticos.

En febrero de 1986 se inició en Estados Unidos una prueba multicéntrica, controlada, con placebo, para valorar la eficacia de AZT en pacientes con SIDA y Complejo Relacionado al SIDA (CRSIDA), se incluyeron en el estudio un total de 282 pacientes, 160 de ellos con SIDA y un primer episodio de Pneumocistosis en los 120 días previos al inicio del estudio y 120 con CRSIDA. Cada

enfermo recibió 250 mg de AZT cada 4 hr o bien placebo. En septiembre del mismo año, se habían presentado 20 muertes, la de un paciente con manejo con AZT y 19 de pacientes con placebo (p) por lo que se decidió dar por terminado el estudio y administrar AZT a todos los pacientes que estaban recibiendo placebo (32).

El 20 de marzo de 1987, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la Zidovudina para su uso en pacientes con infección sintomática por VIH (SIDA y CRSIDA avanzado) e historia de pneumocistosis citológicamente confirmada, o bien, con un número absoluto de linfocitos CD4 inferior a 200/mm³ en sangre periférica antes de comenzar el tratamiento.

La Zidovudina es el único producto con acción específica frente al HIV que ha mostrado su eficacia contra el SIDA en ensayos clínicos controlados, lo que ha permitido su comercialización y empleo generalizado (34).

Su eficacia se demuestra tanto al aumentar la supervivencia de los enfermos con SIDA o CRSIDA como al mejorar la calidad de vida de los mismos. Como substrato de esta mejoría de calidad de vida pueden citarse los siguientes elementos: disminución de número e intensidad de infecciones oportunistas, aumento de peso, mantenimiento o mejoría del índice de Karnofsky, disminución de los síntomas asociados al SIDA (diarrea, fiebre, sudores nocturnos, etc), produciéndose al mismo tiempo, una mejoría en las funciones inmunes del enfermo (35,36,37,38).

Sin embargo, se ha visto que el uso de AZT tiene indudables limitaciones en el SIDA avanzado; la mitad de los enfermos han muerto y algunos de los que continúan vivos tienen un número bajo de células CD4 circulantes. Los pacientes con mejor pronóstico, que han mostrado mayor respuesta a la terapia antiviral combinada son aquellos que tienen una cuenta de CD4 mayor de 200 cel/mm³, sin otra historia de infección por oportunistas o con linfoma (39,40,41).

Administración y dosis.

La Zidovudina es administrada por vía oral. La dosis que inicialmente demostró ser eficaz fue de 1,500 mg diarios, repartidos en seis tomas, observándose considerables efectos adversos sobre todo mielotoxicidad severa, por lo que de acuerdo con las diferentes series, la búsqueda de una dosis más adecuada, segura y eficaz ha sido imperativa, siendo hasta el momento 500 mg/día la aceptada como dosis mínima efectiva, sin embargo se continúan ensayando dosis menores (42). Se recomienda la reducción de la dosis o sudescontinuación en caso de neutropenia, anemia, granulocitopenia o trombocitopenia.

COMBINACION CON OTROS AGENTES TERAPEUTICOS

En la actualidad se desarrolla un amplio programa de ensayos clínicos en las fases más precoces de la infección por VIH. Dentro de estos ensayos se incluyen el estudio de nuevas dosificaciones (36,34,43,44), combinaciones con otros antiviricos y productos inmunomoduladores, buscando potenciar la acción antivirica de la Zidovudina con otros antiviricos o complementarla con la restauración del sistema inmune; se encuentran en fase de experimentación combinaciones con aciclovir, dideoxicitidina, foscarnet e interferón entre otros (45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55).

En estudios fase I, la combinación de AZT e Interferón alfa ha mostrado ser bien tolerada, produciendo una respuesta antiviral y antitumoral a bajas dosis de cada agente administrado, con acción sinergista al actuar a diferentes niveles de la replicación viral y menos efectos tóxicos al reducir ambas dosis (51,52,53,54,55,56,60,62).

Los Interferones (alfa y gamma) son una familia de proteínas naturales producidas y secretadas por las células en respuesta a infecciones virales y que ejercen su efecto antiviral a través de la inducción de enzimas intracelulares, las cuales inhiben la replicación viral.

El efecto antiviral de los interferones y su habilidad para modular la función inmune e inhibir la proliferación de la célula neoplásica ha sido probado en ensayos de Interferón alfa en pacientes con SIDA relacionado a Sarcoma de Kaposi.

Estudios en retrovirosis en animales han demostrado que los interferones pueden actuar a nivel del ensamblaje y liberación de nuevas partículas virales de las células infectadas. Ha sido demostrado que el Interferón alfa recombinante puede inhibir la replicación del VIH en las células infectadas a concentraciones no tóxicas para la célula en cultivos y que realmente puede ser útil en humanos (58).

En base a sus actividades antiproliferativas y supresoras de la expresión fenotípica maligna, inmunomoduladora y antivírica, el Interferón alfa b2 está siendo ensayado en diversos procesos patológicos como la Leucemia mielógena crónica, el Sarcoma de Kaposi, infecciones por el VIH etc.(47,56,59,70).

