

**RESULTADOS DE LAS EXPERIENCIAS
CLINICAS CON EL METODO EB-140 EN
PACIENTES SERO POSITIVOS PARA EL HIV**

AUTOR: PROFESOR DR. GONZALO BERMUDEZ CE-
DEÑO*

COLABORADORES: DR. PROF. ARTURO BERMU-
DEZ CEDENO**

DR. PROF. FERNANDO BERMUDEZ CEDENO***

DR. PROF. GUSTAVO ALMEIDA ZAMBRANO****

DR. PROF. MARCELO NOLES AGUILAR*****

ING. IND. NELSON RAMOS BAUTISTA

ING. QUIM. JORGE TRUJILLO JIMENEZ

Analista: DAVID RODRIGUEZ CASTILLO

- * Profesor Principal Coordinador del Departamento de Internado
Ciclo de Cirugía del Hospital Guayaquil, por la Facultad de Me-
dicina de la Universidad de Guayaquil. Cirujano de Planta del
Hospital Guayaquil.

- ** Profesor Principal de la Cátedra de Cirugía y de Postgrado de
la Facultad de Medicina de la Universidad de Guayaquil. Ciruja-
no de Planta del Hospital Guayaquil.

- *** Jefe de Clínica de la Cátedra de Cirugía de la Facultad de
Medicina de la Universidad de Guayaquil. Coordinador General
del Hospital León Secorra-Añazco.

- **** Profesor Principal de Ginecología de la Facultad de Medici-
na de la Universidad de Guayaquil. Jefe de la Cátedra de Gine-
co-obstetricia. Cirujano adscrito al Hospital Luis Vernaza.

- ***** Médico Cirujano. Departamento de Medicina Interna en
Barco Medical Center - New York - USA.

RESUMEN

Se ha escogido al azar 15 pacientes con inmuno deficiencia adquirida (SIDA), quienes fueron tratados con el Método EB-140 el mismo que está compuesto por 4 sustancias que actúan sinérgicamente produciendo aumento de la inmunidad y acción en las distintas fases de replicación viral (del retrovirus).

PROLOGO

La humanidad durante toda su evolución siempre ha pedido cambios, pero a su vez, esta misma humanidad le teme al cambio. Frente a esta disyuntiva, el ser humano debe cultivar en su mente y corazón el sentimiento de la insatisfacción, porque solamente progresan las mentes y corazones insatisfechos, mas no las mentes y corazones satisfechos. Para ello debemos asimilar los principios filosóficos enunciados por Hipócrates, (siglo V A.C.): "Quién tiene amor por la humanidad, tiene amor por el arte de curar", y por Pasteur (siglo XIX D.C.): "La casualidad sólo llega a las mentes que están preparadas para recibirla", aunque para ello tengamos que prepararnos para:

- Las discusiones más fatigosas,
- Las desilusiones más penosas,
- Los insultos más ofensivos,
- y lo que es peor aún, al juicio presuntuoso de los ignorantes.

Porque debemos comprender que ante la adversidad y la incompreensión, la cometa siempre se eleva contra el viento...

"Quién no intenta lo absurdo, no logrará lo imposible."

Dr. Gonzalo Bernabé Cedeña

HISTORIA

Desde 1981 que se reportaron los primeros casos de SIDA, la Ciencia Médica cumpliendo con su postulado y responsabilidad se dedica a informar sobre el agente etiológico de la inmunodeficiencia que presentan estos pacientes.

Países con gran tecnología médica y centros de investigación internacionales, descubren que el agente etiológico de esta enfermedad es una variedad de retrovirus, al cual se le ha dado diversas denominaciones:

- 1.- Virus T Linfotrópico Humano tipo III (HTLV-III)
- 2.- Virus asociados a Linfadenopatías (LAV)
- 3.- Virus asociado al SIDA (ARV)

Hasta que definitivamente el Comité Internacional de Taxonomía de los virus, lo denominó, VIRUS de la INMUNODEFICIENCIA HUMANA HIV, con el fin de que esta denominación sea utilizada mundialmente.

Este virus fue identificado en 1983 por el INSTITUTO PASTEUR de París, y luego por los científicos de los Estados Unidos en 1984, demostrando una vez más que la avanzada tecnología médica actual ha revolucionado los procedimientos técnicos de investigación, que eran diferentes en antaño, frente el conocimiento empírico de las enfermedades, el médico procedía con el método de la observación clínica y terapia que más tenía a su alcance, pero teniendo en la mente los siguientes postulados:

- 1.- Salvar vidas.
- 2.- Aliviar sufrimientos.
- 3.- Corregir deformaciones.

Frente a este azote de la enfermedad de la Inmunodeficiencia humana, en todo el mundo se hacen esfuerzos por encontrar una medicación, que mejore a estos pacientes que padecen la infección de HIV, ya que en los actuales momentos la FDA ha aprobado ciertos medicamentos específicos para esta enfermedad; pero los efectos colaterales de su administración son desastrosos.

Es así como en otros países, han usado productos naturales que tienen algún poder curativo contra las enfermedades virales, así en el Japón utilizan una variedad de alga marina (1-2-3), con cierto poder curativo, y se están realizando más investigaciones para dar sus frutos deseados (4), esta práctica se llama "medicina tradicional", la cual existe en todo el mundo, en especial en los países en vía de desarrollo, tal es así que en los actuales momentos los organismos internacionales de la salud, como la OMS, han presentado sendos documentos a todos los países para que se pueda llevar a cabo una cobertura mayor hasta el año 2000 con la utilización de la medicina tradicional.

Con esto quiero demostrar, que frente a la necesidad apremiante de por lo menos cumplir con el postulado de aliviar el sufrimiento, cualquier intento es válido, es por esto que se ha utilizado el método del EB-140, en pacientes que presentan la enfermedad del SIDA, ya que aquellas personas que han desarrollado la enfermedad están condenados a la muerte, como lo están presentando las estadísticas de todos los países, con un gran índice de infectados.

Los organismos internacionales de salud, han dado su mayor énfasis a la parte epidemiológica, tal es así que el Ministerio de Salud del Ecuador, ha puesto en circulación el manual de normas y procedimientos para el control y vigilancia del SIDA (1988).

INTRODUCCION

El virus del SIDA se está extendiendo silenciosamente por todo el mundo, desde antes que tuviéramos conocimiento de su existencia y la epidemia mundial ya estaba bien asentada en 1981, año en el que se reconoció por primera vez esta enfermedad, y se le dio su nombre. (5)

Con un criterio analítico conviene distinguir, tres epidemias mundiales del SIDA, distintas, aunque interrelacionadas, la primera es la resultante de la propia infección por el virus del SIDA; la segunda que ha seguido inexorablemente a la primera con varios años de retraso, es la epidemia de la enfermedad del SIDA; ya que el SIDA puede tardar años, incluso decenios para presentarse, tras la infección inicial por el virus. Por último, la tercera epidemia, constituida por las reacciones sociales, culturales, económicas y políticas frente al SIDA, tienen también carácter mundial de tanta importancia, como la propia enfermedad respecto al reto mundial que ésta plantea.

En 1981, cuatro grupos de investigadores de USA, diagnosticaron independientemente en jóvenes varones homosexuales una nueva enfermedad: el SIDA. Al año siguiente las pruebas epidemiológicas aportadas por los centros de lucha contra las enfermedades de Atlanta, hicieron pensar que se trataba de una nueva enfermedad infecciosa, transmisible por transfusión sanguínea. En una reunión de trabajo celebrada sobre el SIDA, realizada en Febrero de 1983, el Dr. R. Gallo, sugirió que la enfermedad probablemente estaba causada por un retrovirus linfotrópico. Todo parecía indicar que este virus estaba relacionado con el HTLV I o HTLV II, dos retrovirus linfotrópicos T humanos, vinculados a dos enfermedades graves, la leucemia de las células T del adulto, o la leucemia de células vellosas. Se pensó que podía ser un virus, cuando se demostró que los productos sanguíneos filtrados, como los que se emplean en pacientes hemofílicos, transmitían la enfermedad. La célula afectada por este vi-

rus podía ser la sub-población de linfocitos Helper/inductor, ya que su número descendía notablemente en los enfermos de SIDA. A partir de ese momento comenzó una búsqueda sistemática de retrovirus humanos en los linfocitos.

En Mayo de 1983, el Dr. Barré Sinoussi y los colaboradores del profesor Montagner, del Instituto Pasteur de París, anunciaron el aislamiento de un retrovirus en los pacientes con un síndrome de linfadenopatía, después de haber introducido ciertas modificaciones en el protocolo de cultivos celulares. La cantidad de virus disponibles era muy pequeña, y aunque se hizo un estudio por microscopía electrónica, no se pudo demostrar concluyentemente su relación con el SIDA.

Posteriormente se estableció la diferencia entre este nuevo virus y los virus de HTLV I y HTLV II en Mayo de 1984, el grupo del Dr. Gallo (6) anunció el aislamiento de varios virus en pacientes con SIDA o en madres normales de niños con SIDA, y varones homosexuales sanos. En un clon de una stirpe celular permanente H9, se consiguió la producción continuada en masa del virus y su concentración y purificación facilitaron estudios ulteriores.

