



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

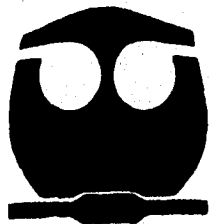
72
2j

FACULTAD DE QUIMICA

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN PACIENTES
CON SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA
ADQUIRIDA (SIDA).

TRABAJO ESCRITO - VIA CURSOS DE EDUCACION
CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MALDONADO TOVAR FRANCISCA AZUCENA



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO :

Presidente	Prof. : GUILLERMO GONZÁLEZ VARGAS
Vocal	Prof. : RAÚL NIETO CAMACHO
Secretario	Prof. : EVA DELIA CALDERÓN GARCIDUEÑAS
1er. suplente	Prof. : PATRICIA ELVIRA BERRÓN RUÍZ
2do. suplente	Prof. : ROSANA PELAYO CAMACHO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA :

HEMEROTECA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI.

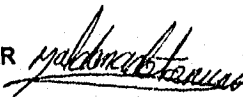
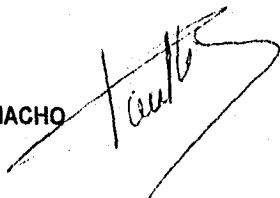
HEMEROTECA DE LAS TORRES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ASESOR DEL TEMA :

Q.B.P. RAÚL NIETO CAMACHO

SUSTENTANTE :

FRANCISCA AZUCENA MALDONADO TOVAR



DEDICATORIAS

A TI SEÑOR :

QUE SIEMPRE ME HAS ACOMPAÑADO
EN TODOS LOS MOMENTOS DE MI VIDA.

A MI MADRE :

FRANCISCA TOVAR GONZÁLEZ (+)
COMO UN TRIBUTO A SU MEMORIA
OFREZCO,
PORQUE DISTE TU VIDA POR MI,
Y ESO ES LO MÁS GRANDE QUE UN SER
PUEDE DAR.

A MI PADRE :

DAVID MALDONADO TRUJILLO
POR SU AMOR, APOYO Y COMPRESIÓN.

CON ESPECIAL CARIÑO A MI TIO :

ARQ. GERARDO MALDONADO ENRIQUEZ (+)
POR HABERME APOYADO SIEMPRE,
TANTO MORAL COMO ECONÓMICAMENTE.
NO PUDE COMPARTIR ESTE MOMENTO
PERO LO OFREZCO A SU MEMORIA.

**A MIS TIOS FRANCISCA, EMILIA , PABLO
Y A MI ABUELITA TERE**

**PORQUE ME EDUCARON SOBRE BASES
Y PRINCIPIOS SÓLIDOS COMO SER HUMANO,
POR DARME SU AMOR Y SU TIEMPO EN EL MOMENTO
EN QUE MÁS LA NECESITE POR ESO CON
AGRADECIMIENTO LES DOY LAS GRACIAS
POR LO QUE SOY.**

A MIS HERMANOS :

**JOSE ALFREDO, B. ENRIQUETA,
MA. LUISA G., PABLO Y EN ESPECIAL A
JESÚS DAVID POR SU APOYO
DURANTE MIS AÑOS DE ESTUDIO.**

CON AMOR AL Q.B.P. MARIO ACOSTA UBALDO :

**POR IMPULSARME Y APOYARME A LOGRAR
UNA DE NUESTRAS METAS PROPUESTAS.**

A MI FACULTAD DE QUIMICA :

**CON CARIÑO Y EN ESPECIAL A MIS
MAESTROS
POR HABERME TRANSMITIDO SUS
CONOCIMIENTOS EN MI FORMACIÓN
COMO PROFESIONISTA.**

A MIS QUERIDOS AMIGOS DE LA FACULTAD :

CON CARIÑO PARA OSCAR Y MA. LUISA
POR TODOS LOS MOMENTOS COMPARTIDOS
EN NUESTRO TIEMPO DE ESTUDIANTES, AHORA
SOLO SON HERMOSOS RECUERDOS.

AL INEA :

CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO A LA
**TEC. PROG. CLAUDIA MORALES
CAMPUZANO**
Y A LA **PSIC., MA. LUISA MALDONADO TOVAR**
POR SU APOYO EN LA ELABORACIÓN
COMPUTACIONAL DE ESTE TRABAJO.

AL DR. MIGUEL A. CEVERA BUSTAMANTE :

JEFE DE BANCO DE SANGRE DEL INNN
POR IMPULSARME A ALCANZAR
UNO DE MIS OBJETIVOS.

A MIS AMIGOS DEL INNN :

POR QUE ANTE TODO SON AMIGOS,
GRACIAS POR SU APOYO Y CARIÑO.

A MIS AMIGAS DE LA SEC. 130 :

PORQUE SIEMPRE HAN ESTADO CONMIGO
EN TODO MOMENTO.

CON AGRADECIMIENTOS AL HONORABLE JURADO :

PROFR. GUILLERMO GONZÁLEZ VARGAS,
PROFR. RAÚL NIETO CAMACHO,
PROFR. EVA DELIA CALDERÓN GARCIDUEÑAS.

AL Q.B.P. RAÚL NIETO CAMACHO :
POR SU SUPERVISIÓN Y REVISIÓN
DE ESTE TRABAJO.

INDICE

INTRODUCCIÓN

1.- GENERALIDADES.....	1
1.1.- Definición.....	1
1.2.- Etiología.....	1
1.3.- Patogénesis.....	8
1.4.- Vías de transmisión.....	9
1.5.- Etapas clínicas de la infección por el VIH.....	11
1.6.- Pruebas del laboratorio para la detección del VIH.....	16
1.7.- Pruebas de evaluación del estado inmunológico.....	22
1.8.- Serología típica en la infección por VIH.....	23
2.- HEMATOPOYESIS.....	26
2.1.- Eritropoyesis.....	28
2.2.- Leucopoyesis.....	30
2.3.- Trombopoyesis.....	33
3.- SISTEMA INMUNE.....	34
3.1.- Respuesta inmunológica.....	34
3.2.- Respuesta adaptativa o específica.....	36
3.3.- Factores humorales implicados en la respuesta defensiva.....	37
3.4.- Respuesta inmune.....	42
4.- HALLAZGOS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON SIDA.....	44
4.1.- Anemia y anormalidades en los eritrocitos.....	44
4.2.- Leucopenia.....	48
4.3.- Anormalidades en los leucocitos.....	49
4.3.- Trombocitopenia.....	50
5.- HALLAZGOS HEMATOLÓGICOS EN LA MÉDULA ÓSEA.....	51
6.- MECANISMO.....	59
7.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	82
8.- CONCLUSIONES.....	104
BIBLIOGRAFÍA.....	107

INTRODUCCIÓN

En 1981 fué dado a conocer el primer caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Desde entonces a la fecha los avances que realizan en investigación con respecto a esta enfermedad son muy significativos.

Actualmente se cuenta con una amplia gama de esquemas profilácticos y terapéuticos, tanto para el control del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del SIDA, así como para las infecciones oportunistas, que se presentan en este tipo de pacientes.

El éxito logrado con estos esquemas es variable, ya que va a depender de la virulencia del microorganismo, del sistema inmune, condiciones clínicas del huésped, así como también del tiempo de incubación del virus.

En base a todo esto, se hace necesario contar con marcadores, que nos indiquen la progresión de la enfermedad. Entre los marcadores más comunes se encuentran la relación linfocitos T cooperadores (CD4)/ linfocitos T supresores (CD8), los niveles de γ 2-Beta - microglobulina y antígeno P24 etc.

El presente trabajo esta enfocado sobre las alteraciones hematológicas como predictores de la infección, que pueden ser utilizados como parámetros a seguir para el pronóstico o grado de afectación desde seropositivo a SIDA.

Dentro de las alteraciones revisadas se encuentran, la anemia, leucopenia, trombocitopenia en sangre periférica. Los hallazgos hematológicos encontrados en Médula ósea, los posibles mecanismos que tratan de explicar el origen de estas citopenias, y la terapia empleada para el tratamiento de las mismas.

Con esto se pretende conocer las alteraciones hematológicas que se presentan en este tipo de pacientes, ya que aún falta mucho por saber acerca de la infección y la afectación al tejido hematopoyético, estos son elementos motivadores para los investigadores de todo el mundo, quienes tratan de dar solución, a una de las enfermedades más graves que enfrenta la humanidad en el presente siglo.

1. GENERALIDADES

1.1 DEFINICIÓN :

El síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es una enfermedad mortal que se caracteriza por un déficit inmunitario crónico que es producido por el virus de Inmunodeficiencia humana (VIH).(10)

El déficit en el sistema inmune ocasiona múltiples manifestaciones clínicas que permiten el diagnóstico de SIDA. Este diagnóstico es apoyado en la identificación del virus mediante pruebas serológicas (detección de anticuerpos), o por la determinación antigénica.

Este virus es capaz de instalarse en las células y manifestarse en una fase aguda, o permanecer ahí durante años en los cuales el paciente permanece asintomático. Posteriormente con el deterioro del sistema inmune, el organismo es incapaz de combatir ciertas infecciones oportunistas, que desembocan en una serie de enfermedades que suelen ser mortales.

Entre las afecciones que conducen al diagnóstico de este síndrome son: infecciones oportunistas, sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgking.

Por lo que el SIDA representa la consecuencia más grave de la infección por VIH.(91)

1.2 ETIOLOGÍA

En 1980 fué aislado el primer retrovirus humano. El virus linfotrópico- T - humano tipo 1 (HTLV-1) que infectaba a los linfocitos T. Dos años más tarde se aisló otro virus emparentado, el virus linfotrópico -T- humano tipo II (HTLV-II), los cuales compartían algunas características como la infección a través de sangre , por contacto sexual, e infectaban a las células T.

Aunado a esto en 1981 se empezaron a diagnosticar los primeros casos de SIDA, cuyos antecedentes eran similares a los anteriores, lo que llevó a la pauta a los investigadores que esta enfermedad era causada por un retrovirus.

Consecuentemente en 1983, se aisló por primera vez el virus, en el Instituto Pasteur en Francia por el Dr. Luis Montagnier y colaboradores que en base a sus estudios demostraron que era un retrovirus y lo llamaron virus asociado linfadenopatias (LAV).

Conjuntamente en 1984 en Estados Unidos, el virus fue aislado en el Instituto de Cancerología, por el investigador Robert Gallo y colaboradores, quienes lo nombraron virus linfotrópico T humano tipo III (HTLV-III).

Debido a la variación en la denominación de este virus, el nombre definitivo, fue establecido por el comité internacional de taxónomos nombrándolo virus de Inmunodeficiencia humana (VIH).

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus, cuya característica es su capacidad de revertir el flujo normal de información genética que va de RNA a DNA y a proteínas. Ya que el material genético de los retrovirus es RNA y en su ciclo de vida se lleva a cabo una transcripción reversa por medio de una enzima única llamada transcriptasa reversa, que utiliza el RNA vírico para fabricar una copia de DNA la cual se integra al genoma de la célula huésped y sirve de base para la replicación del virus.

Dentro de la familia de los retrovirus existen 3 subfamilias: Los oncovirus llamados así por que inducen tumores, aquí se encuentran clasificados los retrovirus humanos HTLV-1 que causa la leucemia de las células T y el HTLV-II que produce linfomas de células T.

Los espumavirus o virus espumosos que han aislado tanto de simios como de humanos, los cuales causan vacuolización en células infectadas y no han sido asociados a ninguna enfermedad en humanos.

Y por último tenemos a los lentovirus, que incluyen a los virus de inmunodeficiencia en felinos y simios, virus de leucemia en bovinos, virus de visna en ovejas, virus causantes de anemias en equinos, virus de encefalitis artritis en caprinos, y los virus que infectan a los humanos VIH -1 y VIH-2 .(2) (3) (33) (91)

Tanto el VIH-1 como el VIH-2 tiene una estructura antigénica parecida y ambos pueden producir el SIDA.