En 1981, dos a tres años antes de la identificación de los retrovirus como agentes etiológicos del SIDA, se había probado el interferón alfa en el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA. En 1983 Krown y Cols demostraron que el interferón podía producir distintos grados de regresión tumoral e incluso remisiones completas. Actualmente los interferones recombinantes han demostrado tener un efecto contra ambos, SIDA y Sarcoma de Kaposi (47,59,69), siendo ambos efectos antitumoral y antiviral solo parciales. Los efectos antiretrovirales de los interferones no son mayores que aquellos de los inhibidores de la transcriptasa reversa, sin embargo, estos compuestos

muestran sinergia *in vitro*. Actualmente se realizan ensayos clínicos tendientes a definir un régimen de dosificación más efectiva.

No obstante, el interferón alfa 2b no está desprovisto de efectos colaterales, siendo los más frecuentes el síndrome catarral (flu-like) posterior a su aplicación; con menor frecuencia se presenta también mielotoxicidad (particularmente neutropenia), cefalea, astenia, náusea, elevación transitoria de las transaminasas séricas y cardiotoxicidad (60), la cual es reversible al suspender la droga, por lo que es necesario el monitoreo frecuente de las fórmulas roja y blanca y de las cifras de transaminasas durante su uso (61).

Los pacientes con mejor pronóstico, como aquellos que tienen una cuenta de CD4 mayor de 200/mm³, sin historia de infecciones oportunistas y sin Linfoma son los que han tenido una mayor respuesta a la terapia antiviral combinada.

En estudios en fase I, la combinación de Interferón alfa más Zidovudina ha mostrado ser bien tolerada, produciendo una respuesta antiviral y antitumoral a bajas dosis de cada agente administrado. La actividad antiretroviral sinérgica ha sido demostrada con el uso de Zidovudina más Interferón alfa *in vitro* (62). Ambas drogas actúan a diferentes niveles de la replicación del VIH, lo que puede explicar su acción sinérgica. La AZT incrementa ciertas funciones inmunes que se han correlacionado con una respuesta positiva al interferón alfa (53).

Los resultados obtenidos en estudios preliminares que muestran los beneficios de la combinación AZT- Interferón en paciente con SIDA sugieren que esta terapia combinada podría llegar a ser de suma importancia en el tratamiento de pacientes con SIDA y síndromes relacionados (64,65,66,67,68). Aunque si bien, esta combinación puede producir efectos tóxicos hematológicos

severos dependientes de la dosis, se se están ensayando en la actualidad estrategias para aminorar dichos efectos.

En un estudio de 12 pacientes con infección por VIH asintomáticos, con antígeno p24 detectable, fueron tratados con dosis bajas de Interferón alfa (1.5 ó 3.0 MU/día) por cuatro semanas, seguido por una combinación de Interferón alfa+AZT (400 a 800 mg/día) por 16 semanas. La media del nivel de antígeno p24 disminuyó significativamente ($p<0.01$), de 313 a 193 U/ml después de cuatro semanas de tratamiento con Interferón alfa y a 82 U/ml después de la semana adicional con AZT. Esta reducción del antígeno p24 fue más pronunciada que la observada en otros estudios en los que los pacientes fueron tratados con AZT sola a dosis de 1,000 a 1,200 mg/día, sugiriendo una mejor eficacia antiretroviral con la combinación (66).

En la IV Conferencia Internacional de SIDA en San Francisco, Cal. el grupo de los Institutos Nacionales de Salud de Bethesda, Maryland, presentó estudios sobre la combinación de AZT e Interferón alfa; uno de ellos fue realizado para encontrar un regimen de la combinación tolerable de estas drogas en sujetos con infección temprana por VIH y conteo de CD4 de 500 mm³ o más, comparando AZT solo y la combinación de AZT e Interferón alfa. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir AZT (200 mg c/4 hr), Interferón alfa (5MU/día,s.c.) o la combinación de AZT (100 mg c/4 hr) e Interferón (1MU/día,s.c.). La dosis de Interferón fue aumentada 2.5 MU cada dos semanas hasta el máximo de la dosis tolerada, la cual podría ser reducida por toxicidad si era necesario. La media de la dosis administrada fue de 900 mg/día de AZT, 5 MU/día de Interferón y 600 mg/día mas 1 MU/día de AZT e Interferón respectivamente. Un total de 115 pacientes fueron incluidos, 38 recibieron Zidovudina, 38 Interferón y 39 terapia combinada. A las 48 semanas de tratamiento la media del peso corporal fue relativamente estable en todos los grupos, el porcentaje de CD4 varió con respecto a los basales, no hubo diferencia significativa entre los grupos. Los niveles de antígeno p24 disminuyeron en todos los grupos, pero se observó una supresión más

importante en el grupo de la combinación de drogas. Fueron necesarias modificaciones de las dosis para obtener mayor tolerancia al tratamiento a largo plazo. Cuando la dosis fue ajustada, no hubo problemas de tolerancia.

Un ensayo clínico de bajas dosis de Interferón alfa como agente antiretroviral en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad por VIH, sugirió algún efecto antiretroviral pero no mejoró constantemente la respuesta inmune ni la sobrevida de los pacientes (64).

PROTOCOLO DE ESTUDIO

HIPOTESIS

La combinación de AZT con Interferón alfa es más eficaz que el uso de AZT sola en el tratamiento de pacientes con SIDA en etapas tempranas de la enfermedad.

OBJETIVO

Comparar la eficacia y efectos tóxicos de la combinación de AZT 300 mg/día más Interferón alfa 3 MU/día, contra AZT 500 mg/día sola, en pacientes con infección por VIH en estadio II-III del CDC.