El Comité Internacional de Taxonomía de los Virus recomendó en Mayo de 1988, el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana VIH, de acuerdo con sus propios criterios de uniformación de la nomenclatura internacional. Recientemente, se ha aislado en Africa Occidental un nuevo virus humano relacionado con el VIH, y asociado al SIDA. Aunque guarda estrecha relación los virus muestran algunas diferencias inmunológicas pero a los dos se les ha dado el nombre de VIH, es el VIH 1 y VIH 2 respectivamente. Las primeras imágenes del VIH obtenidas en 1983 mediante el microscopio electrónico por el grupo del profesor Montagner mostraban que el virus compartía con el HTLV I y el HTLV II no solamente algunas de sus características bioquímicas y biológicas sino también sus rasgos morfológicos principales. En los cortes finos el virus parecía una partícula esférica formada por una envoltura

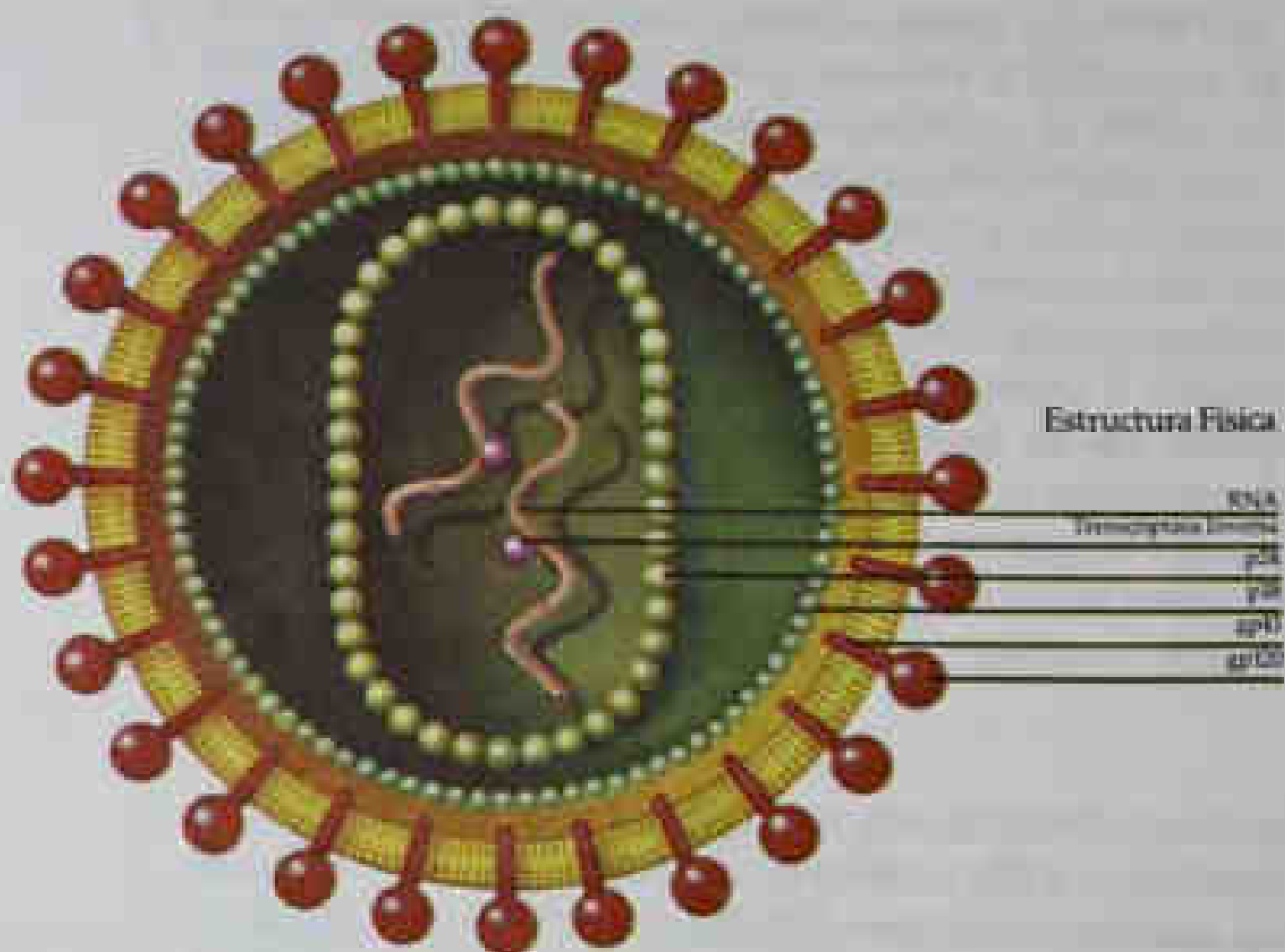
recubierta de espículas y un cuerpo interior, consistente en un denso nucleóide excéntrico. Estas características proporcionaron algunas de las pistas que ayudaron a clasificar el VIH en la familia Retroviridae. Parecía similar a los virus del grupo de Oncovirus del tipo C, debido a la localización asimétrica de su nucleóide interno o corpúsculo central, rasgo morfológico que también compartía con el HTLV I y el HTLV II.

IOLOGIA DEL HIV

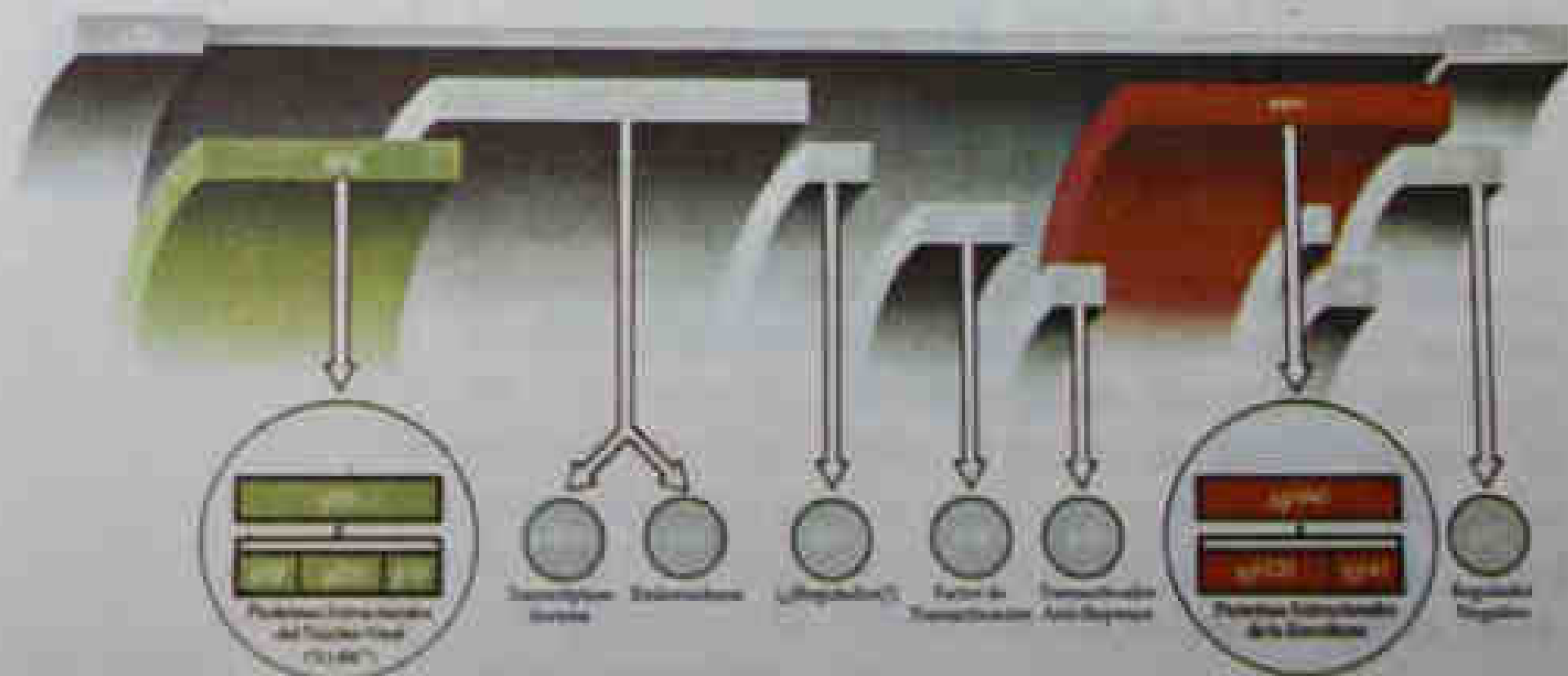
Fig. a y Fig. b

VIRUS DEL SIDA: Desde que se descubrió la enfermedad en 1981, el virus, ahora llamado HIV, su genoma ha sido clonado, secuenciado y se identificaron varios genes, incluyendo 5 genes accesorios que no se han encontrado en virus menos complejos, también se ha aprendido mucho acerca de la transmisión del HIV y de la respuesta del huésped. Todos estos datos nos llevan a la conclusión que la naturaleza insidiosa del virus, lo capacitó muy bien para resistir el ataque del sistema inmune; en la reunión de San Francisco se reconoció que el virus puede diseminarse de persona a persona, y también a diferentes tipos de células en un mismo individuo, por transmisión directa de célula a célula; además es capaz de permanecer dentro de algunas células en forma latente. Esto hace más difícil todavía el desarrollo de una vacuna. Hasta ahora los esfuerzos para desarrollar una vacuna se han centrado en producir anticuerpos capaces de neutralizar el virus libre, sin embargo, este también se transmite por contacto directo de célula a célula; citando a Jay Levy (7-8) de la Universidad de California, el modo más importante de transmisión de persona a persona, son las células infectadas por el virus, esto se correlaciona con la relativa dificultad de la transmisión del virus HIV, de persona a persona; la infección ocurre primariamente, por contacto sexual o por inyección de sangre contaminada o por transferencia de madre-hijo in útero o durante el nacimiento, pero no por contactos casuales.

Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)



Genoma Viral



La transmisión por célula a célula también es un instrumento para la diseminación del virus una vez que entra en el organismo, aunque inicialmente se pensó, que el HIV infectaba específicamente células inmunes T Helper; se ha demostrado que puede entrar en todo tipo de célula, como los macrófagos y células B, células endoteliales y ciertas células cerebrales no neuronas; Gallo y colaboradores sugieren que el macrófago puede ser el primer culpable en la diseminación del HIV; aunque el HIV infecta muchos tipos de células, mata preferentemente células T Helper; Hasseltine postula que la susceptibilidad de las células Helper, se relaciona con la presencia en su superficie de un antígeno llamado CD4, por medio del cual el virus se une a la célula y la infecta, sin embargo, ciertos hallazgos sugieren la existencia de otro receptor adicional aún no identificado.

Levy y colaboradores encontraron que las células cerebrales infectadas por el virus no producen CD4; la partícula completa del HIV está recubierta con una membrana que contiene un complejo de dos glicoproteínas virales llamadas GP 120 y GP 41, cuando el virus se une al antígeno, CD4 lo hace, al parecer, por medio de la GP120. En la infección viral, durante la réplica del virus, las glicoproteínas incorporadas en la membrana celular externa, pueden llevar a la muerte celular, por disrupción de la membrana al unirse al antígeno CD4 de la misma célula, también se une a moléculas CD4 de otras células no infectadas y forma un sincitio; esto ayuda a explicar la ablación total de las células T cuando sólo hay unas pocas células infectadas; los macrófagos y las células B tienen un menor número de moléculas CD4 que las células T y pueden ser infectadas sin muerte actuando como reservorios. La vacuna deberá reconocer y matar células infectadas para evitar la transmisión de célula a célula.

Otro problema potencial con respecto al desarrollo de la vacuna es el gran número de tipos de células que pueden servir de reservorios a formas latentes de HIV, y que al no expresar proteínas virales, escapan a las células Killer del

sistema inmune, por eso es importante saber como maneja el HIV las formas latentes por largos períodos sin que se mueran las células huésped y en esto pueden estar implicados los 5 genes accesorios. La única droga aprobada hasta ahora para el tratamiento del SIDA es AZT (3'ácido 3' de oxitidinina) que actúa bloqueando la transcriptasa inversa del genoma RNA; combinando esta droga con una que actúe inhibiendo un componente más tardío del ciclo viral se producirá una terapéutica más efectiva. Uno de los 4 genes accesorios, localizado en el extremo derecho del genoma viral y que abre la lectura 3' (3'CRF) tiene un efecto negativo sobre la replicación del virus ya que al hacer deleciones sobre él la replicación se incrementó entre 1 y 10 veces.

La expresión del gen "tat", otro de los genes accesorios, aumentó la síntesis de proteínas estructurales del virus y es activado por la estimulación inmune normal de las células T Helper infectadas.

Haseltine y colaboradores proponen que el gen "tat" aumenta la transcripción de los genes del virus en el RNA mensajero, lo que es el primer paso en la síntesis de las proteínas. Hay controversia acerca del tercer gen accesorio del HIV; Haseltine lo llamó "art" (transactivador anti-represión), el RNA mensajero del HIV contiene una secuencia reguladora que inhibe la síntesis de proteínas, a menos que sus efectos sean bloqueados por los productos del gen "art"; de acuerdo con Won Staal el "trs" (transregulador de splicing) activado, disminuye la transcripción del genoma viral, pero también es necesario para la corrección por splicing del RNA mensajero formado.

El cuarto gen accesorio del HIV es llamado "sor" y tiene menos efectos sobre la síntesis de proteínas virales, pero se necesita para la infectividad viral normal del HIV. Finalmente Wong Staal identificó un quinto gen llamado "R" cuya función es desconocida.

INMUNOLOGIA DE LA INFECCION CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La virulencia del HIV reposa en su capacidad para desacoplar el sistema que previene contra patógenos invasivos. El virus ataca el sistema inmune eliminando los linfocitos T4 que son el componente clave para generar y regular la respuesta inmune. El macrófago que es un elemento crítico para producir la respuesta inmune específica, también es infectado y usado como reservorio viral, actualmente se trata de dilucidar el mecanismo de la destrucción celular, de la persistencia viral, y descubrir formas de prevenir la propagación.

En la III Conferencia Internacional sobre el SIDA, celebrada en Junio/87, (9) la mayoría de los reportes se refirieron al papel de las respuestas humoral y celular en la prevención de la infección por el HIV en la protección que brindan contra el SIDA.

La respuesta humoral protectora (10) parece funcionar destruyendo los viriones libres en ausencia de complemento (anticuerpos neutralizantes) o eliminando partículas virales asociadas a las células; esta actividad neutralizante puede ser específica para el grupo de virus (capaz de neutralizar cepas virales heterogéneas). Los mecanismos de inmunidad celular que median la lisis de células productoras de HIV son: citotoxicidad por células T, restringidas por HLA, citotoxicidad por células natural Killer no restringidas por HLA y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Todos estos mecanismos inmunes son estimulados por la infección con HIV pero esta inmunidad natural no previene la progresión de la enfermedad. Aunque la destrucción de las células T4, es fundamental en la patogénesis del SIDA y ciertamente impide la inmunidad a largo término, otros factores, como la inmuno supresión natural debida a las proteínas del HIV, contribuyen a la incapacidad del sis-

tema inmune para contener la viremia, así que puede ser posible inducir una mejor respuesta inmune con componentes del virus, que sean más inmunogénicos que con el virión completo.

Se detectaron títulos relativamente bajos de anticuerpos neutralizantes para HIV en el suero de pacientes asintomáticos y con SIDA, pero los reportes presentados sobre la capacidad de estos anticuerpos para prevenir la progresión de la enfermedad son muy contradictorios. Looney y asociados encontraron una relación, que no fue significativa entre los títulos de anticuerpos neutralizantes contra varias cepas de HIV y los estudios clínicos de la enfermedad; Ranky y colaboradores encontraron un incremento en los títulos de anticuerpos neutralizantes en 6 de 9 pacientes con enfermedad estable comparados con 1 de 7 con enfermedad progresiva; debido a las diversas técnicas, criterios y a las marcadas diferencias estructurales y biológicas de los virus aislados, no es extraño encontrar marcadas discrepancias en las observaciones sobre la neutralización.

Ahemey y asociados estudiaron cuáles proteínas del HIV estimulaban una respuesta inmune específica después de la infección, y encontraron que los anticuerpos séricos reaccionaban marcadamente con proteínas recombinantes del extremo carboxi de GP-120, mientras que las células de los mismos pacientes proliferaban in vitro probablemente en respuesta a las mismas proteínas, en contraste, una proteína recombinante del extremo amino de la cápsula, que reaccionó pobremente con los anticuerpos indujo una buena proliferación de células T, lo que indica que regiones diferentes de proteínas de la cápsula pueden estimular la respuesta inmune humoral y celular al HIV. Según un modelo de computador, una región alfa helicoidal de la cápsula del HIV podría estimular las células T murinas, un residuo de 16 aminoácidos induciría una respuesta proliferativa después de una inmunización con una proteína recombinante de la cápsula, este es el primer paso para determinar cuáles regiones de la cápsula induce una respuesta inmune celular, que protegería a los individuos

contra la infección.

La inmunización con proteínas purificadas o recombinantes genera anticuerpos neutralizantes que podrían dar protección contra ciertas cepas de HIV. Teóricamente se podría usar una región inmunodominante de la cápsula junto con un potente coadyuvante para inmunizar a personas seronegativas con alto riesgo de contraer la enfermedad o para reforzar respuestas mediadas por anticuerpos en personas seropositivas, las zonas menos inmunogénicas pueden modificarse para realzar su inmunogenicidad y también pueden usarse cocteles de proteínas para proveer una mejor protección.

Varios grupos de investigadores reportaron la generación de anticuerpos neutralizantes específicos de grupos y tipo, luego de inocular a cabras, conejos y chimpancés con proteínas nativas purificadas y recombinantes asociadas a la cápsula.