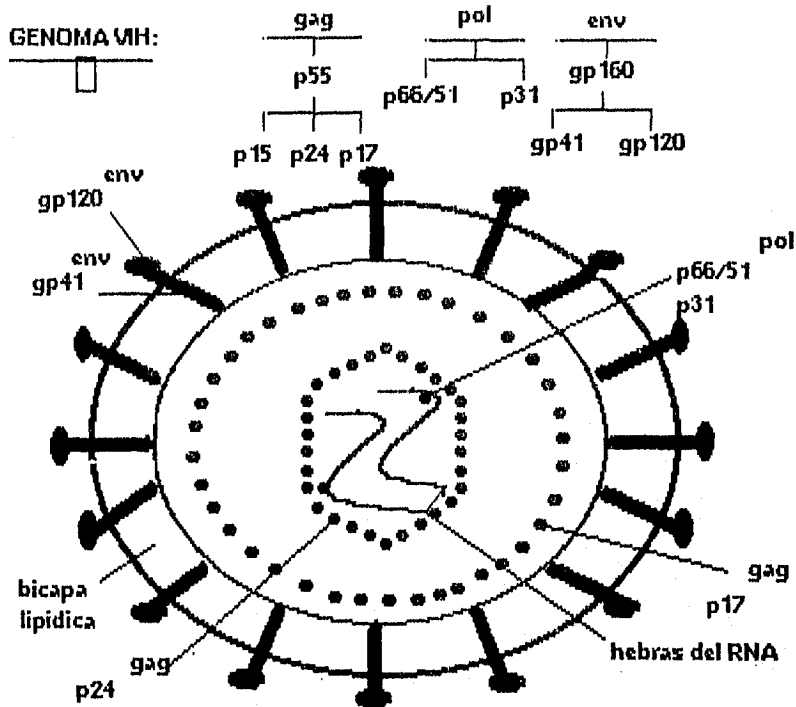
El VIH-1 inicialmente se observó que se concentraba en África Central, mientras que el VIH-2 se localizó fundamentalmente en la parte Occidental de África. Actualmente su propagación es dinámica encontrándose en otros continentes, el VIH-2 es menos patogénico y prevalente que el VIH-1.(36)

Similarmente a otros retrovirus el VIH mide aproximadamente 100 Nm de diámetro dentro de este se encuentra un genoma de una sola hebra de RNA una nucleocapside cilíndrica, la cual también contiene enzimas virales que va a utilizar para su replicación la proteína integrasa y transcriptasa reversa y alrededor de la nucleocapside se encuentra cubierta de lípidos.

La estructura básica del genoma del VIH, esta formada por 3 genes principales: el gen gag, pol, y env. El gen gag codifica para la lipoproteína precursora P55 de la cual se derivan la proteína de matriz P17 y las proteínas de la nucleocapside P15 y P24.

El gen pol esta encargado de producir 3 enzimas la endonucleasa (P31), proteínasa (P10) y la transcriptasa reversa (P66/51).

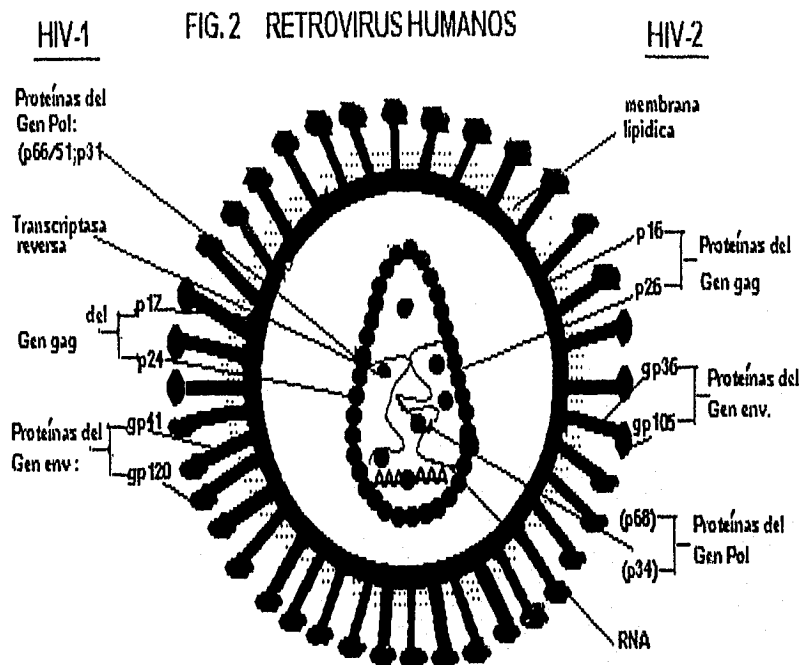
Por último la región env la cual codifica para una proteína glucosilada que va sintetizar las glicoproteínas de la envoltura la gp41 que ocupa todo el espesor de la membrana y la glicoproteína gp120 que se encuentra en el exterior de la misma (fig. 1).



Principales proteínas en el análisis de Western blot.

- gp 160 - Glicoproteína precursora env.
- gp 120 - Glicoproteína env.
- p 66 - Transcriptasa reversa
- p 55 - Proteína precursora core
- p 51 - Transcriptasa reversa
- gp 41 - Glicoproteína transmembrana
- p 31 - Endonucleasa
- p 24 - Principal proteína core
- p 17 - Proteína core

El VIH-1 y VIH-2 son genéticamente similares tiene el mismo efecto sobre el sistema inmune. En la fig. 2 se muestra la estructura genética de ambos virus difiere la estructura del genoma del VIH de otros retrovirus, por la presencia de 6 genes reguladores adicionales estos incluyen el gen tat, rev, nef, vif, vpr, vpu. (fig 2)



El gen tat se encarga de activar, desactivar y determinar la cantidad de proteínas que se van a sintetizar, el gen rev (regulador de proteínas virales), codifica una proteína, la cual es importante en la transición del gen regulador primario a la expresión de proteínas estructurales similarmente al gen tat, este gen es crítico para una replicación competente.

El gen nef (regulador negativo) es una proteína de que se encuentra localizada en el citoplasma, funciona como ya se menciono como un regulador negativo en la expansión viral.

El gen vpr aún no se identifica su función en el ciclo de vida del virus, y se ha visto que no es esencial en la replicación.

Finalmente los genes vif (factor de infectividad viral) y el gen vpu codifican para proteínas que son importantes en las etapas posteriores del VIH.

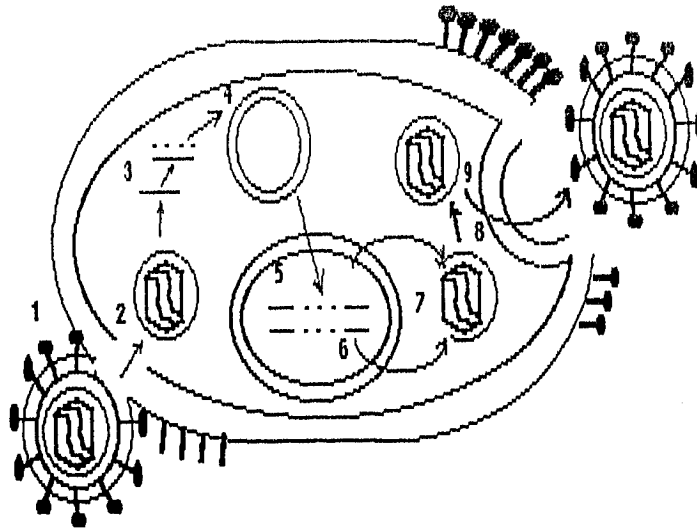
El VIH es único en su género, presenta una marcada heterogenicidad. Esta heterogenicidad se da a diferentes niveles de continente a continente, de un individuo infectado a otro, y dentro del mismo individuo. Estas divergencias genéticas pueden ser producidas por la terapia antiviral utilizada, o sin tales estímulos. Esta variabilidad también puede derivar de la alta mutación espontánea encontrada en estos virus, la cual puede ser relacionada a errores comunes en la transcripción realizada por la enzima transcriptasa reversa, aunado a esto el virus posee una gran capacidad de cambiar de aspecto molecular y esto resulta ser de un millón de veces más rápido que otros organismos, esto explica en parte las dificultades que tiene el sistema inmune para detectarlo y eliminarlo, además para desarrollar una vacuna protectora y una terapia antiviral efectiva .

El ciclo replicativo del VIH, se inicia con la adsorción de éste a la célula blanco, como son los linfocitos, monocitos, macrófagos y otras células que presentan el marcador CD4 en su superficie este marcador interactúa con las glicoproteínas de la membrana del virus (gp120), posteriormente se fusionan permitiendo la entrada de la nucleocapside del virus al citoplasma de la célula huésped. La nucleocapside es descubierta para permitir la replicación del RNA viral, esta función se lleva a cabo por la enzima transcriptasa reversa, quien va a transcribir el RNA a DNA. Este DNA se circulariza y migra al núcleo celular, una vez ahí, el DNA se integra al genoma de la célula huésped mediante la enzima endonucleasa (integrasa), después de la integración la célula queda crónicamente infectada convirtiéndose en provirus, el cual puede ser activado o permanecer en estado latente por años aún no se entiende esta variabilidad pero puede ser debido a la cepa particular del VIH involucrado, de tipo de célula infectada o del sistema inmune del huésped.

Posteriormente el DNA proviral es transcrito al RNA mensajero viral, este sirve de base para la síntesis de proteínas virales .

Estas proteínas virales junto con la capsida (core ó genoma del RNA viral), son ensamblados y migran hacia la membrana plasmática de la célula infectada, después de la interacción con los lípidos de la membrana celular. El virión maduro es liberado mediante el proceso de gemación ó endocitosis (fig. 3).

FIG. 3 REPLICACIÓN DEL VIH



- | | | |
|---------------------------|---------------------|--|
| 1.- Adsorción | 4.- Circularización | 7.- Traducción |
| 2.- Desdoblamiento | 5.- Integración | 8.- Emsamblaje partículas del core o capsida |
| 3.- Transcripción inversa | 6.- Transcripción | 9.- Emsamblaje final/liberación |

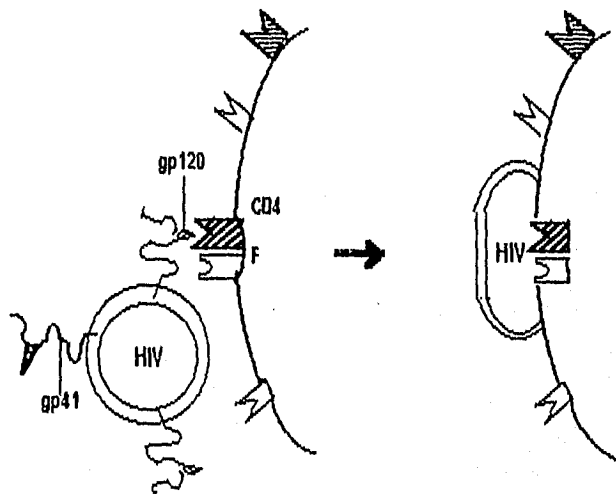
La diseminación del virus puede ocurrir por infección de virus libres, o probablemente la transferencia de célula a célula, la transmisión del VIH por contacto de célula a célula sin la liberación del virión fuera de la célula, es importante en zonas como los nódulos linfáticos y cerebro donde las células infectadas y no infectadas pueden estar en contacto en este caso las proteínas de la envoltura que están presentes en una célula infectada hacen contacto con el receptor CD4 de una célula no dañada, dan como resultado la transferencia de componentes virales a la célula no dañada, estas dos células pueden fusionarse o morir o permanecer infectadas permanentemente y diseminarse a otras células y contagiarlas, sin que el virus sea liberado. (33) (36)

Existen otras evidencias que indican que la proteína CD4 no es el único receptor para VIH, algunas de estas células carecen de proteínas CD4 o expresión de RNA, y son infectadas por el virus, incluso los linfocitos CD8 que carecen de la molécula CD4 pueden infectarse, si son coinfectadas por otros retrovirus como el HTLV-1.

Otras observaciones de laboratorio demuestran que los anticuerpos gp41 la proteína transmembranal de VIH puede evitar la infección viral, de estos estudios se sugiere que quizás existan 2 sitios para interacción del virus con la superficie celular.

La proteína gp120 de la cubierta del VIH, para eligirse a CD4, mientras que gp41 actua como proteína de fusión e interactúa como un receptor celular separado, así, ambas proteínas trabajan en conjunto para permitir una entrada más eficiente del VIH, al interior de la célula huésped, tambien se encontró un receptor potencial para el virus, la galactosilceramida, en la célula de lagfia cerebral en cultivo, los anticuerpos contra esta molécula bloquean la infección por VIH, de estas células CD4 (-), sin embargo este glucolipido específico de las células cerebrales no esta presente en todas las células carentes del marcador CD4 como los fibroblastos, de modo que existen aun otros receptores a estas células CD4(-), que son infectados por el receptor gp41 a través del mecanismo de fusión (fig.4).

FIG.4



1.3 PATOGÉNESIS

El VIH presenta un tropismo selectivo por los linfocitos que en su superficie tienen el marcador CD4, como los linfocitos T cooperadores, presentándose una disminución crónica de esta población celular, que conduce por ende a una supresión en la respuesta inmune, ya que estas células tienen una amplia participación en el sistema inmune.

El valor normal de los linfocitos es de 750-2400 células/mm³, de los cuales del 36-67 % ó de 250 - 1600 células/mm³ corresponden a los linfocitos T cooperadores., se considera que cantidades menores de 200 células/mm³ de linfocitos CD4, son de alto riesgo para desarrollar SIDA.