JUSTIFICACION

Obtener mayor eficacia en la sobrevida de los pacientes y calidad de vida con la combinación sinérgica de AZT e Interferón alfa al actuar a dos niveles distintos de la replicación viral,

permitiendo una disminución de la dosis de ambas drogas y consecuentemente menores efectos tóxicos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico, controlado bajo los criterios de ser longitudinal, prospectivo, comparativo y experimental.

MATERIAL Y METODOS

POBLACION OBJETIVO.

Fueron incluidos en el estudio los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (diagnosticados por la prueba de ELISA y por prueba confirmatoria) que estuvieran incluidos en los grupos I y II, definidos de acuerdo a los criterios del Centro de Control de Enfermedades (CDC). (Anexo I). Con un recuento de células CD4 mayor de 200 cel/mm³.

UBICACION TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACION.

Se incluyeron pacientes con las características de ser derechohabientes del servicio médico del HCNCN de Petróleos Mexicanos y que acudieron a la Clínica del SIDA en el período comprendido entre el 1o. de marzo de 1991 al 30 de septiembre de 1991.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.

Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos para recibir uno de los siguientes esquemas:

- GRUPO I: AZT (Retrovir) 500 mg/día, repartidos en tres dosis de 200, 200 y 100 mg respectivamente, vía oral.
- GRUPO II. AZT 300 mg/día, repartidos en tres dosis, por vía oral, más Interferón alfa (Intrón A), 3 MU/día por vía subcutánea, por un período de tres meses, continuando con AZT 300 mg/día.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con seropositividad a anticuerpos del VIH (con prueba confirmatoria positiva cuando menos en los últimos tres meses previos al estudio).
- Pacientes con infección asintomática o linfadenopatía generalizada persistente que cumplan con los criterios de inclusión de los grupos II y III del CDC.
- Recuento de células mayor de 200 cel/mm³, en las cuatro semanas previas al ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Menores de 18 años.
- Que el paciente no aceptara su ingreso al estudio.

- Embarazo o protección anticonceptiva inadecuada.
- Uso de otros agentes que se crean activos contra el VIH en las últimas cuatro semanas previas a su ingreso al estudio (interleucina, quimioterápicos, inmunomoduladores, etc.)
- Cualquier enfermedad grave no relacionada al SIDA.
- Evidencia de insuficiencia renal o hepática.
- Hemoglobina menor de 13 gr% en hombres y de 11.5 gr% en mujeres, plaquetas menores de 50,000, neutrófilos totales menores de 1,500.
- Evidencia de macrocitosis (VCM mayor de 98 fL) y niveles bajos de B12 o folatos.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que fallecieron por otras causas ajenas al VIH.
- Efectos tóxicos muy severos (Ej. mielosupresión severa) de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS para toxicidad por medicamentos (anexo No II).
- Abandono del tratamiento o incumplimiento del mismo.
- Reacción alérgica y/o intolerancia clínica a alguno de los dos fármacos.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes se realizó mensualmente durante un período de seis meses, efectuándose examen físico completo, biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y renal en cada evaluación y cada dos meses se determinaron niveles de linfocitos CD4.

Se valoraron tanto la eficacia como la tolerancia de ambos esquemas de tratamiento mediante los siguientes parámetros:

Eficacia de ambos esquemas

1. Valorada por el aumento del número total de linfocitos CD4 y su repercusión en la relación CD4/CD8 como reflejo de la función inmune, valorándose los recuentos con respecto a sus basales de la siguiente manera:
 - a). *RESPUESTA COMPLETA*: Normalización del recuento.
 - b). *RESPUESTA PARCIAL*: Incremento de CD4 menor de 50%.
 - c). *ESTABILIZACION*: Menos del 50% de incremento.
 - d). *PROGRESION DE LA ENFERMEDAD*: Menos del 50% de reducción.
2. Ausencia de infecciones oportunistas durante el período de tratamiento (como reflejo de una mejoría en la inmunidad celular).

Tolerancia a ambos esquemas:

Evaluada mediante los efectos secundarios relacionados al tratamiento, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio, incluyendo:

- *VALORACION CLINICA*: presencia de fiebre, síndrome catarral, astenia, náusea, vómito, confusión, irritabilidad, mioartralgias, etc.
- *LABORATORIO*: presencia de anemia, leucopenia, neutropenia, macrocitosis, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas en más de dos veces su valor normal, etc.

Modificaciones de las dosis

Se realizó de acuerdo a los parámetros establecidos en la escala de la OMS para toxicidad por medicamentos (anexo II). Normándose la siguiente conducta de acuerdo a los diferentes grados:

GRADO 0: Sin variación.

GRADO 1: Sin variación.

GRADO 2: Sin variación o reducción a la dosis más baja inmediata.

GRADO 3: Reducción a la dosis más baja o suspensión.

GRADO 4: Suspensión del tratamiento.

DISEÑO ESTADISTICO

Se evaluó la diferencia observada entre las medias de los valores para cada uno de los grupos, empleando para ello el Análisis de Varianza. La diferencia se estableció intragrupo al inicio y término del tratamiento y entre los grupos; al inicio para establecer la homogeneidad de la muestra y al final para la valoración del tratamiento.

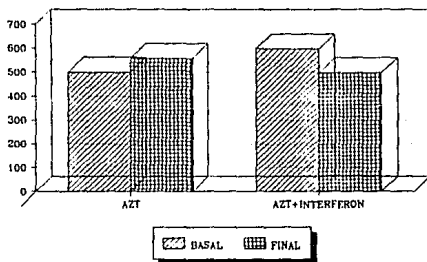
RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 20 pacientes, 10 en cada grupo, con una media de edad de 39 años para el grupo I y de 36 años para el grupo II. No hubo diferencias en las determinaciones basales para ambos grupos.