Se detectaron anticuerpos neutralizantes específicos de tipo en un número limitado de voluntarios humanos inmunizados con la vacuna recombinante de la cápsula viral, pero no se sabe si esta respuesta inmune protegería contra una inoculación del HIV, se realizan estudios para determinar si personas infectadas con HIV que estaban vacunados con el virus recombinante presentan una mayor respuesta inmune que altere el curso clínico de la enfermedad, los resultados de un estudio en que se vacunaron chimpancés con GP-120, purificado de líneas celulares humanas y subsecuentemente inoculadas intravenosamente fueron decepcionantes ya que, aunque habían anticuerpos neutralizantes a niveles detectables, no se previno la infección. Actualmente se está intentando usar complejos inmunoestimulantes para aumentar la inmunogenicidad del GP-120, así como también el uso de combinaciones de las cápsulas de diferentes HIV aislados.

En la sesión de la conferencia dedicada a la inmunidad celular, varios grupos presentaron datos que demostraron que las células T circulantes en personas seropositivas, in-

cluyendo pacientes sintomáticos, lisaban las células blancas infectadas con vacunas de proteína recombinantes de HIV; esta actividad citotóxica de las células T, parece estar dirigida contra la cápsula y las proteínas GAG. Proteínas purificadas de la cápsula junto a células blancas T4 inducen citotoxicidad mediada por las células naturales Killer en personas seropositivas sanas y menos frecuentemente, en pacientes con SIDA. Se valoró la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos en sueros de personas seropositivas y se comparó con su perfil serológico anti HIV, encontrándose actividad en casi todos los sueros con anticuerpos contra cápsulas independiente de la presencia de anticuerpos antiproteínas GAG, esta toxicidad celular en contraste con los anticuerpos neutralizantes específicos de grupos.

Kennedy y asociados lograron generar un anticuerpo anti-idiotípico para anticuerpos monoclonales anti CD4 ya que los anticuerpos monoclonales anti CD4 compiten con el virus para unirse al CD4, se ha propuesto que los anticuerpos anti-idiotípicos podrían reaccionar directamente con la cápsula viral. En monos vacunados con anti CD4 se produjeron anticuerpos que se unían al GP-120 de HIV1 y HIV2 y neutralizaban parcialmente al HIV1 e inhibían la formación de sincitio. Este logro podría tener potencial terapéutico contra retrovirus patógenos de la familia HIV.

En futuros estudios se investigará los cambios en la expresión de otros genes en células infectadas y en células de personas seropositivas inmunológicamente sanas y establecer el papel de la expresión disminuida del RNA, M de IL-2 en la depleción celular CD4 y patogénesis del SIDA. Levy y colaboradores proponen que la depleción de células T en pacientes con SIDA puede estar mediada por un anticuerpo que reconoce una proteína de PM de 18.000 que aparece en las superficies de las células T4 activadas, pero no en las células T8, ni en las células no activadas ni en los macrófagos, los títulos de este anticuerpo parecen estar inversamente relacionados con la relación T4:T8.

PATOGENESIS DE LA INFECCION CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Fig. No. 1

El virus de la inmunodeficiencia humana (11-12) también es conocido como virus asociado a las Linfadenopatías (LAV) o virus relacionado con el SIDA (ARV) y tiene una cubierta lipídica y un diámetro ligeramente mayor a 100 Nanómetros. Visto en microscopio electrónico tiene un núcleo cilíndrico que contiene las proteínas centrales, el ARN genómico y la enzima transcriptasa inversa que clasifica al HIV como retrovirus; sin embargo ciertas características lo hacen único entre los retrovirus, como son los 5 genes adicionales además de los genes corrientes: gag, pol, gen, env, los cuales codifican las proteínas centrales, la transcriptasa inversa y las proteínas de envolturas respectivamente. Dos genes con múltiples exones, el gen "tat", y el gen "trs/art" parecen ser esenciales en las post-transcripción o reguladores transcripcionales de la síntesis del HIV. No hay replicación cuando un gen permanece inactivo. Los otros dos genes, "sor" y 3 1/2 ORF son funcionales, sus productos proteicos se detectan in vitro y se encuentran anticuerpos contra ellos en el suero de personas infectadas. Su función, sin embargo, aún no se conoce. Tampoco se conoce la función de otra región abierto a la lectura (región de decodificación) llamada "R" y localizada entre "sor" y "tat".

El HIV con bases en sus características in vitro, sus perfiles morfológicos y a comparaciones directas de la secuencia de nucleótidos, se relaciona con un grupo de retrovirus citopatíticos no transformados (lentivirus). (13)

Los lentivirus son el virus visna y el virus de la encefalitis artrítica caprina, el cual induce una enfermedad neurodegenerativa crónica en ovejas y en cabras. Con bases en la reactividad cruzada de la proteína viral, el HIV parece estar muy cercanamente muy relacionado al virus linfotrópico de células T y de simio tipo III (STLVIII) el cual produce

PATOGENESIS DE LA INFECCION CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

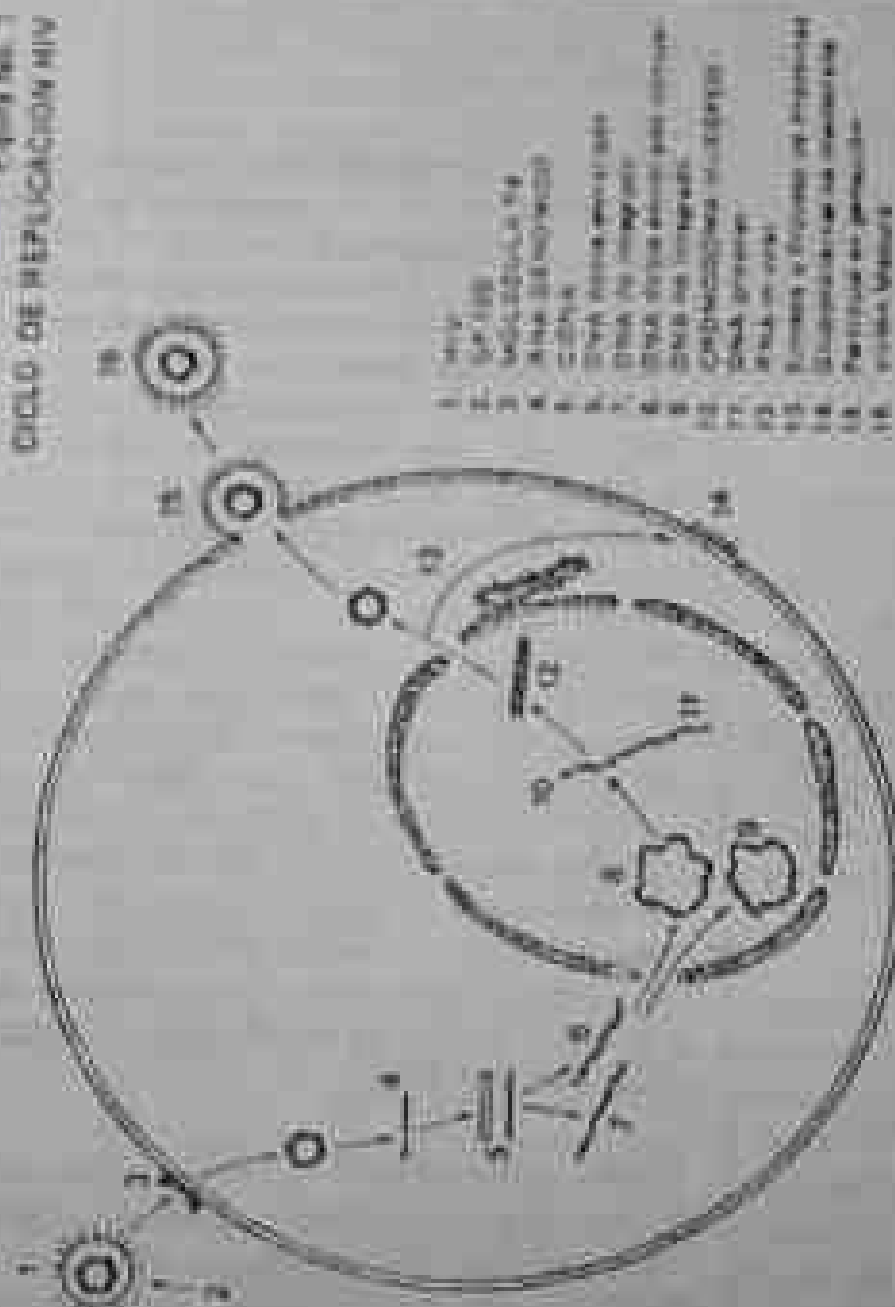
Fig. No. 1

El virus de la inmunodeficiencia humana (11-12) también es conocido como virus asociado a las Linfadenopatías (LAV) o virus relacionado con el SIDA (ARV) y tiene una cubierta lipídica y un diámetro ligeramente mayor a 100 Nanómetros. Visto en microscopio electrónico tiene un núcleo cilíndrico que contiene las proteínas centrales, el ARN genómico y la enzima transcriptasa inversa que clasifica al HIV como retrovirus; sin embargo ciertas características lo hacen único entre los retrovirus, como son los 5 genes adicionales además de los genes corrientes: gag, pol, gen, env, los cuales codifican las proteínas centrales, la transcriptasa inversa y las proteínas de envolturas respectivamente. Dos genes con múltiples exones, el gen "tat", y el gen "trs/art" parecen ser esenciales en las post-transcripción o reguladores transcripcionales de la síntesis del HIV. No hay replicación cuando un gen permanece inactivo. Los otros dos genes, "sor" y 3 1/2 ORF son funcionales, sus productos proteicos se detectan in vitro y se encuentran anticuerpos contra ellos en el suero de personas infectadas. Su función, sin embargo, aún no se conoce. Tampoco se conoce la función de otra región abierto a la lectura (región de decoficación) llamada "R" y localizada entre "sor" y "tat".