En el laboratorio una de las primeras observaciones, encontradas en pacientes con SIDA, presentaban una relación inversa de las células T cooperadoras (CD4) con respecto a las células T supresoras (CD8), las cuales se encontraban en cantidades normales o ligeramente aumentadas, en base a esto se consideró como uno de los principales indicadores la relación CD4 / CD8, para el seguimiento en la infección de VIH desde seropositivo a SIDA.

Ya que la consecuencia más importante de la infección a las células blanco es el efecto citopático (viene del grupo Cyto= célula y patología = estado anormal), donde las células se infectan con el virus y por lo tanto estas mueren y dan como resultado una reducción progresiva en las células blanco.

Aún no se definen los factores que permiten la disminución de estas células, entre estos factores se encuentran, una destrucción autoinmune de las células CD4, la formación de una gran sincitía que es la fusión múltiple de membranas celulares mediados por la glicoproteína 41 (GP41) de los linfocitos infectados de los no infectados, la producción de sustancias virales o celulares del huésped que sean tóxicas para los linfocitos, o una disminución en la producción de sustancias necesarias para su desarrollo normal y funcional, la infección a las células progenitoras lo cual limita la capacidad del huésped para producir más linfocitos CD4.

De tal modo cualquiera que sea el mecanismo, esto es un suceso crítico, ya que la disminución de estas células que conducen a una profunda deficiencia inmune asociada a la infección por VIH.

Por lo que constituye un excelente marcador, la cuantificación de linfocitos CD4 para conocer el grado de supresión inmune, como también el riesgo de progresión a etapas más avanzadas de la infección y la respuesta a la terapia antiretroviral.

El VIH también presenta un tropismo por la línea celular monocitos/macrófagos que tienen el marcador CD4, en contraste con los linfocitos, el efecto no es citopático y aunque la célula no es destruida esta resulta crónicamente infectada, el carácter no citopático del VIH, sobre los macrófagos de los tejidos, sugiere que esas células son importantes reservorios para el virus, particularmente en el cerebro donde son las células más predominantemente infectadas.

El aislamiento del VIH a partir de los monocitos circulantes, ha sugerido que esa población celular, puede actuar como vehículo para diseminación de virus, a través del organismo, y aunque no es citotóxico para los monocitos/macrófagos, el virus tiene un efecto sobre numerosos aspectos funcionales de esas importantes células efectoras inmunes. (36) (4)

Dentro de esos efectos se encuentran : a) disminución en la respuesta de migración de los quimiotantes, b) defectuosa muerte intracelular de varios microorganismos como *Toxoplasma gondii* y *Candida* sp., c) una reducida expresión en la membrana de la molécula de clase II, HLA-DR, lo cual puede dañar la capacidad de los monocitos-macrófagos, para procesar apropiadamente y presentar al antígeno a los linfocitos T y , d) la producción excesiva del factor alfa de necrosis tumoral por los monocitos en etapas avanzadas de la infección por VIH.

1.4.- VÍAS DE TRANSMISIÓN.

La transmisión del VIH ocurre por las siguientes vías :

A).- Por contacto sexual (horizontal)., B).- Parental (horizontal) y C).- Perinatal (vertical).

A.- Por contacto sexual: Este tipo de transmisión es bidireccional y puede ocurrir cuando hay un intercambio de semen y/o líquido vaginal y uno de los participantes se encuentra infectado. Siendo más frecuente en parejas homosexuales (hombre-hombre), siguiendo el contacto heterosexual (hombre-mujer), siendo menos frecuente (mujer-hombre).

Los factores de riesgo en estas relaciones se dan por el coito anal, ya que la penetración peneana implica laceraciones en la mucosa rectal agregando a esto la promiscuidad.

B.- Vía Parental (horizontal): Se refiere a contraer la infección a través de productos sanguíneos contaminados, ya que en estudios realizados, se señala que la aparición de casos de SIDA en receptores de productos sanguíneos y la incidencia en donantes fue uno de los primeros indicadores de la naturaleza de la adquisición de la infección por VIH. Esto puede ocurrir por la transfusión de concentrados eritrocitarios, concentrados de plaquetarios, plasma, factores de coagulación y todos los derivados que se obtienen a través del fraccionamiento de la sangre total.

Actualmente han disminuido notablemente este tipo de transmisión, por la implantación de pruebas para detectar tanto a los virus, como a los anticuerpos en disponentes sanguíneos.

Otro tipo de transmisión a través de esta vía parental es el uso de agujas contaminadas y esto se presenta en personas que ingieren drogas por vía intravenosa, y que son importantes reservorios del VIH, además constituyen el grupo más grande de Europa y Estados Unidos de heterosexuales infectados por esta vía .

Por último y el menos frecuente se presenta, por el daño con agujas o productos contaminados en los trabajadores al cuidado de la salud de alto riesgo (médicos, enfermeras, químicos, técnicos, etc.). Por contacto con la piel, heridas abiertas, membranas, mucosa, esto como se indico es muy poco frecuente ya que va a depender de la vía de exposición y del volúmen del material infectado al cual la persona fué expuesta y esto se reduce aún más por las precauciones universales tomadas para tratar a pacientes infectados por el VIH.

C).- Vía Perinatal (vertical)

Este tipo de transmisión es vertical y puede ocurrir en el embarazo, en el parto o despues del parto.

1).- Vía Intrauterina: Desde que empezaron a aparecer los primeros casos de SIDA en lactantes, se sospecho de esta vía, debido al período relativamente corto en que algunos de ellos desarrollaba el SIDA, se ha logrado demostrar la infección del VIH, en los tejidos de un feto de 15 semanas de gestación, así como también ha sido aislado en el líquido amniótico.

2)._ Durante el Parto : Sucede que al existir contacto de la sangre materna con la del niño, se plantea la posibilidad que la transmisión ocurre durante el parto, este mecanismo es difícil de comprobar, porque la transmisión puede ocurrir anteriormente a través de la placenta.

3)._ Por Lactancia : El VIH ha sido aislado de la leche materna en portadoras sanas, el riesgo de transmisión se desconoce pero parece más bajo comparado con los anteriores.

El VIH también se ha obtenido de otros fluidos corporales como lágrimas, saliva, fluido cerebro espinal y M. ósea., Su presencia en esos fluidos no implica necesariamente que pueda ser transmitido a través de estos, actualmente no se ha demostrado que por estos fluidos se pueda adquirir la enfermedad. (6)

1.5 .- Etapas clínicas de la Infección por VIH.

La infección por el VIH es considerada un espectro biológico, que va desde portadores sanos, hasta aquellos con una supresión inmune avanzada que presenta infecciones oportunistas y malignencias, se han desarrollado varios esquemas de clasificación siendo la más utilizada la del centro de control de enfermedades (CDC), el cual establece en general que el estado progresivo de la enfermedad se da en las siguientes etapas o fases :

A).- Fase aguda : Se puede o no presentar esta fase, y que se caracteriza por un síndrome viral febril, no específico, que puede confundir con otras enfermedades como influenza, rubeola, mononucleosis infecciosa. Esta etapa se manifiesta de una a dos semanas después de haber adquirido la infección.

B).- Etapa Asintomática : Todas las personas después de la infección entran a una fase asintomática de duración variable, en esta etapa el virus se encuentra en estado latente, en espera de un mecanismo desencadenante para su replicación, el período de incubación del virus es un promedio de 11 años, el paciente no presenta ninguna manifestación clínica, por lo que la enfermedad no puede ser detectada clínicamente, lo es únicamente ante pruebas antigénicas y serológicas, las cuales nos indican que el paciente ha estado en contacto con el virus, un importante indicador en esta etapa es el recuento de las células CD4, ya que éstas van disminuyendo progresivamente y nos indica el paso a la siguiente etapa de la enfermedad.

C).- Linfadenopatía Generalizada Persistente :

El virus se activa y las defensas del organismo comienzan a disminuir, se inflaman los ganglios de distintas partes del cuerpo, el tiempo de duración de esta etapa es de meses (4).

D).- SIDA.- El diagnóstico de SIDA establece en aquellas personas infectadas que tienen una cantidad menor o igual de 200 linfocitos CD4 o menor del 14% de los linfocitos totales (tabla 1).

TABLA 1

Etapas clínicas de la infección por VIH, cantidad de linfocitos CD4 y el tiempo de progresión.

Etapa clínica	Duración	Cantidad de linfocitos CD4/ul
Infección de VIH aguda	1 ó 2 semanas	> 750
Asintomática	2 a 10 años	750 a 200
Sintomática	0 a 5 + años	500 a 100
Enfermedad del VIH avanzada (SIDA)	0 a 3 + años	< 200
Enfermedad del VIH etapa final (SIDA)	0 a 2 + años	< 50

Además presentan infecciones oportunistas como es neumonía causada por Neumocystis carinii (PCP); la cual es una enfermedad muy común en esta etapa, enterocolitis producida por Cryptosporidium, esofagitis por Herpes o Citomegalovirus (CMV), neumonía recurrente, meningitis, encefalitis asociadas con las Aspergillus, Criptococcus neoformans, Citomegalovirus, Toxoplasma gondii.

Infecciones por candida en orofaringe, esofago, vagina y tuberculosis pulmonar. Aunado a esto presenta neoplasias como es el Sarcoma de Kaposii que es un cáncer de piel que fue una de las primeras manifestaciones que contribuyeron al descubrimiento del SIDA , ya que este solo se presentaba en personas mayores, y no en personas jóvenes como se manifestaba en aquellas con infección por VIH, también presentan linfomas - no Hodgkins, leucemia linfocítica, linfoma de Burkitts, carcinoma de orofaringe, carcinoma hepato celular, carcinoma adenoescamoso de pulmón, carcinoma de cervicoinvasivo (Tabla 2).

TABLA 2

Infecciones, malignencias y síndromes neurológicos, comunmente asociados en la infección por VIH/SIDA. (33)

VIRUS :

Virus herpes simple.
Virus de varicela zoster diseminado
Cytomegalovirus (retinitis,colitis)
Virus Epstein-Bar (linfoma de célula B)
Papilomavirus (Neoplasias)
Papovavirus (JC Induce en : Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

BACTERIA

Streptococcus pneumoniae (bacteremia)
Haemophilus influenzae (bacteremia)
Salmonella (bacteremia recurrente)
Mycobacterium tuberculosis (extrapulmonar)
Mycobacterium avium-intracellulare (diseminada)
Otras micobacterias atípicas (extrapulmonar)

HONGOS :

Candida (esofagitis)
Histoplasmosis (diseminada)
Coccidioidomycosis (diseminada)
Cryptococcus neoformans (meningitis, pneumonia, diseminada)
Otras infecciones por hongos diseminados (blastomycosis, aspergilosis)

PROTOZOARIOS :

Neumonía por Pneumocystis carinii (recientemente reclasificada como un hongo)
Toxoplasmosis
Isospora belli
Leishmaniasis

CANCERES :

Sarcoma de Kaposi Linfomas de células B
Síndrome neurológico
Complejo demencial del SIDA
Neuropatía sensorial periférica : neuropatías
Meningitis crónica
Poliradiculoneuropatía inflamatoria
Miospatía (inflamatoria y no inflamatoria)

En base a esta patología el paciente no muere de SIDA sino a consecuencia de alguna de estas enfermedades, ya que su sistema inmune esta abatido y su organismo es un campo fértil para la adquisición de dichos padecimientos, los factores que contribuyen al paso de asintomático a SIDA son los siguientes:

D.1.- La presencia de síntomas en la fase aguda conduce a una disminución en las células CD4 y el progreso de la enfermedad, aunque se ha visto que pacientes sintomáticos con niveles altos de células CD4 no progresan rápidamente a SIDA.

D.2.- La naturaleza de la cepa viral: la población viral durante la fase aguda parece ser homogénea y consiste predominantemente en una cepa, durante la fase asintomática la población viral vista puede llegar a ser más compleja, esta variabilidad contribuye en la patogenicidad de la infección.

Cepas de virus más lentos y menos virulentos están presentes más a menudo en las primeras etapas de la enfermedad que en las etapas posteriores, por ejemplo un fenotipo llamado lento / bajo (por replicación lenta/ ineffectividad baja) o tipo de inducción de sincitios es aislado más frecuentemente de individuos asintomáticos en cambio el fenotipo rápido/alto o tipo de inductor de sincitios es más comúnmente encontrado en pacientes con SIDA.

D.3.- Respuesta inmune del huésped. - Los niveles de varios anticuerpos contra las proteínas del VIH, reflejan la fortaleza y calidad de la respuesta inmune.