El peso corporal no presentó cambios en ninguno de los grupos con respecto a sus basales.

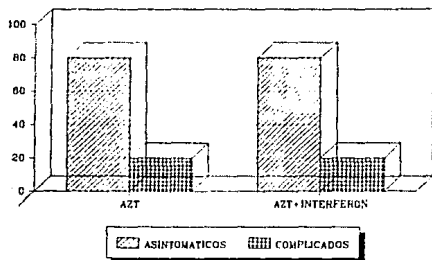
La media del conteo de linfocitos CD4 antes del tratamiento fue de 499/mm³ para el grupo I y de 597/mm³ para el grupo II, apreciándose a las 24 semanas de tratamiento un incremento discreto en el grupo I con una media de 557/mm³ en comparación con el grupo II que disminuyó a 497 cel/mm³, aunque ésto no representó significancia estadística ($p=0.5$).

AZT vs AZT+INTERFERON
LINFOCITOS CD4



En cuanto a la evolución clínica, el 80% de ambos grupos permanecieron asintomáticos, presentándose en el grupo I un caso de Herpes Zoster diseminado y otro con Toxoplasmosis cerebral, mientras que en el grupo II, un paciente desarrolló cardiomiopatía dilatada no reversible al suspender el tratamiento y otro presentó un cuadro de Giardiasis intestinal.

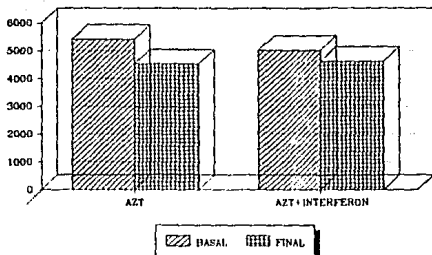
AZT vs AZT+INTERFERON
EVOLUCION CLINICA



Los efectos adversos subjetivos fueron: malestar general, astenia, fatiga, somnolencia, cefalea, náusea, hiporexia, pigmentación ungueal, que se presentaron en 5 pacientes del grupo I y en 7 del grupo II, refiriendo en dos de éstos últimos además rash generalizado y prurito; todos éstos síntomas se presentaron durante las primeras semanas de tratamiento, fueron transitorios y considerados por los pacientes como tolerables.

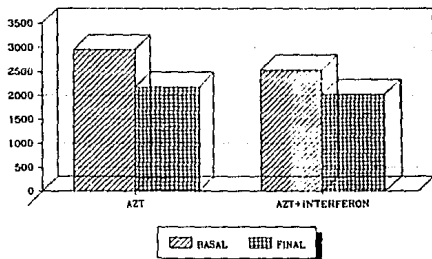
Los efectos adversos objetivos se presentaron principalmente a nivel de médula ósea. La hemoglobina declinó de una media de 14 gr/dl a 13.6 gr/dl en el grupo I, y en el grupo II de 15.5 gr/dl a 15.0 gr/dl. Se requirió hemotransfusión sólo en un paciente del grupo II por anemia severa. Los leucocitos disminuyeron en el grupo I de una media de 5,409 a 4,240 y de manera similar en el grupo II disminuyeron de 5,010 a 4,618 ($p=0.2$ y 0.4 respectivamente).

AZT vs AZT+INTERFERON
LEUCOCITOS



Los neutrófilos en el grupo I disminuyeron de 2,949 a 2,176 en comparación con el grupo II de 2,530 a 2,126 ($p=0.2$ y 0.4); se requirió disminución de la dosis en 3 pacientes del grupo I y suspensión temporal en 3 del grupo II por neutropenia, misma que regresó a valores iniciales después de discontinuar el medicamento.

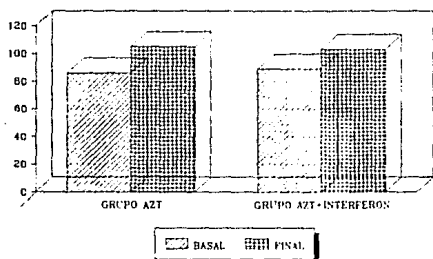
AZT vs AZT+INTERFERON
CUENTA DE NEUTROFILOS



De igual manera, los linfocitos declinaron de 1,955 a 1,590 en el grupo I y de 1,812 a 1,701 en el grupo II ($p=0.4$ y 0.7). No hubo cambios en el conteo de plaquetas.

El efecto tóxico medular más relevante fue la presencia de macrocitosis, con un aumento del volumen corpuscular medio en el grupo I de 86 a 105 fL y en el grupo II de 89 a 103 fL, ambos estadísticamente significativos ($p=0.0001$).

AZT vs AZT+INTERFERON
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO



No hubo cambios significativos en el resto de los parámetros determinados.

DISCUSION

Este estudio mostró que la combinación de AZT e Interferón alfa recombinante no ofrece mayor beneficio clínico ni mejoría inmunológica que el uso de AZT sola a dosis convencionales y sí un mayor riesgo de mielotoxicidad.