El HIV con bases en sus características in vitro, sus perfiles morfológicos y a comparaciones directas de la secuencia de nucleótidos, se relaciona con un grupo de retrovirus citopáticos no transformados (lentivirus). (13)

Los lentivirus son el virus visna y el virus de la encefalitis artrítica caprina, el cual induce una enfermedad neurodegenerativa crónica en ovejas y en cabras. Con bases en la reactividad cruzada de la proteína viral, el HIV parece estar muy cercanamente muy relacionado al virus linfotrópico de células T y de simio tipo III (STLVIII) el cual produce

Figura No. 1
CICLO DE REPLICACIÓN HIV



1. Virus
2. Entrada al citoplasma
3. Transcripción inversa
4. Formación del ADN
5. Integración
6. Transcripción del ADN
7. Traducción
8. Formación de las proteínas
9. Montaje de las partículas
10. Salida de la célula
11. Formación de nuevas partículas
12. Maduración
13. Liberación de nuevas partículas
14. Infección de nuevas células
15. Replicación
16. Liberación de nuevas partículas

en simios una especie de SIDA asociado a encefalitis. Otro grupo de retrovirus linotrópicos de células humanas llamado HIV-2/LAV o HTLV-IV se aislaron en África Occidental. El HIV-2/LAV se asocia con inmunodeficiencia y un cuadro clínico asociado con el SIDA. El HTLV-IV fue aislado en prostitutas sansas de Senegal y por su cercana identidad con el STL.V-III se sugiere que podría no ser un virus diferente o que puede ser un ejemplo de infección humana por un virus de simio.

La infección HIV resulta en varios síndromes clínicos, pero el principal es el SIDA y la encefalopatía subaguda (también conocida como encefalopatías SIDA o demencia compleja del SIDA). Revisaremos los conceptos actuales de cómo el HIV daña tanto el sistema inmune como el sistema neurológico.

SIDA

El sello del Síndrome de Inmunodeficiencia (14) es una depresión de los linocitos T4 ayudadores/inductores. Este efecto es debido al Tropismo selectivo del HIV por esta población de linocitos. Klatzman y colaboradores demostraron que el HIV se replica selectivamente en linocitos T, pero no en otros linocitos. La evidencia indica que el T4 tiene una molécula que es receptora para el HIV ya que se ha bloqueado la infección por HIV a células T4 *in vitro* por medio de anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítopos específicos (OKT4, Leu 3A) en la molécula T4.

En experimentos, Mac Dougal y colaboradores establecieron que la inmunoprecipitación del antígeno T4 en coprecipitación del GP-120 (la mayor glicoproteína de la cápsula del HIV) y viceversa de la inmunoprecipitación del GP-120 se traduce en coprecipitación de la molécula T4; además el complejo intracelular T4 y GP-120 también ha sido demostrado con una concomitante disminución de la expresión T4 en la superficie de las células infectadas. Según estudios realizados por Maden y colaboradores, las células HELA (carcinoma epitelial cervical humano) no expresan el antígeno T4 y son resistentes a la infección por

HIV. Cuando se inserta el GEN T4 dentro de la célula HELA se convierten en susceptibles al HIV y al infectarse se fusionan produciendo células Gigantes Multinucleadas que tiene una supervivencia acortada.

Después de la unión selectiva a la célula blanco, el HIV entra a la célula y es desnudado. El mecanismo de entrada aún no se conoce pero puede ser de endocitosis mediada por receptores. Stein y colaboradores sugieren que la entrada está mediada por una fusión directa. Ph independiente de la cubierta del HIV a la membrana celular. El RNA genómico se transcribe en un DNA por la transcriptasa inversa. Subsecuentemente el DNA se hace circular y es incorporado al genoma del huésped por una enzima codificada por el virus durante la división celular.

Mucho del DNA del HIV permanece no integrado en el citoplasma Fig. No. 1, el ciclo de replicación del HIV es restringido en esta etapa hasta que la célula es reactivada (15); in vitro, esto se logra por estimulación mitogénica antigénica y alogénica. In vivo los activadores potenciales incluyen a otros patógenos como el citomegalovirus, virus de la hepatitis B, herpes simple y por estimulación allogénica de la exposición del semen, sangre o haloinjerto. Luego de la activación, sigue la transcripción y la síntesis de proteínas con un procesamiento post traslacional (clivaje de proteínas y glicosilación). Las proteínas y el RNA del virus se ensamblan en la superficie celular y los viriones maduros se forman por gemación. Con la replicación viral la célula T4 es destruida. No se conoce el mecanismo de este efecto citopático, se duda si los nuevos 5 genes 'tat' y 'trv/art' son reguladores transcripcionales o post-transcripcionales así que difícilmente serán la causa de la muerte celular. Se han introducido cambios o deleciones en 'tat' y 'trv' sin cambiar la citopatocidad.

También se propone la acumulación de DNA HIV no integrado como un mecanismo de muerte celular, sin embargo, aunque el HIV no puede infectar la célula T4, la transferencia de todo el genoma dentro de tales células resulta en producción de viriones, acumulación de DNA no

integrado, sin muerte celular. La molécula T4 es importante en el efecto citopático del HIV.

Las glicoproteínas de cubierta probablemente tiene importancia en la muerte celular a través de la fusión de célula a célula (16), que resulta en la formación de una célula gigante multinucleada o sincito que luego mueren en aproximadamente un día. Los sincitos incluyen a células no infectadas porque el GP-120 de los viriones se une a la molécula T4 de estas células; una vez unido, la fusión está mediada por otra dominancia de la cápsula, una proteína transmembrana (GP-41). Mutaciones en el final 3' de *env* (cadena terminal GP-41) limitan la propiedad fusogénica del HIV. La inserción del gen *env* en células T4 no induce sincitio, esto indica que se requiere la cubierta con sus glicoproteínas intactas y también la molécula T4 para el mecanismo de fusión celular de células infectadas y no infectadas y que desemboca en la destrucción celular. Probablemente el proceso de fusión puede involucrar diferentes partes de la membrana plasmática de una sola célula infectada lo que se traduciría en cambios en la permeabilidad de la membrana y muerte celular.

Otros mecanismos pueden operar para la depleción de células T4 in vivo a linfocitos T4 infectados o no, pueden ser cubiertos con GP-120 Elvra aunque se reconoce como extraños y ser eliminados por el sistema inmune. Un procedimiento similar puede ocurrir en las células precursoras de médula ósea y llevar a la pautocopenia observada en el SIDA. Las células infectadas con HIV pueden llevar a cabo cambios en su fenotipo HLA tipo II y ser eliminadas por el sistema inmune. Debido a un gen transactivador presente en el HIV y en el virus de la leucemia de células T humanas, las células T infectadas por el virus HIV pueden ser más susceptibles a la superinfección. Así el citomegalovirus infecta células T más fácilmente si están previamente infectadas con HIV, dando como resultado depleción de linfocitos T4.

El linfocito T4 es fundamental en la respuesta inmune. Una depleción selectiva de células T4 resulta en múltiples

defectos inmunológicos, llevando a infecciones oportunistas, características del SIDA y que comprometen la vida del paciente.

Cierta población de monocitos y macrófagos, que también expresan el antígeno T4, pueden ser infectadas con el HIV, aunque por su baja densidad de moléculas T4 superficiales que los hacen refractarios a formar sincitio y menos susceptibles a la muerte celular, actúan como reservorios del virus.

La infección por HIV de monocitos y macrófagos se traduce en un defecto de la quimiotaxis, como sucede en pacientes con SIDA. El compromiso de los macrófagos alveolares puede explicar la alta incidencia de la neumonía por *pneumocystis carinii* en el SIDA en comparación con otros síndromas de inmunosupresión. Los macrófagos alveolares infectados pueden tener un papel en la neumonía linfocítica intersticial en el SIDA pediátrico aunque otro candidato para agente etiológico es el virus de Epstein Bar. La liberación de interleukina 1 o de factores de necrosis tumoral (caquetina) explica las fiebres crónicas en el SIDA pues ambos pirógenos son producidos por monocitos, el factor de necrosis tumoral es un agente catabólico y tiene que ver con la patogénesis de la caquexia, los monocitos infectados pueden transportar al HIV al sistema nervioso central.