D.4.- Nivel de carga viral.- En los individuos asintomáticos comparados con pacientes con SIDA generalmente tienen niveles más bajos de viremias, cuando es detectado por cultivo celular, antigenemia P24, por (reacción en cadena de la polimerasa), también parece ser que la carga viral se incrementa progresivamente durante la fase asintomática en la magnitud al cual esto ocurre probablemente contribuye a la velocidad o rapidez con el cual el individuo desarrolla el SIDA.

Como un corolario los individuos con una carga viral más alta en las primeras etapas de la infección son más probables para progresar más rápido al SIDA, que aquellos individuos con poca o no detectable viremia, el nivel de viremia puede ser uno de los factores críticos que afectan el avance de la enfermedad, controlar la replicación viral, es uno de los factores claves para controlar la enfermedad. (4)

En resumen la clasificación de la infección del VIH por CDC en 1992 fué la siguiente :

- GRUPO I : Infección Aguda .
- GRUPO II : Infección Asintomática .
- GRUPO III : Linfadenopatía Generalizada Persistente .
- GRUPO IV : Otras Enfermedades :
- IVA) : Enfermedades Constitucionales, complejo relacionado al SIDA .
- IVB) : Enfermedades Neurológicas .
- IVC) : Infecciones Secundarias .
- IVC1) : Infecciones oportunistas que definen al SIDA .
- IVC2) : Otras Infecciones Secundarias Especificadas .
- IVD) : Cánceres Secundarios, Sarcoma Kaposi, linfomas .
- IVE) : Otras condiciones demencia, etc.

Posteriormente se realizó una revisión de la clasificación basándose en la cuantificación de los linfocitos CD4, como indicadores en la progresión de la enfermedad .

Por lo que en 1993 los críticos que determinaron la nueva clasificación se basaron en aquellos pacientes que estuvieran infectados y que presentaran cantidades de linfocitos CD4 menor o igual a 200 células /mm³ o menor del 14% de los linfocitos totales como se muestra en el siguiente esquema :

CATEGORIAS CLÍNICAS

Categorías de células CD4	% de células CD4	(A) Asintomático Aguda (primaria) VIH , LPG	(B) Sintomático Condiciones No (A) No (C)	(C) Condiciones Indicadoras SIDA
1).- > 500 / ul	> 29 %	A1	B1	C1
2).- 200 - 499 / ul	14 - 28 %	A2	B2	C2
3).- < 200 / ul Cantidad de células CD4 Indicadoras de SIDA.	< 14 %	A3	B3	C3

A= Asintomático , LPG (Linfadenopatía generalizada persistente), Infección aguda (I,II,III.)*.

B= Condiciones sintomáticas de daño a las células del sistema inmune (ARC)*.

C= Inmunodeficiencia severa (SIDA , IVb ó C) = SIDA.

Clasificación antigua del CDC.

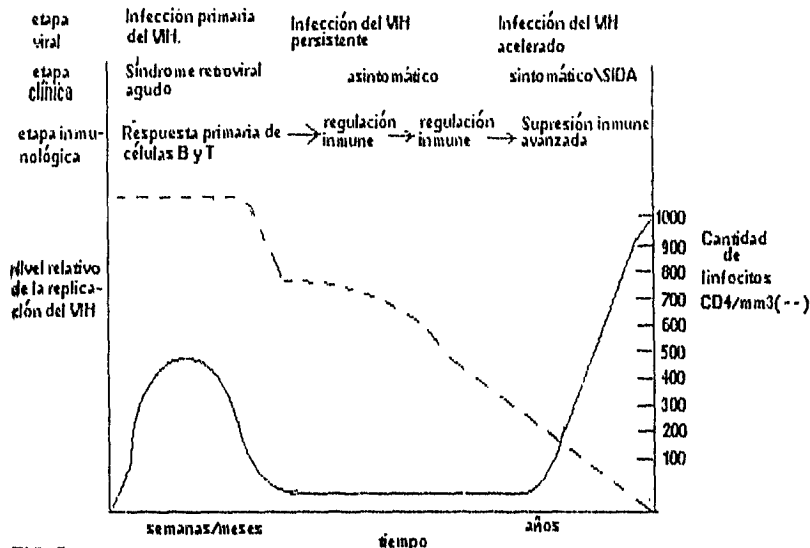


FIG. 5 Historia de la infección por VIH como esta relacionada a la replicación viral, respuesta inmunológica y manifestaciones clínicas. (2)

1.6. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN DEL VIH.

Actualmente se realiza de manera rutinaria a la determinación del VIH, esta determinación se lleva a cabo de dos maneras, una que es la forma indirecta, la cual se basa en la detección de anticuerpos en el suero o plasma, y la otra forma directa que es la manifestación antigénica.

A.- Pruebas Indirectas.- Existe una amplia metodología para la detección de anticuerpos, como en las pruebas rápidas de aglutinación pasiva y las enzimáticas, dentro de las pruebas enzimáticas más utilizadas esta la de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), que son enzimas fijadas a inmunoabsorbentes y la prueba confirmatoria de inmunoelectrotransferencia llamada Western blot, son utilizadas debido a su alta sensibilidad y especificidad, además son menos costosas, más rápidas y fáciles de realizar que lo métodos directos.

A.1.- Prueba de ELISA.- Esta prueba utiliza antígenos VIH (proteínas), producidos en un sistema de cultivo de tejidos, después de que el virus se hace crecer, hasta llegar a títulos elevados, el cultivo celular se somete a lisis, con los antígenos solubles se forma una cobertura en pozos de una microplaca.

Se inicia la prueba al añadir los sueros de los pacientes en sus correspondientes pozos de la microplaca.

Los anticuerpos específicos contra el VIH, presentes en el cuerpo del paciente, se unen con fuerza y especificidad a los antígenos del VIH que presenta en la placa, se incuban y después de un procedimiento de lavado el cual tiene como finalidad eliminar el material que no se unió, los anticuerpos específicos contra el VIH que se unieron a los antígenos de la placa, se detectan a través de la adición de anticuerpos contra la gammaglobulina humana, los cuales se van a unir específicamente a los anticuerpos humanos, estos anticuerpos están ligados a una enzima que degrada en forma específica un sustrato incoloro para formar un producto colorido, a esto se llama conjugado, después de otro procedimiento de lavado se añade el sustrato de la enzima. La intensidad del color presente en el pozo es proporcional a la cantidad de enzima conjugada que se une a los anticuerpos humanos presentes, por medio de la medición espectrofotométrica de la densidad óptica en los pozos en comparación con controles negativos y positivos, se determina de manera cuantitativa la cantidad de anticuerpos en el VIH presenta en la muestra del paciente.

A.2. Prueba de inmuno electrotransferencia (Western Blot)

Dentro de las pruebas indirectas, existe esta que es considerada como prueba confirmatoria, la cual se utiliza para establecer el diagnóstico definitivo de la existencia de la infección por VIH, este es un método sensible y altamente específico para detectar anticuerpos del VIH. Los anticuerpos son dirigidos a las principales proteínas específicas del VIH y con esto se disminuye la posibilidad de la interpretación de falsos positivos, los antígenos virales se preparan a partir de un lisado de células infectadas con VIH que son separadas por electroforesis en gel de poliacrilamida, el procedimiento electroforético separa los antígenos de acuerdo a su peso molecular, después, las proteínas contenidas en el gel se transfieren a un papel filtro de nitrocelulosa, el papel filtro de nitrocelulosa, se corta en tiras, que se incuban con el suero del paciente, los anticuerpos contra el VIH presentes en el suero del paciente, se unen con firmeza y especificidad a los antígenos contenidos en el papel de nitrocelulosa en el punto en donde emigraron dichos antígenos, se realiza un lavado para eliminar todo aquello que no reaccionó y se le agrega anticuerpos contra las gammaglobulinas humanas, los cuales se conjugan con una enzima, y posteriormente se agrega el sustrato, nuevamente son incubados, entonces si está presente el anticuerpo, aparece un cambio de color en la tira, y el resultado es la aparición de bandas en el papel filtro en la localización en donde los anticuerpos se unieron a su correspondiente antígeno, son comparadas con controles positivos y negativos, para establecer la reactividad de la muestra.

Los criterios precisos de que constituye una prueba de Western Blot positiva están aun en controversia ya que va a depender de la posibilidad de reacción cruzada con otros anticuerpos, la cinética de respuesta de los anticuerpos completos, esto es el tiempo de la aparición de los nuevos anticuerpos contra las nueve proteínas principales del VIH, lo cual depende de la etapa clínica de la infección y de un paciente a otro, por estas razones debe de ser muy cuidadoso en la interpretación de resultado del WESTERN BLOT.

Las nueve principales proteínas principales analizadas del WESTERN BLOT son las siguientes:

gp160.-glicoproteína precursora de env.

gp120.-glicoproteína de env.

p66.-transcriptasa reversa.

p55.-proteína precursora del core.

p51.-transcriptasa reversa.

gp41.-glicoproteína transmembrana.

p31.-endonucleasa.

p24.-proteína principal del core.

p17.-proteína del core.

En general se considera la prueba positiva cuando aparecen bandas que corresponden a dos proteínas de los tres genes principales: el gen gag, pol y env.

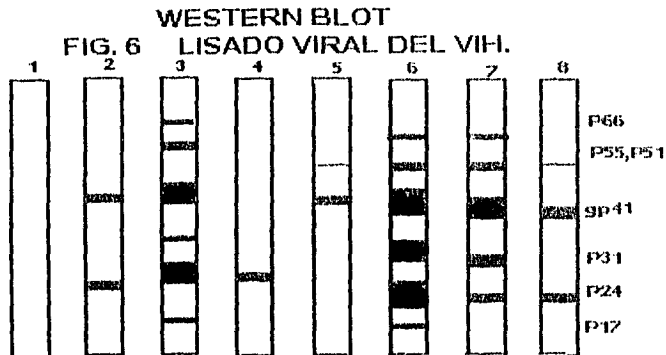
El gen gag : proteína del core p55,p24,p17.

El gen pol:transcriptasa reversa: p66, p31.

El gen env : gp 120, gp41.

Un resultado negativo se presenta cuando hay ausencia de bandas, y la presencia de una sola banda se considera indeterminada .

Se ha demostrado en numerosos estudios que en la mayoría de los casos de Western blot indeterminado son personas seronegativas, pero en algunos casos personas con Western blot indeterminado, están verdaderamente infectadas por el VIH, y esto puede dar porque esta comenzando la seroconversión y no ha alcanzado su máximo nivel la producción de anticuerpos, o la persona se encuentra en etapas más avanzadas de la enfermedad y se encuentre severamente inmunosuprimida por lo que no puede producir niveles significativos de anticuerpos, entonces es necesario apoyarse en otras pruebas adicionales para poder identificar si la persona esta o no infectada (figura 6).



- 1.- Control negativo
- 2.- Control de corte
- 3.- Control positivo
- 4 y 5 Western blot indeterminado
- 6,7,8.- Western blot positivo

NOTA: Las bandas virales están determinadas por el peso molecular en kilodalton (4)

B. Pruebas directas.- Estas pruebas están dirigidas para detectar componentes virales, también son utilizadas para el diagnóstico, monitoreo y respuesta a la terapia antiviral.

B.1. Prueba del antígeno P24 del VIH.

Este examen cuantifica la proteína viral libre P24 presente en el suero del paciente, aunque esta proteína está presente en el plasma de pacientes en todas las etapas de la infección por VIH, antigenemia P24 es más prevalente durante el tiempo de la seroconversión inicial y nuevamente más adelante, en el curso de la enfermedad avanzada por el VIH, la prueba utiliza una técnica elisa en emperado en la cual los anticuerpos contra el antígeno P24 se unen en el fondo de un pozo en una microplaca ó sobre una partícula de poliestireno, los anticuerpos unidos se incuban con la muestra del paciente si está presente el antígeno P24 libre en el suero, este se une con firmeza y de manera específica al anticuerpo P24 (capturándolo), después de un procedimiento de lavado se une un segundo anticuerpo P24 " detector ", seguido por la adición de una inmunoglobulina que se liga a una enzima, la cual se dirige contra el segundo anticuerpo P24, se añade el sustrato, el cual es degradado por la enzima y se produce un producto colorido que se mide espectrofotométricamente, en un principio esta prueba se desarrolló con el segundo anticuerpo P24, de origen policlonal. Recientemente el uso de anticuerpos P24 monoclonales se aumentó la sensibilidad de la prueba de manera sustancial. Con la prueba más avanzada, con confiabilidad se detectan concentraciones del antígeno P24 de más de 10 picogramos /ml

B.2. Cultivos Virales.- La vía principal específica para establecer el diagnóstico de la infección por VIH, es el aislamiento del virus a partir de la sangre o tejidos del paciente, este procedimiento requiere del cultivo de las células mononucleares de sangre periférica del paciente infectado por VIH en células no infectadas que permiten el desarrollo del virus, las células indicadoras más sensibles son las células mononucleares de sangre periférica de donadores sanos, la sensibilidad del procedimiento aumenta cuando las células indicadoras son estimuladas con mitógenos como las fitohemaglutininas, las células mononucleares se obtienen mediante la centrifugación de sangre total con anticoagulante (citrato, dextrán ó heparina). En el medio de separación de linfocitos ficoll-hypaque, el crecimiento de las células en cultivo de tejidos se lleva a cabo en medios especiales (RPMI-1640) suplementados con L-glutamina suero fetal bovino, gentamicina e interleucina-2 (con objeto de estimular la expresión de receptores CD4 para la promoción de la replicación viral y la proliferación de linfocitos).