No se observó diferencia entre ambos grupos, en cuanto a la evolución clínica de los pacientes, permanecieron asintomáticos el 80% en ambos grupos, del 20% restante, dos pacientes del grupo I desarrollaron infecciones por gérmenes oportunistas (Toxoplasmosis cerebral y Herpes zoster diseminado) y del 20% de pacientes complicados en el grupo II, uno presentó un cuadro de Giardiasis intestinal y otro cardiomiopatía dilata la cual no presentaba antes del tratamiento y que además no fue reversible cuando se suspendió el mismo.

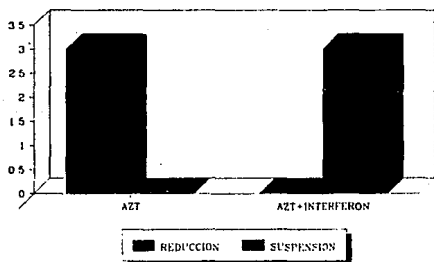
Sonnenblick y cols.(60), reportan en una revisión de 44 casos, la cardiotoxicidad del Interferón alfa a diferentes dosis, la cual se manifiesta por arritmias, isquemia, muerte súbita y cardiomiopatía dilatada, no relacionadas con la dosis acumulada, la total, ni con la duración del tratamiento, reversibles al suspender la droga en la mayoría de pacientes; se considera que la presencia de enfermedad cardiovascular subyacente es un factor de riesgo para la cardiotoxicidad inducida por Interferón.

En este caso queda la duda si se trató de cardiotoxicidad del interferón dado que no fue reversible o bien si se trató de una cardiomiopatía por el VIH en que se hablaría de una falla en la respuesta al tratamiento antiviral.

No hubo diferencia estadística en cuanto a la función inmunológica ya que el recuento de linfocitos CD4 no presentó incremento significativo alguno y en el grupo con AZT e Interferón más bien se observó una discreta disminución.

Los efectos adversos fueron similares a lo referido en la literatura mundial (31,37,37,40,46,50,60,69). La reducción de la dosis fue necesaria en presencia de toxicidad hematológica, evidente en ambos grupos y más pronunciada en el grupo con AZT e Interferón alfa.

AZT vs AZT+INTERFERON
MODIFICACION DE LA DOSIS



Los efectos más persistentes fueron anemia, leucopenia, neutropenia y linfopenia no significativas estadísticamente para ambos grupos; no así la presencia de macrocitosis, que tuvo significancia estadística para ambos ($p=0.0001$); ésta es referida (71) como el efecto hematológico adverso más común de la AZT, se presentó a las pocas semanas de iniciada la terapia y parece ser relacionada

con la dosis, ya que fue más evidente en el grupo de AZT sola (500 mg/día). La macrocitosis fue reversible al disminuir la dosis o suspender el tratamiento en ambos grupos.

Este aumento del Volumen Corpuscular Medio (reflejo de alteraciones megaloblásticas) que precede a una franca mielotoxicidad, se ha explicado por una reducción de la timidina trifosfato por la AZT (71,72) en sujetos que de por sí desarrollan deficiencia vitamínicas con mucho más frecuencia que la población general.

A diferencia de reportes previos (40,42,44,50,62,64 72), no se observaron efectos de toxicidad a nivel hepático, renal o datos de trombocitopenia con ambos esquemas terapéuticos, muy probablemente debido al tiempo de duración del tratamiento.

CONCLUSIONES

1. No hubo diferencia significativa al utilizar la combinación de AZT con Interferón alfa en comparación con el uso de dosis convencionales de AZT.
2. No hubo diferencia en la evolución clínica de los pacientes y la presencia de síndromes clínicos con ambos tratamientos.
3. Se observaron mayores efectos adversos con el uso de tal combinación, sobre todo a nivel hematológico, aunque sin significancia estadística.
4. En realidad son pocos los estudios clínicos que han sido realizados para evaluar la combinación de Zidovudina e Interferón alfa en pacientes con VIH que no tienen sarcoma de Kaposi. Una supresión viral ha sido observada en varios de estos estudios; no obstante, aún no se establece si la combinación es más efectiva que el uso de cada agente individual. En suma, la dosis óptima de la combinación aún no es conocida.
5. Es necesario un seguimiento a largo plazo y un mayor número de pacientes para determinar en forma definitiva si la combinación es más efectiva o menos tóxica que cada droga individual en el tratamiento de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana.

6. Futuros estudios son requeridos para ensayar alternativas terapéuticas que incluyan la reducción de la dosis de AZT, la terapia combinada con otros agentes como Interferones y el uso de nuevos análogos de nucleósidos menos microsupresivos como la dideoxyinosina (ddI) y la azidodideoxuridina (Azdu), así como el uso de Eritropoyetina y el Factor estimulador de colonias de granulocitos como estimulantes hemopoyéticos coadyuvantes en el tratamiento de AZT, que permitan el uso de terapia múltiple con agentes microsupresivos simultáneos como AZT e Interferón alfa.

ANEXOS

ANEXO I

CLASIFICACION DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. (Centers for Diseases Control. MMWR,35:334-339,1986).

GRUPO I. INFECCION AGUDA

Pacientes con signos y síntomas transitorios que aparecen asociados cronológicamente con infección inicial por el VIH. Se requiere demostrar seroconversión de anticuerpos contra el virus.

GRUPO II. INFECCION ASINTOMATICA

Pacientes infectados, demostrado por positividad para anticuerpos frente al VIH y/o positividad en los cultivos víricos, pero sin signos ni síntomas atribuibles a dicha infección.