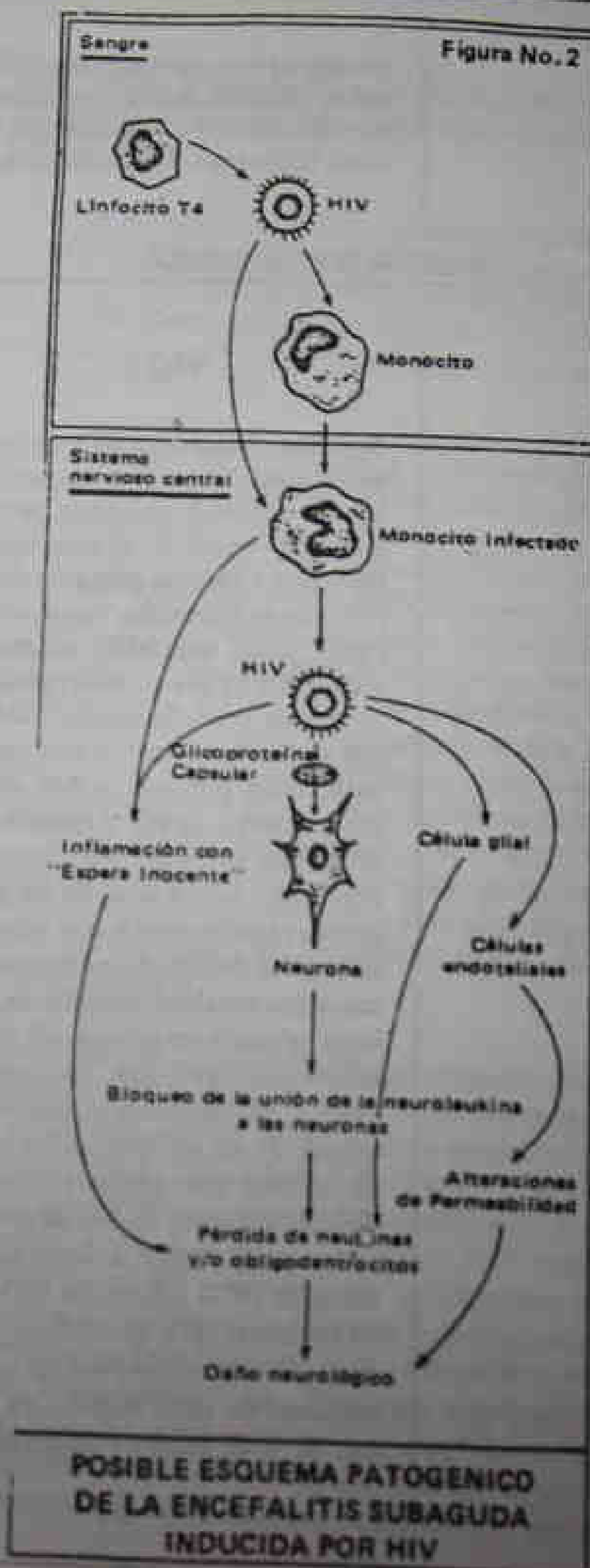
Las anomalías en células B, que consisten en la activación policlonal, con altos niveles de inmunoglobulinas y una pobre respuesta de anticuerpos a antígenos nuevos, son consecuencia directa de la infección HIV. Muchos investigadores han demostrado que la proliferación policlonal puede lograrse *in vitro* adicionando HIV o extractos inactivados del HIV a las células B. Un segmento de la glicoproteína de cubierta GP-120 es un homólogo de la interleukina, una linfoquina que activa células B e induce la síntesis de inmunoglobina. Esta mala regulación de las células B puede explicar la tendencia a padecer infecciones piógenas, frecuentes y severas, particularmente con *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

encontrados en pacientes con SIDA y particularmente con niños. Además la alta producción de inmunoglobinas no específicas pueden traducirse en un proceso autoinmune, como la púrpura trombocitopénica inmune.

ENCEFALITIS SUBAGUDA

FIG. 2

Aproximadamente el 60% de los pacientes con SIDA tienen síntomas neurológicos y un 80% a 90% de las autopsias se encontró patología neurológica. Los trastornos neurológicos más frecuentes incluyen toxoplasmosis, criptococosis y linfoma primario del sistema nervioso central. Además se presentan varios síndromes neurológicos distintos, como encefalitis subaguda, mielopatías vacuolar, meningitis aséptica y neuropatía periférica. La encefalitis subaguda (encefalopatía SIDA o complejo demencial) que es el cuadro neurológico más frecuente en el SIDA, se caracteriza por una pobre memoria, incapacidad para concentrarse, apatía y retardo psicomotor. También se presentan anormalidades focales motoras y cambios de conducta. En un 80% de los pacientes los síntomas progresan rápidamente a una demencia completa en un año. El análisis de líquido cefalorraquídeo y las radiografías no muestran cambios específicos, sin embargo la histopatología consiste en glicosís de la corteza cerebral y de los núcleos subcorticales, necrosis focal de la materia gris y blanca, inflamaciones perivasculares, agrandamiento atípico de los núcleos de los oligodendrocitos, formación de nódulos microgliales células gigantes multinucleadas y desmielinización de las sustancias blancas. Shaw y colaboradores reportaron la detección en 5 de 15 cerebros afectados de DNA y RNA de HIV por hibridación in situ. Se ha aislado el HIV de cerebros y de líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis subaguda. Con frecuencia la cantidad de virus aislados en el sistema nervioso central, excede la de sangre y de los tejidos.



Varios investigadores reportaron la producción intratecal de inmunoglobulina HIV específicas en pacientes con encefalopatías subagudas. Además el HIV es similar a otros virus (virus visna, virus de encefalitis artrítica caprina, STLV-III) que induce encefalitis. Todos estos datos aportan la etiología por HIV de la demencia por SIDA o complejo demencial SIDA y sugieren que el HIV es neurotrópico y el sistema nervioso central puede servir como reservorio para el virus. En el cerebro las células predominantemente infectadas por el HIV son los monocitos y macrófagos.

Gabuzda y colaboradores detectaron antígeno HIV en células mononucleares en cerebros afectados usando la técnica de inmunoperoxidasa que fueron morfológicamente identificadas como monocitos y macrófagos.

También demostraron que las células gigantes multinucleadas presentes en la encefalitis subaguda contienen RNA del HIV y tenían marcadores de monocitos. Willey y colaboradores también mostraron resultados similares pero encontraron infección HIV en las células endoteliales y un caso severo mostró el raro compromiso de neuronas y células gliales. Estos hallazgos sugieren que los monocitos y macrófagos tienen un papel primordial en la patogénesis de la encefalitis subaguda.

En base a los datos disponibles el HIV (16) (Fig. 2) infecta el monocito periférico, el cual funciona como vehículo de transporte, una especie de "caballo de troya" para el transporte del virus a través de la barrera hematoencefálica al sistema nervioso, con la activación celular a la diferenciación terminal, el HIV se replica en el monocito y en el macrófago. Es posible que estas células infectadas liberen linfoquinas o enzimas proteolíticas tóxicas para las células neuronales o que inducen factores quimiotácticos para una infiltración por células inflamatorias. En este punto las células neuronales y gliales son afectadas por una "destrucción inocente". Este esquema es consistente con los hallazgos histopatológicos de la encefalitis subaguda, áreas necróticas y con infiltrados por macrófagos y linfocitos.

tos. Alternativamente es posible que un compromiso endotelial, demostrado únicamente en uno de los cuatro estudios, puede alterar la permeabilidad de la barrera sangre-neurona conduciendo a disfunción neurológica.

Los estudios tendientes a detectar antígenos virales o ácidos nucleicos no apoyan la posibilidad de que la infección directa de HIV a la neurona sea un mecanismo importante en la encefalitis subaguda. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que el cerebro humano puede expresar receptores T4 y las células gliales son susceptibles a la infección por HIV in vitro. Se visualizaron, al microscopio electrónico, partículas similares al HIV en células oligodendrogliales y astrogiales. También se ha detectado RNA HIV por hibridación in situ en algunos astrócitos y microglia y en algunas neuronas. Este compromiso celular puede resultar en desmielinización o muerte neural.

La neuroleukina es un factor neurotrópico 56 kd elaborado por el músculo esquelético humano, el cerebro y la médula ósea. Además de su efecto estimulante sobre la síntesis de inmunoglobulina por células B promueve la supervivencia in vitro de las neuronas embrionarias espinales de las neuronas motoras esqueléticas y de las neuronas sensoriales. El clonaje molecular y la secuencia de neuroleukina por Gurney y colaboradores han revelado una homología moderada de aminoácidos entre este factor neurotrópico (el cual es distinto al factor de crecimiento neural) y la alta región conservada de las glicoproteínas de envoltura del HIV. Esta homología es del 30% de identidad sobre su rango de 47 aminoácidos y puede tener importancia biológica ya que los extracto proteína de HIV inhibía el crecimiento de neuronas en presencia del factor de crecimiento neuronal. Este efecto inhibitorio fue removido por el tratamiento previo de inmunoprecipitación con antisuero ANTI-GP120 implicando que el factor GP-120 era el factor inhibitorio el GP-120 recombinante purificado mostró inhibición competitiva con la neuroleukina. Además un péptido sintético de 10 aminoácidos que contienen la secuencia de HIV homólogo a la neuroleukina, también inhibía ese factor neurotrópico. Con base a estos

hallazgos la glicoproteína de cápsula del HIV GP-120, puede competir con la neuroleukina para unirse a las neuronas y causar una menor sobrevida de las células afectadas resultando en una difusión neurológica. Esta hipótesis también explica la mielopatía vacuolar relacionada con el SIDA y con la neuropatía periférica. Los virus aparecen como latentes y restringidos y no susceptibles a la depuración inmune. Los monocitos y macrófagos también contribuyen a la persistencia de HIV pues son relativamente resistentes al efecto citolítico del HIV. Además los macrófagos y linfocitos infectados en CNS pueden estar protegidos de ciertas células efectoras inmunes. Estas propiedades permiten a los monocitos y macrófagos servir de reservorios al HIV. También un pequeño porcentaje de células T4 pueden sobrevivir a la infección HIV y contribuir a la persistencia del virus.