Los cultivos se analizan en busca de evidencia de formación de sincitios (formación de células gigantes multinucleadas) como signo de infección viral *in vitro*, y en busca de la presencia ya sea de actividad de la transcriptasa reversa, o producción de antígeno P24 en el sobrenadante del cultivo. Los cultivos se declaran positivos cuando al menos dos pruebas consecutivas se detecta la presencia de la transcriptasa inversa o antígeno P24, en magnitud creciente con respecto a un valor de corte predeterminado. Cuando de manera apropiada se realiza el aislamiento del VIH por cultivo con células mononucleares de sangre periférica es positiva en un 95% a 99 % de los pacientes infectados por VIH.

La desventaja es que es un procedimiento muy caro y requiere de mucho tiempo, aunque el cultivo *in vitro* del VIH es clínicamente limitado este ha sido usado en la ayuda para entender la inmunobiología de la infección del VIH, así como también en el monitoreo de las terapias dirigidas contra el VIH.

B.3. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa PCR (por sus siglas en inglés) fue introducida al final del decenio de 1980, la cual se emplea para el diagnóstico de enfermedades infecciosas hematológicas, oncológicas y genéticas.

Esta poderosa técnica amplifica el DNA blanco existente en mínimas cantidades (tan pequeñas como una copia de VIH por cada 100,000 células), a través de una serie de ciclos binarios de replicación, se diseñan de manera cuidadosa cebadores oligonucleótidos de aproximadamente 25 a 30 pares de bases de longitud, para unirse una secuencia de DNA blanco, estas cebadores complementarios se unen a regiones altamente conservadas del genoma en forma normal, separadas de 150 a 600 pares de bases unas de otras.

Cada ciclo de PCR, consiste en un período de desnaturalización durante el cual la temperatura alcanza 95 grados centígrados, seguido por uno de recocido en el que los cebadores se unen al DNA blanco en forma común con temperatura 55 a 60 grados centígrados, y por último, un período de extensión durante el cual se generan secuencias complementarias temperatura 72 grados centígrados, la clave de la reacción completa es la de polimerasa Taq, una DNA polimerasa única derivada de la bacteria *Thermus aquaticus*, que mantiene su actividad a altas temperaturas (72 grados centígrados), además de la polimerasa Taq y los iniciadores, la mezcla de reacción contiene productos de nucleótidos fosforilados necesarios (dATP, dCTP, dTTP), concentraciones apropiadas de cationes equivalentes (por ejemplo Mg^{2+}), soluciones reguladoras de PH y DNA blanco, para que se lleve a cabo una ampliación óptima, por lo general la duración de cada ciclo es de uno a tres minutos. Al final de cada ciclo completo, se duplica la cantidad del DNA en la región de interés.

Después de un número total especificado (N) de ciclos, la región en ampliación de DNA existe a una potencia de $2N$ normalmente se utiliza de 20 a 30 ciclos. Por lo tanto, aún si inicialmente existe el DNA blanco en un solo número de copias, la reacción del PCR lo amplifica varios cientos de millones de veces por ejemplo, 230 después de 30 ciclos. En forma sencilla la cantidad de productos amplificados se detecta mediante electrofóresis un gel de agarosa.

Este procedimiento también se aplica al RNA. En dichos casos, de manera inversa se transcribe el RNA a DNA mediante la transcripcasa reversa de un retrovirus animal (por ejemplo RTdel virus de la leucemia murina), entonces el DNA se amplifica de la manera ya descrita, en el caso VIH se ampliaron con éxito, el DNA proviral, el RNA genómico y RNAm.

Con esto nos damos cuenta que es una técnica con una alta sensibilidad, ya que detecta cantidades mínimas del DNA proviral, esto es que puede ser diagnosticada la infección por VIH, antes de que el organismo comience a generar anticuerpos, y a pesar de que el virus se encuentre dentro de la célula; por lo que hace posible la detección del virus una semana después de la infección. Una de las desventajas irónicamente es debido a su alta sensibilidad, puede ocurrir contaminación inadvertida de reactivos, DNA blanco ó ambos causa falsos positivos aún en laboratorios con personal experimentado, esto es una de las limitantes para su uso en la clínica, pero con el control de esta limitante, esta técnica se emplea con mucho éxito en el diagnóstico de la infección neonatal por VIH, la transferencia pasiva de anticuerpos VIH de la madre infectada a su feto en el útero obscurece el diagnóstico serológico de la infección del VIH, durante los primeros 12 a 15 meses de vida, la persistencia de los anticuerpos VIH más alta de los 15 meses de edad establece un diagnóstico de la infección por VIH. Por lo que es de bastante utilidad el diagnóstico a través del PCR para el tratamiento temprano de este tipo de pacientes. Se emplea cuando se tiene Western Blot indeterminado, en individuos seronegativos de alto riesgo, y la utilización de la técnica de PCR cuantitativa para el monitoreo de la eficacia de la quimioterapia antiviral.

1.7. PRUEBAS DE EVALUACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO

A.- Recuento de células CD4.

El conjunto de linfocitos humanos posee glucoproteínas específicas en su superficie que desempeñan un papel importante en la actividad y función de la célula, los marcadores CD3, CD4, CD8 están involucrados en la infección por VIH, el marcador CD3 está presente en todos los linfocitos humanos adultos. El marcador celular CD8 está presente en la subpoblación de linfocitos supresores citotóxicos que controlan o suprimen la actividad inmunológica específica. En contraste los linfocitos que poseen en su superficie el marcador CD4 son cooperadores o inducen reacciones inmunológicas, las células CD4 responden a los antígenos de clase II, del complejo mayor de histocompatibilidad y liberan citocinas que activan y aumentan la respuesta inmunológica.

Los linfocitos CD4 son el blanco primario de la infección por VIH, y el sitio primario de unión del VIH es el receptor CD4 en el curso de la infección crónica, se agota el número de linfocitos CD4 y la pérdida de estas células se asocia con el desarrollo de las infecciones oportunistas y enfermedades malignas características del SIDA. De tal modo que la medición de la cantidad de linfocitos CD4 es una de las determinaciones más importantes, para establecer el estado de la enfermedad en pacientes con infección por VIH en forma clínica.

El número de células CD4 y CD8 se mide a través del uso de anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra la proteína de superficie, estos anticuerpos monoclonales se etiquetan con marcadores fluorescentes, los cuales se detectan cuando se pasa luz a través de la muestra. Se han desarrollado citómetros de flujo que en forma automática cuenta el número de células marcadas con el anticuerpo monoclonal, con el uso de esta técnica de citometría de flujo, se determina el porcentaje de células que portan el marcador CD4 o CD8. El número absoluto de células no se puede medir de manera directa, y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Número absoluto de CD4} = \text{cantidad total de leucocitos} \times \frac{\text{porcentaje de linfocitos}}{100} \times \frac{\text{porcentaje de células CD4}}{100}$$

Las etapas clínicas se basan en el porcentaje de células CD4 o en la cantidad absoluta de células CD4.

Otro medio de seguimiento clínico de pacientes es el uso de la relación de células CD4/CD8, esta se determina al dividir el número de células CD4 entre el número de células CD8, en controles sin infección, los valores normales de la relación CD4/CD8 son de 0.5 a 2.0. El valor normal del porcentaje de células CD4 es de 40 a 70 % y la cuenta de células CD4 es de 500 a 1600 células/mm³ en adultos.

B.- 2 BETA MICROGLOBULINA

La 2 Beta microglobulina es una proteína presente en la superficie de todas las células nucleadas y sirve como cadena ligera de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, la concentración de 2-Beta microglobulina se aumenta siempre que hay activación de células mononucleares o destrucción de células como en el caso de la infección por VIH, la concentración sérica de esta microglobulina se determina mediante radioinmunováloration o a través de una inmunováloration enzimática, varios estudios clínicos demostraron que concentraciones >3mg/l se asocian con un aumento del riesgo de progresión a SIDA en pacientes con infección por VIH.

Cuando las concentración es >5mg/l, la posibilidad de que ocurran nuevas enfermedades oportunistas o la muerte se incrementan aún más.

C.- NEOPTERINA SÉRICA.

La neopterina se produce durante el metabolismo del trifosfato de guanósina y se aumenta durante períodos de activación celular, de manera aparente la fuente primaria de neopterina son células de la línea monocito-macrófago que liberan cantidades mayores de neopterina después de ser estimulados con interferón gama.

La concentración de neopterina se determina mediante cromatografía líquida de alta presión o mediante radioinmunováloration competitiva y se detecta tanto en suero como en orina.

Del mismo modo que la 2 Beta microglobulina la elevación de la neopterina se correlaciona con el avance clínico de la enfermedad por VIH, en pacientes con SIDA se observan concentraciones >15ng /ml en comparación con concentraciones en el límite de 3 a 5 ng/ml en pacientes seropositivos asintomáticos.

1.8 - Serología típica en la infección por VIH.

Para interpretar de manera adecuada los resultados de cualquier prueba que se relaciona con el VIH, se debe entender la historia natural de la infección por VIH, y la respuesta inmunitaria del huésped, después de la infección primaria por el VIH, hay un período inmunológicamente silencioso llamado período de ventana antes del desarrollo de anticuerpos detectables, que va de 2-8 semanas las nuevas pruebas han reducido considerablemente el tiempo durante el cual la infección permanece no detectable.

Después de la infección la mayoría de los individuos presentan antígeno p24 detectables antes que los anticuerpos contra VIH se han producidos, la concentración del Ag p24 es muy alta y existe un título alto de virus en el suero, después de un período de 14-21 días, hay una seroconversión se detectan anticuerpos y estos se elevan rápidamente los cuales están dirigidos contra las glicoproteínas de envoltura y contra el antígeno P24, una vez que el paciente desarrolla una respuesta de anticuerpos madura, normalmente ésta queda detectable de por vida, la elevación de la respuesta de anticuerpos detectable se asocia con una declinación rápida de la antigenemia P24 y la viremia plasmática, comúnmente hasta niveles no detectables después de algunas semanas. En forma regular, la antigenemia P24 y la viremia regresan a valores detectables conforme el paciente se aproxima a la enfermedad más avanzada. (3)

Fig. 7.- REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH.