GRUPO III. LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE

Pacientes infectados, con uno o más de las siguientes localizaciones extraringueales que persiste durante más de tres meses y en ausencia de una enfermedad simultánea u otra condición que explique los hallazgos

GRUPO IV. OTROS PROCESOS RELACIONADOS CON LA INFECCION POR EL VIH

SUBGRUPO A. ENFERMEDAD CONSTITUCIONAL

El paciente presenta uno o más de los siguientes síntomas: fiebre que persiste durante más de un mes, pérdida de peso involuntaria de más del 10% del peso habitual del enfermo, o diarrea que persiste durante más de un mes; ausencia de una enfermedad u otra condición que explique los hallazgos aparte de la infección por el VIH

SUBGRUPO B. ENFERMEDAD NEUROLOGICA

Uno o más de los siguientes trastornos: demencia, mielopatía o neuropatía periférica y ausencia de cualquier enfermedad o condición aparte de la infección por el VIH.

SUBGRUPO C. ENFERMEDADES INFECCIOSAS SECUNDARIAS

Definida como el diagnóstico de una enfermedad infecciosa asociada a la infección por el VIH y/o al menos moderadamente indicativa de un defecto en la inmunidad celular. Incluye: neumonía por *Pneumocystis carinii*, criptosporidiasis crónica, toxoplasmosis, strongiloidosis extraintestinal, isosporidiasis, candidiasis (oral, esofágica, bronquial o pulmonar), criptococosis, histoplasmosis, micobacteriosis típica diseminada o atípica, infección por el virus del Herpes simple mucocutánea crónica o diseminada, leucoencefalopatía multifocal progresiva, leucoplaquia oral vellosa, Herpes Zoster con afección de múltiples dermatomas, bacteriemia recurrente por *Salmonella* y *nocardiosis*.

SUBGRUPO D. TUMORES SECUNDARIOS

Definidos como el diagnóstico de uno o más tumores de los que se conoce su asociación a la infección por el VIH y que aparecen en la lista de enfermedades indicativas del SIDA y al menos moderadamente indicativos de defecto de inmunidad celular: sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin (linfoma de células pequeñas no hendidas sarcoma inmunoblástico o linfoma cerebral primario).

SUBGRUPO E. OTROS TRASTORNOS EN LA INFECCION POR EL VIH

Enfermedades u otros trastornos clínicos, no clasificables en los supuestos de arriba, que puedan ser atribuidos a la infección por el VIH y/o pueden ser indicativos de un defecto en la inmunidad celular.

Se incluyen pacientes con neumonitis intersticial linfóide. Igualmente se incluyen pacientes cuyos signos o síntomas podrían ser atribuidos tanto a la infección por el VIH como a otra enfermedad no clasificable en los otros grupos y pacientes con otras enfermedades cuyo curso o tratamiento podrían ser complicados o alterados por la infección por el VIH.

ANEXO II

OMS - RECOMENDACIONES PARA LA CLASIFICACION DE TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA

PARAMETROS	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
HEMATOLOGICO (ADULTOS)					
Hemoglobinas (g/100 ml)	11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	6.5
Granulocitos (100/cm ³)	4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	1.0
Plaquetas	100.0	75.0 - 99.0	50.0 - 74.0	25.0 - 49.0	25.0
Hemorrejia	No	Petequia	Excesa	Importante	Debilamiento por sangrado
GASTROINTESTINAL					
Bilirrubinas	1.25 xN	1.20 - 2.5 xN	2.6 - 5 xN	5.1 - 10.0 xN	10.0 xN
SGOT/SOFT	1.25 xN	1.20 - 2.5 xN	2.6 - 5 xN	5.1 - 10.0 xN	10.0 xN
F.A.	1.25 xN	1.20 - 2.5 xN	2.6 - 5 xN	5.1 - 10.0 xN	10.0 xN
Oral	Ninguno	Dolor/esfema	Erima/ulcera	Ulceraciones/tratamiento	No es posible tratamiento
Náusea/vómito	No	Náusea	Vómito ocasional	Vómito/tratamiento	Vómito intratable
Diarrea	No	Ocasional	Tolerable/2 días	Intolerable/terapia	Hemorrejia con deshidratac.
RENAL/VESICAL					
Urea sanguínea (mUN)	1.25	1.26 - 2.5 xN	2.6 - 5.0 xN	5 - 10 xN	10 xN
Creatinina	1.25	1.26 - 2.5 xN	2.6 - 5.0 xN	5 - 10 xN	10 xN
Proteinuria (gr/100 ml)	No	1+, 0.3	2-3+, 0.3 - 1.0	4+, 1.0	Síndrome nefrótico
Hematuria	No	Mictohaemática	Importante	Abundante con coag.	Uropatía obstructiva
PULMONAR					
	No	Síntomas leves	Discoa	Discoa en reposo	Completo reposo en cama
CARDIOLOGICO					
Ritmo cardiaco	Normal	Taquicardias sin.	Unifocal, PVC	Multifocal PVC	Taquicardia ventricular
Pericarditis	No	derrame asintom.	Sintomático	Tamponade/punción	Tamponade/cinugía
NEUROLOGICO					
Estado de conciencia	Alerta	Letargia transitoria	Somnolencia 50% de las horas de vigilia	Somnolencia 50% de las horas de vigilia	Coma
Pariférica	No	Parestesia y/o ROT disminuidos	Parestesias severas y/o debilidad leve	Parestesias intolerables y/o déficit motor	Parálisis
Constipación*	No	Leve	Moderada	Distensión abdominal	Distensión y vómito
Dolor**	No	Leve	Moderado	Severo	Intratable
OTROS					
Fiebre por drogas	No	38 C	38 - 39 C	40 C	Fiebre con hipotensión
Alergia	No	Edema	Broncoespasmo	Broncoespasmo/terapia IV	Anafilaxis
Ciudones	No	Eritema	Descamación seca	Descamación húmeda/ulceras	Dermatitis exfoliativa
Cabello	No	Pérdida anónima	Alopecia en parches	Alopecia total reversible	Alopecia irreversible
Infección	No	Leve	Moderada	Grave	Grave con hipotensión