Hay una considerable diversidad genómica dentro de los HIV aislados, la variación de una cepa a otra es grande en ciertas regiones "hipervariables" de la glicoproteína de la cápsula externa. Se ha sugerido que la selección inmune es la responsable de esta heterogenicidad y virus variantes puedan evadir el reconocimiento inmune y puedan contribuir a la persistencia viral esto dificulta a obtener una vacuna eficaz, sin embargo, no hay datos de que HIV variantes que no sean reconocidos por el sistema inmune. Además el análisis molecular de la secuencia aislada de personas infectadas no soporta esta selección inmune y la variación del HIV podría deberse a errores de la transcriptasa inversa acoplada con la selección funcional. La transcriptasa inversa de los retrovirus tiene una tasa de error muchas veces mayor de la DNA polimerasa de la célula eucariotas, magnificados por la naturalera citolítica del HIV que se traduce en múltiples infecciones requiriendo muchos casos de transcripción inversa. Las variantes del HIV son viables sino alteran la capacidad funcional del virus. Esto explica por qué las regiones hipervariables están localizadas en la glicoproteína de la cápsula externa. Por otra parte esto sugiere que los dominios conservados de la cápsula deben ser funcionales (para unirse a la molécula T4 o inducir la fusión virus célula o célula a célula) y deben

ser considerados como sitios claves en el diseño de una vacuna contra el SIDA.

MATERIALES Y METODOS

Para la realización del presente trabajo se ha tomado una muestra al azar de 15 pacientes, de los cuales, 10 son del Departamento de Epidemiología, 2 pacientes del Hospital Militar y 3 pacientes particulares.

Para el diagnóstico de la infección por HIV, nos hemos basado en la clasificación del CDC de Atlanta.

GRUPO I: Infección aguda

GRUPO II: Infección asintomática (a)

GRUPO III: Linfadenopatía generalizada persistente (a)

GRUPO IV: Otra enfermedad

Sub-grupo A: Enfermedad general

Sub-grupo B: Enfermedad neurológica

Sub-grupo C: Enfermedades infecciosas secundarias

Categoría C-1: Enfermedades infecciosas secundarias específicas enumeradas en la definición de casos de SIDA para fines de vigilancia hecha por el CDC. (b)

Categoría C-2: Otras enfermedades infecciosas secundarias específicas. (b)

Sub-grupo D: Cánceres secundarios

Sub-grupo E: Otros trastornos

Fuente: Centros para el Control de enfermedades. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 36, supl 12, 1987

(a) Se puede subclasificar a los pacientes incluidos en los grupos II y III, de acuerdo con la evaluación del laboratorio.

(b) Incluye a los pacientes cuyo cuadro clínico se ajusta a la definición de Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida usada por la CDC en los informes nacionales.

DISTRIBUCION SEGUN EL SEXO

Se distribuye del siguiente modo:

12	3
masculinos	femeninos

DISTRIBUCION SEGUN LAS EDADES

Las edades fueron de 20 a 45 años, se las dividieron en cada 5 años, obteniéndose la siguiente distribución:

5	4	3	1	2
20 a 25	26 a 30	31 a 35	36 a 40	41 a 45

FACTOR DE RIESGO

Se obtiene la siguiente distribución

6
bisexual
5
heterosexual
3
homosexuales
1
drogadicción parenteral

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico nos hemos basado en su sintomatología y exámenes de laboratorio para clasificarlos de acuerdo al

CDC de Atlanta.

Se obtuvo 9 pacientes dentro del grupo IV, subgrupo C, Categoría C-1.

Distribución general de la sintomatología que presentaron estos pacientes.

SINTOMAS PRIMARIOS

- 9 pacientes con pérdida de peso de más del 10% entre dos a tres meses de la enfermedad.
- 7 pacientes con diarrea de más de un mes de duración.

- 6 pacientes con fiebre entre 38 a 39 grados centígrados, variable, por más de un mes.

SINTOMAS SECUNDARIOS

- 9 pacientes con ganglios occipitales y axilares de más de un centímetro de diámetro, de consistencia dura, móvil y no dolorosa.

- 6 pacientes con candidiasis orofaríngeas.

- 2 pacientes con herpes zoster, uno frontal y el otro torácico.

- 4 pacientes presentaron irritabilidad.

- 2 pacientes con cefálea fronto-occipital.

- 1 paciente con astenia.

Se obtuvo 2 pacientes dentro del Grupo IV, Sub-grupo A.

Distribución general de la sintomatología que presentaron estos pacientes.

- 2 pacientes con adenitis cervical, occipital y axilar de más de un centímetro y más de un mes de presentación.

- 2 pacientes con diarrea esporádica.

- 2 pacientes con sudores nocturnos.

NO PRESENTARON SINTOMAS SECUNDARIOS

Se obtuvo 4 pacientes dentro del Grupo II.

LOS PACIENTES ASINTOMATICOS TENIAN: pruebas de Micro-Elisa positivo y Wester-Blot positivo.

DATOS DE LABORATORIO

Todos los pacientes tenían dos pruebas de micro-Elisa fuertemente positivos y el examen de confirmación del Wester-blot, positivo con las bandas "gag" y "env".

De acuerdo al cuadro clínico y exámenes de laboratorio se ha obtenido lo siguiente:

PACIENTES

GRUPO IV, SUBGRUPO C (Enfermedad de SIDA) 9
GRUPO IV, SUBGRUPO A (Complejo de SIDA).. 2
GRUPO II (Asintomáticos) 4

DISTRIBUCION DE LOS 13 PACIENTES EN CUANTO AL SEXO Y AL CUADRO CLINICO.

(17)

ENFERMEDAD	SEXO	
	Femenino	Masculino
SIDA		9
Complejo del SIDA		2
- Asintomáticos	3	1

Siendo todos los pacientes de alto riesgo y los asintomáticos por su marcada actividad sexual hasta la presente se han considerado para el tratamiento, aunque estamos conscientes de que el tratamiento debe ser para los pacientes que tienen la enfermedad del SIDA, queremos saber la bondad del tratamiento con el EB-140 en los pacientes asintomáticos como lo están haciendo en otros países.

EL METODO EB-140

MECANISMO DE ACCION

En base al conocimiento de la patogenia en la infección de pacientes con el virus HIV, en la cual encontramos una marcada supresión del sistema inmunológico, con predilección hacia los linfocitos T4 causada por un retrovirus (HIV) altamente mutante, concluimos, que el objetivo del tratamiento debe ser el de usar drogas que actúen en una forma global y sinérgica.

1.- Drogas que ayuden a reactivar el sistema inmunológico deprimido.

2.- Drogas que tengan acciones antivirales que permitan actuar en las distintas fases de la replicación viral.

Para conseguir los objetivos antes mencionados utilizamos:

a.- Dos sustancias de alto poder energizante comprobada desde hace muchos años y que contiene además minerales, oligoelementos y vitaminas en proporciones fisiológicamente adecuadas, que al actuar en el cuerpo humano, producen reactivación en el sistema inmunológico humoral y celular, haciendo posible una mejor respuesta frente al agente infeccioso. La sustancia es de fácil administración por vía digestiva no produciendo efectos colaterales ni tóxicos.

b.- Para reforzar la acción de la sustancia anteriormente citada se administra por vía endovenosa una droga que aumenta el metabolismo intermedio celular, facilita además la respiración celular y es antiinfecciosa (antiviral). Produce también un estímulo corticosuprarrenal permitiendo la salida de mineralo y glucocorticoides, que constituyen la porción salvavida de las hormonas corticosuprarrenales especialmente útiles para resistir situaciones de alarma (stress). (18-19)

Los glucocorticoides producen las siguientes acciones:

- 1.- Un aumento de la desaminación de aminoácidos por el hígado.
- 2.- Aumento de la síntesis de proteínas en el hígado.
- 3.- Conversión de aminoácidos en glucosa o sea aumento de gluconeogénesis.

Esta droga tiene a su vez un efecto sobre enzimas celulares necesarias para el metabolismo proteico, permitiendo la formación de un RNA mensajero adecuado haciendo que los monocitos y macrófagos afectados, se defiendan en mejores condiciones, cumpliendo así con sus funciones específicas frente a los agentes infecciosos.

c.- Otra droga de fácil administración por vía oral que contiene un elemento de base terciaria siendo resistente a las modificaciones del PH de las enzimas digestivas, oli-

minándose intactas por las heces en un 98% actuando sobre los gérmenes grampositivos y gran-negativos y con una acción marcadamente antiviral, especialmente sobre los virus HIV localizados en las células argentófilas del intestino terminal. Esto produce un efecto sobre los virus en reposo fuera de la fase activa de multiplicación alterando su metabolismo e impidiendo la formación de viriones.

En base a estos mecanismos se logra una acción sinérgica cumpliendo así con el objetivo fundamental propuesto de reactivar el sistema inmunológico deprimido y a su vez una acción en las distintas fases de la replicación viral, por lo que se constituyen en las drogas ideales para el tratamiento de la infección contra el virus HIV.