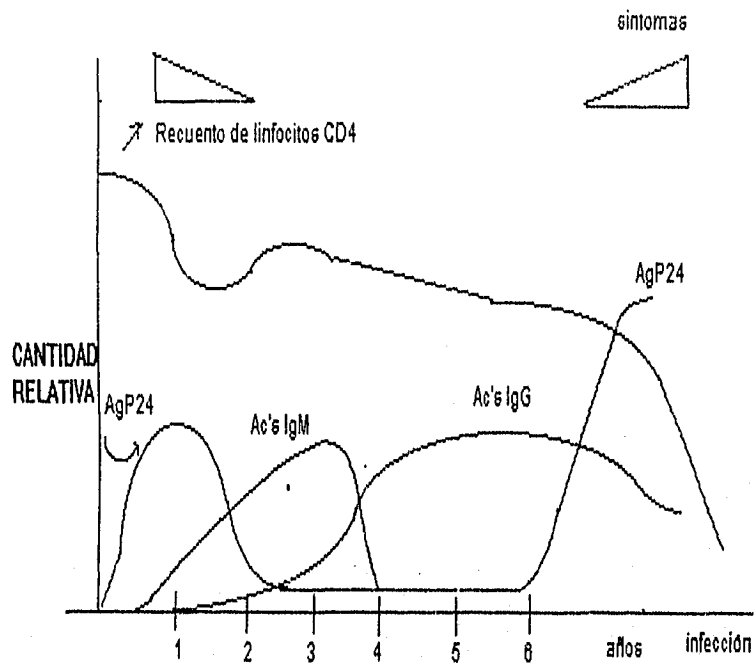
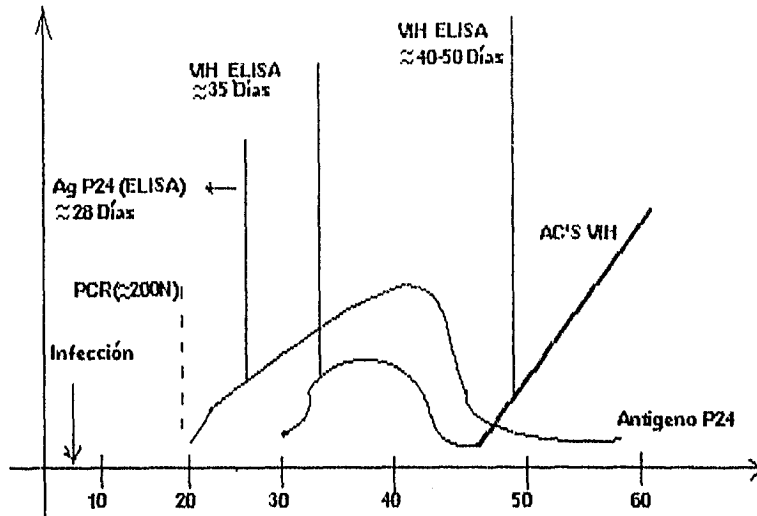


FIG. 8 SEROCONVERSIÓN EN LA INFECCIÓN POR VIH



Por lo general, el recuento de las células CD4 disminuye durante la enfermedad viral aguda de la seroconversión aguda (como lo hace la cantidad de células CD4 en la mayor parte de los síndromes virales agudos), pero comúnmente regresa a niveles casi normales conforme se establece una respuesta inmunitaria, en un período de varios años disminuye el número de células CD4 conforme la cantidad celular cae por debajo de 500 células/mm³ de manera normal se inicia el tratamiento antiretroviral. En forma sustancial aumenta el riesgo de infecciones oportunistas graves y de muerte conforme disminuyen las células CD4 por debajo de 200 células /mm³ (2, 4, 6). (33) (34)

CAPITULO 2

2.- HEMATOPOYESIS.

La Hematopoyesis es el origen, proliferación, diferenciación y maduración de las células sanguíneas. Esta comienza durante la vida fetal a los 16 días de gestación en la mezenquima del saco vitelino, posteriormente a los 3 meses de gestación es llevada a cabo por el hígado y bazo y por último en el sexto mes y durante toda la vida, la Hematopoyesis es realizada por la médula ósea, la función principal de la médula ósea es proporcionar en la sangre periférica la existencia de las diferentes células sanguíneas en condiciones normales o cuando se aumenta la demanda, la producción de las células sanguíneas comienza con un precursor común, que es la célula madre hematopoyética .

Esto fué descubierto en 1961 por Ernest A. Mc Calloch y James E. Till en el Instituto de Cáncer Ontono en Toronto Cánada, quienes encontraron evidencia que una célula individual de un tipo podría en teoría reconstruir el sistema sanguíneo completo para esto inyectaron células de médula ósea a un ratón radiado encontraron muchas protuberancias en el bazo, y cada una de estas contenía diferentes tipos de células, demostraron que todas las células de protuberancia derivan de un progenitor individual, propusieron la existencia de una población relativamente rara de células.

Células tallo hematopoyéticas que podrían reproducirse por ellas mismas y generar todas las líneas celulares, además tienen la capacidad de autoperpetuarse por lo que se establece que la producción de células sanguíneas comienza con un precursor común que es la célula tallo hematopoyética la cual da origen a la célula mesodérmica primitiva de la cual deriva la célula madre pluripotencial o hematopoyética.

De aquí se generan las dos líneas celulares, la célula madre mieloide y la célula madre linfoide, estas células son diferenciadas a las diferentes líneas celulares a través de estímulos bioquímicos, tales estímulos para diferenciarse en las distintas líneas celulares son para los eritrocitos la hormona eritropoyetina para los leucocitos el factor estimulante de crecimientos de granulocitos/monocitos (FSCgIm) y la interleucina-2, y la trombopoyetina para las plaquetas (fig. 9) y (fig. 10).

FIG. 9

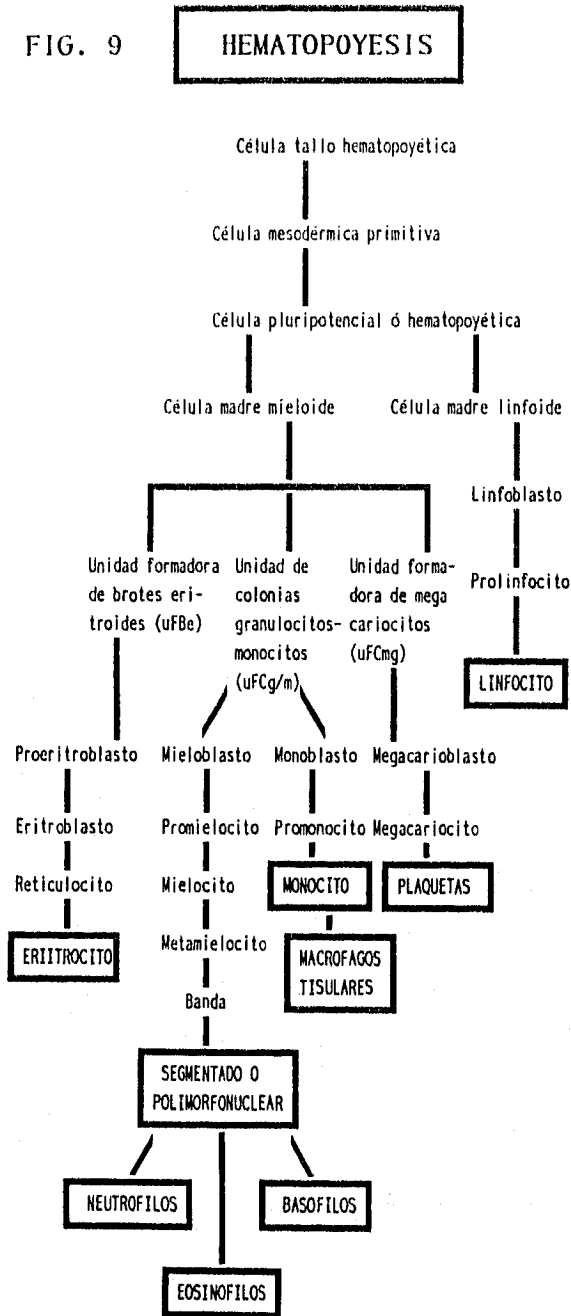
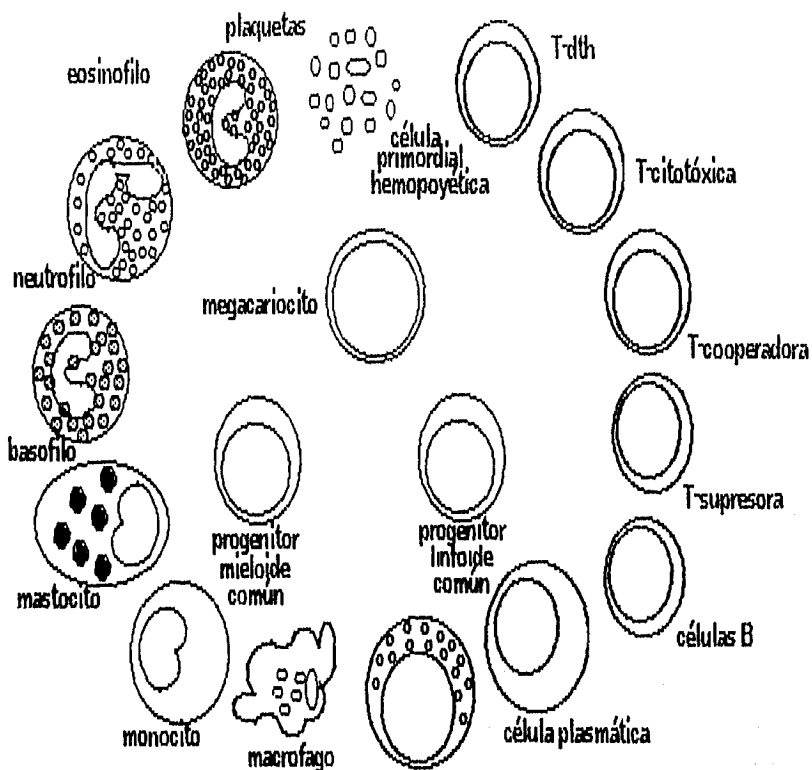


FIG. 10 ORIGEN DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS



2.1.- Eritropoyesis :

Cuando es estimulada la UFBE, por la eritropoyetina se origina el proeritroblasto, primer elemento forme reconocible, el cual contiene marcadores que lo van a distinguir de otras células, estos marcadores como la glicoporina B3 y la transferina, son identificados mediante anticuerpos monoclonales, se reconocen tres estadlos de diferenciación :El Eritroblasto basófilo, esta célula no presenta nucleólo, hay una condensación de la cromatina nuclear y el citoplasma más densamente basófilo, estas células se adhieren por medio de pseudopodos a la célula reticular gigante que en conjunto se llama islote eritroblástico en donde prosigue su maduración, se encuentran en movimiento dinámico, en donde toma sus nutrientes para la síntesis de hemoglobina.

El Eritoblasto policromatófíco es un estadio intermedio su núcleo se hace más compacto y el citoplasma es de color verdoso debido al comienzo de la síntesis de hemoglobina, por último el eritoblasto ortocromíco o acidófilo, que representa la etapa tardía de maduración, el núcleo disminuye su volumen y finalmente desaparece la cromatina nuclear se condensa más y el citoplasma es de color rosado por el aumento en el contenido de hemoglobina en los sujetos normales de 30 a 50% de los normoblastos presentan en su citoplasma un acumulo de fierro, que no pertenecen a la hemoglobina sino a la ferritina, y se tiñen con azul prusia. Estas células reciben el nombre de sideroblastos, en algunos trastornos del metabolismo del Fe se observan sideroblastos anormales o sideroblastos en anillo.

RETICULOCITOS: se trata de células jóvenes no nucleadas de la serie eritrocítica que pueden reconocerse solamente con tinciones supravitales. contienen 2/3 del total de hemoglobina y su citoplasma contiene un tinte azul, debido a la presencia de RNA residual que junto con las mitocondrias realizan la síntesis de hb restante, posteriormente se reduce el contenido de RNA y mitocondrias se contrae y conforme a su volumen se aproxima a la célula madura atraviesa la pared sinusoidal y entra a la circulación, aún conserva una pequeña cantidad de RNA entonces pueden identificarse como ya se mencionó con tinción supravital con el colorante azul cresil brillante o nuevo azul de metileno que va a precipitar el RNA y mitocondrias restante en forma de red, normalmente los reticulocitos constituyen menos del 1% de los eritrocitos circulantes de 25000 a 50000 /ul.

La determinación de porcentaje de reticulocitos en la sangre periférica constituye una de las mejores medidas para demostrar el aumento de la eritropoyesis, ya que el número de reticulocitos refleja el aumento real de actividad de la médula ósea, mejor que el aspecto morfológico de la propia médula.

ERITROCITOS: son las células maduras de la serie roja, su forma es biconcava, no nucleadas, se tienen de color rosa o gris rosáceo con el colorante Wright, tiene un tamaño promedio de 6.7-7.7 micras de diámetro.

La función de los eritrocitos es el transporte del oxígeno y bióxido de carbono a través del organismo, esto es realizado por la hemoglobina, proteína sintetizada durante el proceso de maduración de los eritrocitos.

La disminución de la hemoglobina y/o eritrocitos son indicativos de anemia que es un trastorno secundario a una enfermedad, así como también el aumento de eritrocitos nos conduce también a trastornos patológicos.

2.2 LEUCOPOYESIS: en la sangre periférica existen varios tipos de leucocitos, los cuales se dividen según sus características morfológicas y tintoriales en granulocitos y agranulocitos también conocido en polimorfonucleares y mononucleares respectivamente.

La función de los leucocitos es la defensa del organismo en contra de sustancias agresivas y extrañas, actúan de manera diversa según sea la célula que sea requerida, como ya se revisó, estas células provienen de un precursor común, dando origen a la célula madre mielóide donde se origina la unidad formadora de granulocitos y monocitos. El primer elemento reconocible de los granulocitos es el mieloblasto que se origina por el estímulo del factor estimulante de granulocitos/monocitos. El mieloblasto es reconocido por el marcador mieloperoxidasa, este tiene una gran actividad mitótica, con el colorante Wright se tiñe el material nuclear de color azul púrpura, la cromatina está finamente dividida, punteada en forma de hebras y se condensa alrededor de los nucleólos.