* Constipación que resulte de narcóticos

** Dolor solamente relacionado con el tratamiento, no con la enfermedad.

El uso de narcóticos puede ayudar en disminuir el dolor, dependiendo del nivel de tolerancia del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. HIV prevalence estimates and AIDS case projections for the United States: report based upon workshop MMWR; 39 RR16;1-31. Nov 190.
2. SIDA/ETS. Enero 51041,1991.
3. Yarchoan R. Development of antiretroviral therapy for the AIDS and Related Disorders. The N Eng J of Med 316:557-664,1987.
4. Mitsuya H. Strategies for antiviral therapy in AIDS. Nature 325:773-778,1987.
5. De Wolf F. Effect of Zidovudine on serum human immunodeficiency virus antigen levels in syndrom free subjects. The Lancet 1:373-376,1988.
6. IV International Conference on AIDS, Estocolomo. 12-16. Abstract book. Junio 1988.
7. Lantru HD. Zidovudine a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic and therapeutic efficacy. Drugs 37 (4):438-49,1989.
8. Zidovudine and the management of HIV infection. IV International Conference on AIDS. Sn Francisco, Cal. June 1990.
9. Ruprecht R. Post exposure therapy with AZT and Interferon alpha prevents retroviral infection. IV Interantional Conference on AIDS, Stockolm, II:174. June 1988.
10. Gallo R. The Chronology of AIDS research. AIDS 259:24-28,1988.
11. Barre-Sinoussi F. Isolation of T Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science, 110:868- 870,1983.

12. Moss AR. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related conditions. *Br Med J.* 296:745-750,1988.
13. Jameson BA. Location and chemical virus synthesis of binding site for HIV-1 on the CD4. *Science*,240:1335-37,1988.
14. Lange JM. Persistent HIV antigenemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. *Br Med J.*293:1459-1462,1986.
15. Haseltine WA. The molecular biology of the AIDS virus. *Br Med J.* 293:1459-1462,1986.
16. Fauci AS. The human immunodeficiency virus; infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 239:617-622,1988.
17. Benítez-Bibriesca. Las formas preclínicas del SIDA. *Rev Med IMSS*, 26:175,1988.
18. Yarchoan R. AIDS therapies. *Sci Am*:259-88,1988.
19. James BA. Location and chemical synthesis of a binding site for HIV on the CD4 protein. *Science* 240:1335,1988.
20. Gallo R-Montagnier L. HIV/HTLV gene nomenclature. *Nature* 333:504,1988.
21. Chaisson S. Significant changes in HIV antigen levels in the serum of patients treatment with azidothymidine. *N Engl J Med.* 315:1610-1612,1986.
22. Yarchoan R. Administration of 3'azido- 3'deoxythymidine an inhibitor of HIV/LAV replication to patients with AIDS. *Lancet* 1:575-80,1988.
23. Klecker RW. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 3'azido-3'deoxythymidine for treatment of AIDS and related disorders. *Clin Pharmacol* 41:407-409,1987.
24. Child S. Canadian Multicenter azidothymidine Trial:AZT pharmacokinetics. *AIDS* 4(49):865-70,1991.
25. Cload PA. A review of the pharmacokinetics of zidovudine in man. *J Med Infect*, 18 suppl 1:15-1:15-21,1988.

26. Sim SM. The effect of various drugs on the glucuronidation of zidovudine (azidothymidine:AZT) by human liver microsomes. *Br J Pharmacol* 32(1):17-
27. Jackson GG. Human Immunodeficiency virus (HIV) antigenemia p24 in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the effect of treatment with zidovudine (AZT). *Ann Intern Med.* 108:175-180,1988.
28. Richman DD. The toxicity of azidothymidine, double blind placebo controlled trial. *N Engl J Med.* 317:192-197,1987.
29. Yarchoan R. Administration of 3'-azido 3'- deoxythymidine and inhibition of HTLV-III/LAV replication to patients with AIDS-related complex. *Lancet.* 1:571-577,1988.
30. Richman DD. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. *N Eng J Med.* 317:192-195,1987.
31. Espinosa LR. Characteristics and pathogenesis of myositis in human immunodeficiency virus infection from azidothymidine-induced myopathy. *Rheum Dis Clin North Am.* 17 (1):117-129,1991.
32. Armaudo E. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 337(8740):508-10,1991.
33. Fischl MA. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS Related Complex. A double blind placebo-controlled trial. *N Eng J Med* 317:185-187,1987.
34. Chaisson RE. *Arch Intern Med* (148):2151-2153,1988.
35. Chaisson RE. Significant changes in HIV antigen levels in the serum of patients treatment with azidothymidine. *N Eng J Med.* 315:1610-1611,1986.
36. Richman DD. Antiviral therapy of HIV infection. *Annu Rev Med* 42:69-90,1991.
37. Fischl MA. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. The AIDS Clin Trial Group. *Ann Intern Med* 112 (10):727-37,1990.
38. Wolberding PA. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cell/mm³. *Arch Intern Med.* 151 (4):709-13,1991.