El METODO EB-140 cumple así con los requisitos de una medicación ideal.

1. Es de fácil administración.
2. No produce efectos colaterales ni tóxicos.
3. La actuación sinérgica permite un efecto altamente antiviral.
4. Reactiva el sistema inmunológico deprimido.
5. Beneficios clínicos obtenidos a corto plazo. (49 días).

RESULTADOS

Con el método EB-140 fueron tratados 15 pacientes que presentaron la siguiente clasificación; 9 con enfermedad de SIDA, 2 con complejos de SIDA y 4 asintomáticos, de los cuales mencionaremos los resultados de la observación clínica.

DE LOS 9 PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DEL SIDA SE OBTIENE LOS SIGUIENTES RESULTADOS (GRUPO IV SUBGRUPO C CATEGORIA C-1):

- REGRESION DE LOS SINTOMAS PRIMARIOS

DIARREA: Es inhibida a los 3 ó 4 días de iniciado el tratamiento sin usar ningún anticolinérgico, lo cual permite una recuperación de su estado deshidratado, reponiéndolo con líquidos en su alimento normal.

FIEBRE: Esta regresión se observa en igual forma a los 3 ó 4 días sin usar antitérmicos.

PESO: Se observa un aumento de 15 a 35 libras promedio; en algunos casos el aumento es mayor; hasta finalizar el tratamiento.

- REGRESION DE LOS SINTOMAS SECUNDARIOS

MONILIASIS OROFARINGEAS: Se observa una regresión a los 8 días de tratamiento con antimicóticos, en forma satisfactoria.

HERPES ZOSTER: Siendo el uno torácico y el otro frontal, se observa una regresión a los 15 días de tratamiento con el EB-140, notándose que no se acompaña de infección, ni de dolores como se conoce, en las formas corrientes de presentación.

ADENITIS CERVICAL, OCCIPITAL Y AXILAR: A los quince días con el tratamiento de EB-140 exclusivamente, presenta una regresión de unos 0.6 mm., siendo los axilares los que espectacularmente regresan a su estado normal; los otros mejoran más lentamente, volviendo a su estado normal al finalizar el tratamiento de los 45 días.

DE LOS 2 PACIENTES CON EL COMPLEJO RELACIONADO CON EL SIDA SE OBTIENE LOS SIGUIENTES RESULTADOS (GRUPO IV SUBGRUPO A):

DIARREA: Regresión de la diarrea a los 3 a 4 días de tratamiento sin usar ningún anticolinérgico.

SUDORES NOCTURNOS: Desaparecen con el trata-

miento a los 3 a 4 días.

GANGLIOS: Desaparecen al concluir el tratamiento.

PESO: Se aprecia un aumento de peso ligero, 5 libras promedio.

DE LOS 4 PACIENTES ASINTOMATICOS SE OBTIENEN LOS SIGUIENTES RESULTADOS (GRUPO II):

Con el tratamiento en dichos pacientes, se observa:

- LIGERO AUMENTO DE PESO,
- BUEN ESTADO FISICO Y MENTAL; Y
- GANGLIOS EN ESTADO NORMAL

DATOS DE LABORATORIO

QUIMICA SANGUINEA:

La hemoglobina que se encuentra baja al inicio del tratamiento en la mayoría de los pacientes asciende hasta 13 o 14 gm/mm³.

Las plaquetas, su recuento que se encontraba entre 60.000 y 70.000/mm³ se vuelven normales a los 8 días de iniciado el tratamiento, evitándose así los sangrados gingivales que presentaban.

La leucopenia mejora substancialmente.
La TSGP y TSGO son normales.

Colesterol, se observa un ligero aumento en unos, en otros se encuentran normales.

Triglicéridos, con una ligera tendencia en el límite máximo normal.

PRUEBAS ESPECIFICAS:

Pruebas de Elisa, se mantiene positiva débil.

Wester-Blot, positivo débil; pero la banda P24 que tiene un ligero valor de control del estado de la infección, no se encuentra.

CONCLUSIONES

1.- En forma general se observa una franca regresión sintomatológica en todos los pacientes; desaparecen los síntomas primarios y secundarios, hay aumento de peso y en todo es evidente que al concluir el tratamiento, obtienen un excelente estado de salud física y mental.

Dentro de este grupo de pacientes, dos de ellos han sido intervenidos quirúrgicamente:

- el primero con diagnóstico de abdomen agudo, causado por perforación de la apéndice cecal; y
- el segundo, de una herniorrafia inguinal izquierda;

dándose en ambos casos, una evolución postoperatoria dentro de los parámetros normales.

2.- Los datos de laboratorio indican que la química sanguínea se vuelve normal, mejora la plaquetopenia, con un ligero aumento de los triglicéridos.

3.- Las pruebas de Elisa se mantienen positivas débiles; el Western-Blot se mantiene positivo, pero lo más importante es que la banda P24 no se encuentra presente, lo que indica que hay recuperación frente a la infección de HIV.

4. PRONOSTICO DE SOBREVIDA. Once pacientes infectados con el HIV, de los cuales 9 tenían enfermedad de SIDA y dos con COMPLEJO DE SIDA, la supervivencia se la ha observado de la siguiente forma:

- 9 pacientes con enfermedad de SIDA.

- 1 paciente con CUATRO AÑOS de supervivencia el cual se encuentra asintomático hasta la presente y con SERO CONVERSION. (20)

- 2 pacientes con DOS AÑOS de supervivencia en igual forma asintomática.

- 6 pacientes con UN AÑO de supervivencia, asintomáticos.

- 2 pacientes con COMPLEJO DE SIDA, con UN AÑO de supervivencia, asintomático.

- 4 asintomáticos quienes se encuentran en condiciones física y mental normales.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Sulfation of the immunomodulating polysaccharide lentinan: a novel strategy for antivirals to human immunodeficiency virus (HIV). *Biochemical Pharmacology*, Vol. 37, No. 15, pp. 2387-2391, 1988.
- 2- Antiretroviral activity in a marine red alga: reverse transcriptase inhibition by an aqueous extract of *Schizymenia pacifica*. *J. Cancer Res Clin Oncol* (1987) 113: 412-416
- 3- Purification and characterization of an Avian Myeloblastosis and Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Inhibitor, Sulfated Polysaccharides Extracted from Sea Algae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Oct. 1987, p. 1524-1528.
- 4- Variety of Drugs Yielding Promising Antiviral Effects. *Medical World News*, July 25, 1988.
- 5- Para un reto mundial (invasivo) por el Dr. Jonathan M. Mann, Director del Programa Mundial sobre el SIDA. *Salud Mundial*, Marzo 1988.
- 6- Detection Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science* Vol. 224, Mayo 4-84.
- 7- Infection by the Retrovirus Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clinical, Biological, and Molecular Features. Jay A. Levy, M.D.; Lawrence S. Kominisky, M.D. *Annals of Internal Medicine*, 1985, 103: 694-699.
- 8- El Virus HTLV-III Agente del SIDA - Editado por la División Diagnóstico ABBOTT, 1985.
- 9- Immunology of Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) a view from the 10 International Conference on AIDS. Editoriales. *Annals of Internal Medicine*, September 1987 107 (2) - 409-11.

- 10- Inmunología, por William Rojas M., Quinta Edición - Editorial Fondo Educativo Interamericano 1983.
- 11- Lymphadenopathy-Associated Virus: From Molecular Biology to Pathogenicity. Luc Montagnier, M.D.; Paris, France. *Annals of Internal Medicine*. 1985; 103: 689-693.
- 12- A Human T-Lymphotropic Retrovirus (HTLV-III) as the cause of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Robert C. Gallo, M.D.; and Flossie Wong-Staal, Ph.D; Bethesda, Maryland. *Annals of Internal Medicine*. 1985; 103: 679-684.
- 13- Virología Médica Segunda Edición - Editorial ...ta Médica Mexicana S.A. 1981.
- 14- Current concepts in the virology of infection with immunodeficiency Virus (HIV). a view from the III International Conference on Aids. *Annals of Internal Medicine*, September 1987-107(3)-409-11.
- 15- Fauci: range of stimuli can activate latent HIV infection. *Infectious Disease News*, Agt. 1988.
- 16- Pathogenesis of infection with Human Immunodeficiency Virus. David D. Ho, M.D.; Roger J. Pomerantz M.D., and Joan C. Kaplan Phd. *The new england journal of medicine*, July, 1987 Vol. 317 (5): 278-85.
- 17- Síntomas Clínicos (Informativo), por los Dres. Peter Piot y Robert Colebunders, del Departamento de Microbiología, del Proyecto de Lucha contra el SIDA, Ministerio de Salud Pública, Kinshasa (Zaire) *Salud Mundial*, Marzo 1988.
- 18- Bioquímica Humana por Pasternak. Editorial EXPXS S.A. 1978.
- 19- Manual de Química Fisiológica, por Harold Harpes, Editorial Moderno S.A. 1980.
- 20- Bermúdez Cedeño Gonzalo: Un caso de seroconversión del HIV en una trabajadora del sexo portadora asintomática. *Rev. Universidad de Guayaquil*. 71 (1): 103-106, 1988.