PROMIELOCITO: constituye la etapa inmediata en el desarrollo después de los mieloblastos. Estos contienen un gran número de gránulos citoplasmáticos azurófilos, los nucleólos de esta etapa son visibles a veces no lo son, la aparición y desarrollo de gránulos parecen estrechamente relacionados con la diferenciación de las proteínas citoplasmáticas. Contiene ácido ribonucleico, este material disminuye gradualmente y ya no puede verse en la etapa mielocítica, cuando el nucleólo desaparece, ya no ocurre mayor diferenciación de las proteínas citoplasmáticas, dan positivo a la peroxidasa, al negro sudan y al PAS.

MIELOCITO: son las primeras células de la serie granulocítica que contiene gránulos específicos neutrófilos, eosinófilos o basófilos. Tanto los neutrófilos como los eosinófilos dan positiva reacción de la peroxidasa.

METAMIELOCITO (juvenil) : cuando el mielocito madura, la estructura cromatinica del núcleo se hace más gruesa, persiste la granulación específica y el nucleólo adopta forma dentada.

CELULA EN BANDA: según el comité de nomenclatura de células sanguíneas (1949), cualquier célula de la serie granulocítica se denomina en banda cuando tiene un núcleo que puede describirse como en banda encurvada o arrollada, sino se segmenta completamente el núcleo en lóbulos unidos por un filamento.

CELULA SEGMENTADA O POLIMORFONUCLEAR: se trata de células completamente desarrolladas de la serie granulocítica, cuyo núcleo contiene uno o más lóbulos unidos por conexiones filamentosas.

La cromatina nuclear es densa, el citoplasma contiene un número elevado de gránulos que se tiñen específicamente por el colorante de Wright. Esta célula da positiva la reacción de la peroxidasa.

EOSINÓFILOS: es una célula totalmente desarrollada, su núcleo no se tiñe tan intensamente como el neutrófilo, se caracteriza por la presencia de gránulos voluminosos que llenan el citoplasma y se tiñen de color rojo amarillento vivo con el colorante de Wright, estos contienen la tercera parte aproximada de la histamina que se encuentra en la sangre.

BASÓFILOS : es algo menor que el neutrófilo y el eosinófilo. Lo característico de esta célula es la presencia de gránulos voluminosos purpúreos que parecen llenarla completamente. La reacción de la peroxidasa es negativa en estas células y contiene cantidades relativamente elevadas de histamina, aproximadamente la mitad del contenido histamínico de la sangre, con la producción de los polimorfonucleares se termina el proceso de maduración, la función de estas células es la defensa del organismo contra agentes extraños, para esto durante este proceso se lleva a cabo un intenso metabolismo en donde son sintetizadas las diferentes enzimas proteolíticas como la lisosima que contiene un efecto bactericida la actina y la miocina que son necesarias para el desplazamiento de los leucocitos, los receptores para la fracción FC de los anticuerpos C3b y C5a del complemento.

Los elementos mieloides producidos en la médula ósea, se encuentran en diferentes estadios de maduración lo que se conoce como "pools medulares" : pool mitótico, pool de maduración y el pool de almacenamiento, previendo así un requerimiento defensivo por la presencia de un agente infeccioso.

La defensa del organismo es mediante el proceso de fagocitosis, es un proceso en donde los neutrófilos entran en contacto con la sustancia extraña, hay un englobamiento por medio de pseudopodos formándose una vacuola digestiva y hay un contacto de membranas, éstas se fusionan y el contenido de gránulos es vertido al interior de la vacuola, posteriormente se presenta la degradación del material ingerido, esto es por medio de enzimas como las lisosimas que tienen la capacidad de degradar cualquier material, por ejemplo de microorganismos ya que los enlaces beta-4 glucosido que une a la n-acetilglucosamina y el ácido n-acetilmurámico que constituyen la pared celular de las bacterias, el neutrófilo destruye el agente infeccioso pero muere junto con él.

MONOCITOS.- Son células fagocíticas, cuya función es la defensa corporal contra las infecciones sobre todo en la formación de granulomas, células gigantes y la destrucción de tejidos lesionados. Intervienen también en las reacciones inmunes como células presentadoras de antígeno a los linfocitos.

El origen de estas células es incierto ya que algunos investigadores piensan que se origina de una línea común a partir del mieloblasto que se puede dirigir hacia la producción mielode o bien a la serie monocítica, otros piensan que se trata de un macrófago fijo a nivel de médula ósea como es la célula reticular gigante, pasando luego a sangre periférica por algún tiempo en forma de monocito en su trayecto va eliminando restos celulares material desvitalizado y procesamiento de antígeno, además al dirigirse a las zonas de mayor concentración de sustancia necrotóxica, el monocito se va transformando en macrófago errante, aumenta de tamaño e inicia la síntesis de gránulos con un rico contenido enzimático como son las hidrolasas ácidas, ya que participa en el proceso de fagocitosis, y en caso que no pueda destruir a los microorganismos o material ingerido, forma gránulos secundarios y si tampoco lo consigue lo elimina por exocitosis en forma de super antígenos, a diferencia del neutrófilo no muere durante el proceso de fagocitosis.

Tampoco se sabe si el macrófago errante es eliminado o se transforma en macrófago fijo. Estos macrófagos fijos se encuentran en los tejidos y de ahí su nombre según su localización en un órgano o tejido, los macrófagos fijos en el bazo se conocen como células de litoral, en el hígado células Kupffer, y en la médula ósea la célula reticular gigante, ahora en base a su morfología el primer elemento es el monoblasto que presenta una cromatina fina, se pueden observar nucleólos, estas células normalmente no se encuentran en sangre periférica ni en la médula ósea solo se haya presente en algunas enfermedades como en la leucemia monocítica aguda.

PROMONOCITO.-El siguiente estadio es el promonocito que son células con núcleo dentado, la cromatina nuclear esta finamente dividida, contiene nucleólos o residuos nucleares. Tampoco se observan en sangre periférica, sólo en enfermedades como la tuberculosis diseminada y en enfermedades que afectan el sistema retículo endotelial y en la leucemia monocítica.

MONOCITO.-Es la célula mas grande de todos los elementos formes en sangre periférica. Su diámetro es de 16 y 22 micras teñido con colorante de Wright posee un citoplasma abundante pálido de color gris azulado, que aparece más opaco que el citoplasma de los linfocitos, este contiene un gran número de granulos azules, rojizos, con un rico contenido enzimático, también posee vacuolas, su núcleo es dentado, sale posteriormente a la circulación para transformarse como ya se mencionó en macrófago, y llevar a cabo sus funciones.

2.3 TROMBOPOYESIS

Los trombocitos o plaquetas constituyen una parte esencial en el mecanismo hemostático del cuerpo, tienen importancia en la trombosis y en la coagulación de la sangre, son originados en la médula ósea a partir de la célula madre mieloide, suele aceptarse la hipótesis de Wright sobre el origen de las plaquetas sanguíneas, consideradas como porciones fragmentadas del citoplasma de los megacariocitos, de la médula ósea, el primer elemento es el megacarioblasto, solo se encuentra en médula ósea en circunstancias especiales, son mas voluminosos que las demás células blásticas, su protoplasma es de color azul pálido, el núcleo redondo u oval tiene estructura cromatinica fina y puede presentar un número variable de pequeños nucleólos.

El siguiente elemento es el megacariocito, la mayor parte de los megacariocitos se encuentran en médula ósea. Constituyen células muy voluminosas que tienen un diámetro de 50 a 100 micras teñidos con colorante de Wright el núcleo generalmente multilobulado, se tiñe de color azul oscuro y no contiene nucleolos visibles, el citoplasma abundante se tiñe de color azul claro, y contiene gran número de gránulos rojos púrpuros, y estos se observan muchas veces en forma de agregados.

PLAQUETAS,- Las plaquetas o trombocitos, son los elementos teñidos más pequeños que se observan en sangre periférica, generalmente tienen un diámetro de 2 a 4 micras no poseen núcleo, teñidos con el colorante de Wright, el citoplasma es pálido con un número elevado de gránulos de color rojo púrpura. Estas como ya se mencionó se originan de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos, cuando mas nucleólos posea este, mayor cantidad de citoplasma acumula y hay mas producción de plaquetas.

La supervivencia de estas células es de 110 días y son eliminados por bazo o hígado. Poseen un metabolismo activo, generando ATP por vía glucolítica, tanto vía aeróbica como anaeróbica. Presentan actividad conocida de tres factores de coagulación intrínseca : factor plaquetario III, fibrinogeno plaquetario, y factor VIII plaquetario participan también en la hemostasia y trombosis (48)

CAPITULO 3

3.- SISTEMA INMUNE

El medio ambiente contiene una gran cantidad de agentes que nos causan daño en forma continua: virus, bacterias, hongos y parásitos. Cualquiera de ellos puede provocar una enfermedad, en los mamíferos superiores tienen un sistema de defensa capaz de luchar contra esta enfermedad, y evitar su desarrollo, a este sistema defensivo se le conoce como sistema inmune.

Este es un sistema complejo que incluye la participación de multitud de células y factores solubles, que interactúan entre ellos para conformar la defensa del organismo, este sistema se compone de tres tipos de respuesta: la inflamatoria, la natural y la específica. Las dos primeras formas parte de lo que se conoce como inmunidad innata (inespecífica); y la última parte de la inmunidad adaptativa o específica.

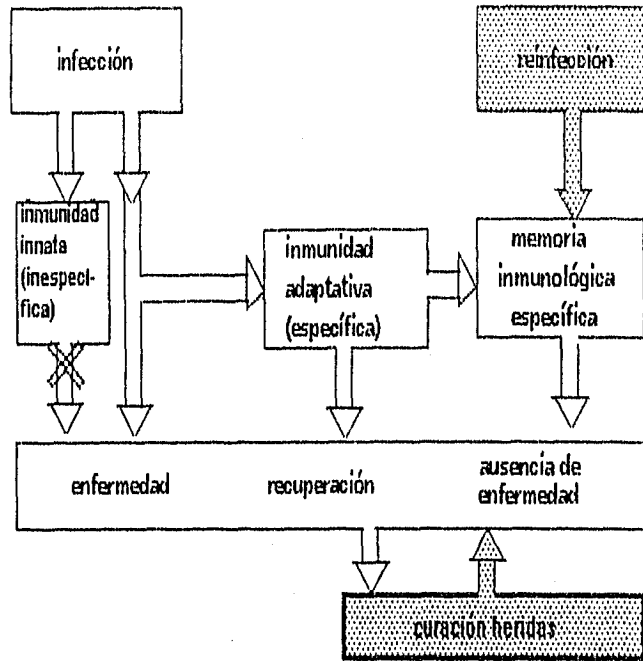
La diferencia es que la primera se caracteriza por la ausencia de reconocimiento específico de un antígeno dado, y por la ausencia de una memoria inmunológica para él mismo, y la segunda por la necesidad de un reconocimiento específico y la presencia de memoria inmunológica. (8)

3.1 RESPUESTA INMUNOLÓGICA

- 1.- Inmunidad innata --- inflamatoria
 --- natural
- 2.- Inmunidad adaptativa

Cada una de estas respuestas esta mediada por células y factores solubles diferentes, donde existen puentes de unión entre las mismas, lo que hace que la respuesta frente a un organismo sea de carácter múltiple, así cuando un agente agresor penetra un organismo esta pone en marcha una respuesta de tipo inflamatorio, concatenada, con una respuesta de tipo natural y seguida o no, de una respuesta de tipo adaptativa, para terminar finalmente con otra respuesta de tipo inflamatorio que incluye el cierre de heridas (fig 11)

FIG. 11 INMUNIDAD INNATA INESPECÍFICA E INMUNIDAD ADAPTATIVA ESPECÍFICA



Las células implicadas en la respuesta inflamatoria natural son las encargadas de eliminar a los agentes agresores sin necesidad de reconocimiento específico del antígeno agresor, estas células han nacido con el aprendizaje adecuado para distinguir lo propio de lo extraño sin necesidad de mecanismos complejos de reconocimiento, lo que implica una ausencia de memoria posterior para el mismo antígeno dado. El sistema monocito-macrófago la serie polimorfonuclear (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) revisado anteriormente junto con un tipo especial de células denominadas NK (natural killer: asesinas naturales), son los elementos estructurales de esta respuesta innata. (85) (2)

3.2 RESPUESTA ADAPTATIVA O ESPECÍFICA

La respuesta adaptativa o específica clásicamente reconocida como respuesta inmune se encuentran implicados los linfocitos T y B.

De la célula tallo hematopoyética se derivan la célula madre linfoide, de donde se originan células con potenciales muy diversos, le corresponde la resistencia a la infección, producción de anticuerpos y rechazo a los tejidos, estas células se originan en la médula ósea al salir a la circulación, son incapaces inmunológicamente de responder a estímulos antigénicos, para esto unas células se dirigen al timo, en donde van adquirir esa capacidad inmunológica.