39. Yarchoan R. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. *Ann Int Med.* 115 (3):184-9,1991.
40. Moore RD. Long-term safety and efficacy of zidovudine in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. Zidovudine Epidemiology Study Group. *Arch Intern Med.* 151(5):981- 86,1991.
41. Volberding PA. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 50 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Disease. *N Eng J Med* 322(14):941-49,1990.
42. Moore RD. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 324(20):1412-16,1991.
43. Collier AC. A pilot study of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 323(15):1015-21,1990.
44. Colson ER. Zidovudine (AZT) for treatment of patients infected with human immunodeficiency virus type 1. An evaluation of effectiveness in clinical practice. *Arch Internal Med* 151(4):709-13,1991.
45. Johnson VA. Two-drug combinations of zidovudine and recombinant interferon-alpha. A inhibit replication of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 synergistically in vitro. *J Infect Dis.* 164(4): 646-55,1991.
46. Cox S. Synergistic combination and peptides in the inhibition of human immunodeficiency virus. *Adv Enzyme Regul.* 31:85-98,1991.
47. Merigan TC. Treatment of AIDS with combined of antiretroviral agents. *Am J Med.* 90(4A):8S-17S,1991.
48. Groopman JE. Antiretroviral therapy and immunomodulators in patients with AIDS. *Am J Med* 90 (4A):185-95,191.
49. Berglund O. Combined treatment of symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection with native interferon-alpha and zidovudine. *J Infect Dis.* 163(4):710-15,1991.
50. Poli G. Interferon-alpha but not AZT suppresses HIV expression in chronically infected cell lines. *Science* 244 (4904):575-7,1989.

51. Orholm M. Suppression of p24 antigen in sera from HIV-infected individuals with low-dose alpha- interferon and zidovudine: a pilot study. *AIDS* 3(2):97-100,1989.
52. Kavesh NG. The combined toxicity of azidothymidine and antimycobacterial agents. A retrospective study. *Am Rev Dis.* 139(5):1094-7,1989.
53. Johnson VA. Synergistic inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro by recombinant soluble CD4 and 3'-azido-2'-deoxythymidine. *J Infect Dis.* 159(5):837-44,1989.
54. Spector SA. The antiviral effect of zidovudine and ribavirin in clinical trials and the use of p24 antigen levels as a virologic marker. *J Infect Dis* 159(5):828-8,1989.
55. Yeo M. Current and future trials with zidovudine *J Infect* 18 suppl 1:93-6,1989.
56. Estrov Z. Synergistic antiproliferative effect of interferon alpha and azidothymidine in chronic myelogenous leukemia. *Ann Int Med* 5(2):101-7,1991.
57. Edhn BR. Interferon-alpha plus zidovudine in HIV infection. *Lancet* 1(8630):156-58,1989.
58. Krown SE. Interferon alpha with zidovudine safety, tolerance and clinical an virology effect in patients with Kaposi sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 112:812- 821,1990.
59. Koech OK. Efficacy of Kemron (low dose oral natural human interferon alpha) in the management of HIV-1 infection and acquired immune deficiency syndrome. *Science* 220:868-870,1988.
60. Sonnenblick M. Cardiotoxicity of Interferon. A review of 44 cases. *Chest* 99(3):557-61,1991.
61. Oldham R. Toxic effects of interferon. *Science* 90:219-23,1982.
62. Mitsuya RT. The enhanced potential use of recombinant alpha interferon in the treatment of AIDS related Kaposi's Sarcoma. *Oncol Nurs Forum* (suppl 6):5-7,1988.
63. Crowne SM. Comparative assessment of antiretrovirals in human monocyte macrophages and lymphoid cell lines acutely and chronically infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 29:176-80,1989.
64. Friedland GH. A randomized placebo controlled trial of recombinant human interferon alpha 2A in patients with AIDS (Interferon Alpha study Group). *J AIDS* 1:111-118,1989.

65. Davey GR. A placebo-controlled trial of Interferon-alpha 2b in asymptomatic HIV infection. International Conference on AIDS. Montreal, Canada, 219:junio 4-9,1989.
66. Orholm H. Suppression of p24 antigen in sera HIV infected individuals with low-dose alpha interferon and zidovudine pilot study. AIDS 3:97-100,1989.
67. Zurich KM. Zidovudine vs alpha interferon vs the combination in patients with early HIV infection. International Conference on AIDS. Montreal, Canada,405:june 4-9,1989.
68. Berman E. Synergistic cytotoxic effect of azidothymidine and recombinant interferon alpha on normal human bone marrow progenitor cells. Blood 74:1281-1286,1989.
69. Fischl MA. Antiretroviral therapy in combination with interferon for AIDS-related Kaposi's Sarcoma. Am J Med 4(A):2S-7S,1991.
70. Seminars in Oncology. San Francisco. New directions in combination biotherapy 17 (1) supl 1:1- 15, Feb 1990.
71. Montaner J. Zidovudine for early Human Immunodeficiency virus infection: who,when, and how?. Ann Int Med 112(10):721-723,1990.
72. Douglas D. The toxicity of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-Related Complex. A double-blind, placebo-controlled trial. The N Eng of Med 317(4):192-197,1987.