Las células que han pasado por el timo se denominan linfocitos T, desde el timo, migran hacia los denominados órganos secundarios de la inmunidad (bazo, hígado, ganglios) en donde van a realizar sus acciones reguladoras efectivas y/o efectoras. Otros linfocitos T recirculan en sangre periférica y/o a través de circulación linfática.

Los linfocitos T son los encargados la respuesta inmune celular, cuando estas células entran en contacto con el antígeno previamente procesado por el macrófago, lo hacen por medio de receptores de membrana, que se encuentran en la superficie de la célula, de este contacto se origina lo que se conoce como transformación blastoide de las que se obtienen células efectoras de la inmunidad celular y otras como células de memoria.

Dentro de los linfocitos T existen diversas subpoblaciones adecuadas para una función determinada; así los linfocitos TH (helper) denominados como linfocitos T cooperadores o CD4 cuya función es fundamentalmente la de regular la respuesta inmune en el sentido positivo de su ampliación.

Los linfocitos Ts (supresores), son los encargados de regular negativamente esta respuesta, también conocidos como células CD8, su misión consiste básicamente en evitar que una excesiva ampliación del sistema inmune específico sea nocivo contra el propio organismo.

Los linfocitos T_{dh} (hipersensibilidad retardada) manejan este tipo de respuesta.

Por último los linfocitos TK (killer) son las encargadas de realizar funciones efectoras de tipo citotóxico contra los agentes agresores, los precursores de los linfocitos B se dirigirán a las placas peyer del intestino ganglios y bazo en donde sufren su maduración definitiva de linfocitos B inmuno competentes, estos linfocitos B al entrar en contacto con el antígeno y por estimulación de los linfocitos T se produce la transformación blastoide en donde se obtienen células de memoria y células plasmáticas productoras de anticuerpos.

3.3 FACTORES HUMORALES IMPLICADOS EN LA RESPUESTA DEFENSIVA

Existen multitud de factores implicados en la respuesta defensiva., entre ellos destaca el complemento y las interleucinas.

a).-El complemento esta formado por un grupo de 20 proteínas que funcionan en cascada de manera análoga al sistema de coagulación sanguínea, desde un punto de vista funcional constituye una de las barreras más rápidas y eficaces de lucha contra la infección, durante el proceso se penetran multitud de factores de clivaje con dos objetivos fundamentales:

Atraer a las células defensivas al foco inflamatorio (quimiotáxis), y activarlas para que realicen sus fenómenos de destrucción del agente agresor, otro grupo de componentes del complemento pueden causar la destrucción directa de células a través de la formación de canales en las membranas de los agentes agresores.

b)-**INTERLEUCINAS**.-Se designa con este nombre a una serie de factores de naturaleza proteica o glicoproteica, segregados por células, actúan como mediadores, transmitiendo señales a otros tipos celulares, en general se definen como monocinas, aquellas producidas por los monocitos y linfocinas aquellas producidas por los linfocitos, aunque otras células como fibroblastos, células endoteliales, polimorfonucleares etc. Sean también capaces de producir estos mediadores solubles.

Entre las más importantes destacan:

b.1 LA INTERLEUCINA-1.- También conocida como pirógeno endógeno es un poderoso mediador de la " respuesta aguda " al estímulo antigénico aunque es producida por la mayoría de las células, como las células NK, los linfocitos T y B, pero su secreción por los macrófagos adquiere importancia en la activación de las células CD4 y, con la consiguiente puesta en marcha de respuestas específicas, además participa en la iniciación y persistencia de respuestas inflamatorias, a través de la secreción por el hígado de los reactantes en fase aguda (proteína C reactiva), más aún es capaz de colaborar junto con otras leucinas (factores estimuladores de la formación de colonias hematopoyéticas) para tener una hematopoyesis eficaz.

b.2 INTERLEUCINA-2 (IL-2) .- Es segregada fundamentalmente por los linfocitos CD4, provoca la expansión de los linfocitos citotóxicos efectores de los tipos Tk y células NK. También actúa como un cofactor para iniciar la proliferación de las células T activadas y de las células B.

b.3 INTERLUCINA-3 (IL--3).- Producida fundamentalmente por los linfocitos CD4, promueve la proliferación de las células troncales pluripotenciales de la médula ósea, de ahí que se denomine como multi-CSF.(Tabla 3) (2)

TABLA 3 Bioactividad de los factores de desarrollo hematopoyéticos (2)

FACTOR DE DESARROLLO	BIOACTIVIDAD
- Factor estimulante de la colonias de granulocitos monocitos (CSF-GM)	Formación de colonias de granulocitos y monocitos.
- Factor-1 estimulante de colonias de macrófagos (CSF-M)	Formación de colonias de macrófagos
- Eritropoyetina (EPO)	Formación de eritrocitos in vivo e in vitro.
- Interleucina-1 (IL-1)	Estimula a la célula madre pluripotencial, regulador de células B y T, pirogéo, endógeno e inductor de otros factores
- Interleucina-2 (IL-2)	Factor de desarrollo de las células T.
- Interleucina-3 (IL-3)	Estimulador de la célula madre pluripotencial UFCg/m, UFCmgc e interacción con la EPO para la estimulación de colonias eritroides
- Interleucina-4 (IL-4)	Proliferación de las células B y secreción de inmunoglobulinas
- Interleucina-5 (IL-5)	Diferenciación de células B, secreción de inmunoglobulinas, y diferenciación de eosinófilos.
- Interleucina-6 (IL-6)	Diferenciación de células B, secreción de inmunoglobulinas, formación de colonias de megacariocitos, y producción de plaquetas .
- Interleucina-7 (IL-7)	Estimulación de células Pre-B
- Interleucina-9 (IL-9)	Formación de colonias eritroides y factor de desarrollo de células T.
- Interleucina-11 (IL-11)	Formación de colonias megacariocíticas maduración y producción de anti-cuerpos por las células B.

c)-INTERFERONES .- Desde su capacidad para "interferir" con la replicación viral, los interferones han ganado reconocimiento como potentes citocinas inmunomoduladores, con una mezcla compleja de actividad antiviral, antitumoral e inmunoreguladora.

Actualmente se reconocen tres clases principales de estas proteínas. Los interferones ALFA y BETA son proteínas cercanamente relacionadas que se unen a los mismos receptores de superficie celular. Los interferones gama, por otro lado son moléculas estructuralmente distintas con diferentes sitios de unión y un diferente espectro de propiedades antivirales e inmunoregulatoras.

Originalmente los interferones fueron nombrados de acuerdo a los tipos celulares de los cuales se pensó que derivaban, de ésta forma el IFN-alfa fué llamado interferon leucocitario, el IFN-beta era conocido como interferón del fibroblasto y el IFN-gama fué denominado interferón inmune, sin embargo actualmente se sabe que casi todos los tipos celulares producen IFN-alfa y IFN-beta, por otro lado la secreción del IFN-gama parece restringida a los linfocitos T y a las células NK.

Las actividades antivirales de los interferones son afectadas a través de la regulación del tejido expuestas de formas que resultan en resistencia viral, primero bloquean los receptores específicos de superficie de una célula afectada o amenazada luego dependiendo de la naturaleza del virus y del tipo celular, inhiben la penetración o descubrimiento viral, e interfieren con la síntesis o metilación del RNA mensajero, inhiben la traducción de la proteína viral o interrumpen el ensamble y liberación viral. El IFN-alfa, el cual realmente conforma una familia de numerosas subespecies, tiene también la importante propiedad de mejorar la capacidad de las células NK para destruir las células huésped infectadas, reduciendo por lo tanto la diseminación viral, el efecto inmunoregulator de los interferones es por ejemplo el IFN-alfa modula la respuesta del anticuerpo regulando la expresión de las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), el IFN-beta media la actividad antiviral de los factores de necrosis tumoral. Sin embargo parece que el interferon gama, es un inmunoregulator mas potente que los miembros de otra clase de interferones, especialmente en lo que respecta a la acción de los macrófagos, en la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase-II, y la mediación de las respuestas inflamatorias locales aún más el IFN-gama mejora indirectamente su propia producción incrementada la expresión del receptor de la IL-2, la unión de la IL-2 a su receptor estimula luego la producción del IFN-gama.

La sobreproducción de interferones puede estar asociada a efectos nocivos, por ejemplo puede participar en el daño tisular inmunológicamente mediado asociado a diversas enfermedades virales, generalmente se piensa que los interferones son responsables de algunos síntomas sistemáticos más comunes que acompañan a las infecciones virales, aún más el IFN-alfa puede provocar inmunosupresión debido a su actividad antiproliferativa, con respecto a esto, una forma endógena inusualmente ácido lábil del IFN-alfa se ha detectado en pacientes con ciertos problemas autoinmunes, así como aquellos con SIDA, donde puede ser predictivo de la progresión de la enfermedad.

d) -Factores Estimulantes de la Formación de Colonias Hematopoyéticas.

El papel principal de los factores de crecimiento hematopoyético es el interactuar con las células sanguíneas a diversos niveles en la cascada de diferenciación, estos factores de crecimiento estimulan y regulan la transición de las células sanguíneas desde las células troncales hasta las células maduras como son los eritrocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos, plaquetas, y linfocitos maduros, funcionales y circulantes.

Estos factores son producidos por multitud de células aunque fundamentalmente por monocitos y linfocitos, se conocen al menos cinco de ellos, que han sido obtenidos mediante técnicas de recombinación genética, entre ellos destacan la IL-1 e IL-3, que ejercen efectos reguladores durante las etapas muy tempranas de la hematopoyesis.

El factor estimulante de crecimiento monocito-macrófago (CSF-M), que regula la producción y activación de la serie monocito-macrófago. El factor estimulante de crecimiento de los granulocitos (CSF-G), que regula la producción y diferenciación de los granulocitos. El factor estimulante de crecimiento de granulocitos monocitos (CSF-GM), que regula la producción y diferenciación de la serie granulocítica -monocítica. (102) (60)

La eritropoyetina es una glicoproteína producida por el hígado y los riñones y siempre se encuentra presente en el plasma.

En la vida adulta en condiciones normales los únicos órganos productores de la eritropoyetina son los riñones. Esta hormona es aumentada cuando hay hipoxia o anemia, la eritropoyetina en el plasma generalmente refleja la producción de eritropoyetina renal, con respecto a la hemoglobina hay una correlación inversa (79) . Fig. (12 y 13).

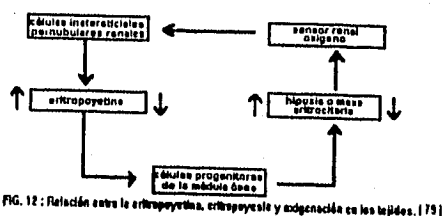


FIG. 12 : Relación entre la eritropoyetina, eritropoyesis y oxigenación en los tejidos. [79]

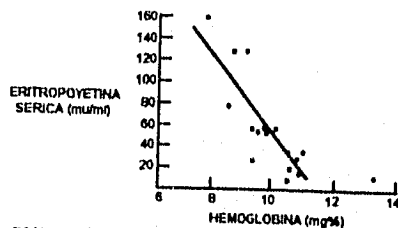


FIG 13 : Relación entre la hemoglobina y la eritropoyetina inmune reactiva sérica en pacientes con anemia deficiente de Hierro [79]

La eritropoyetina (EPO) conjuntamente con el CSF-GM y la IL-3, regula el desarrollo de las células eritroides, recientemente se ha descubierto un factor de crecimiento derivado de la célula T, IL-9 con el potencial para estimular el desarrollo eritroide a partir de los progenitores (78), con excepción de la EPO los CSFs mejorarán la función de los leucocitos maduros. Por ejemplo el CSF-GM sostiene la viabilidad y potencializa la muerte microbiana, la capacidad tumoricida y la producción de citocinas por neutrófilos eosinófilos y macrófagos, aún más mejora la quimiotaxis e inhibe la migración al azar de neutrófilos, manteniendo de ésta forma a los granulocitos en las áreas de inflamación. El CSF-G también potencializa las actividades de los neutrófilos maduros, pero no inhibe la migración al azar CSF-M mejora la actividad estimulante de colonias de los monocitos, así como la secreción de los interferones y factores de necrosis tumoral, por los fagocitos mononucleares, aumentando potencialmente, por lo tanto, la potencia tumoricida, la IL-3 parece regular la actividad funcional de los eosinófilos y monocitos maduros.

Otros factores implicados en la regulación inmune son las prostaglandinas, que activan produciendo fiebre como mecanismo básico de la respuesta inflamatoria, además de ser reguladores negativos de la actividad de las células NK, de la respuesta específica de las células T.

e) - Factores Necróticos Tumorales.

Igualmente los denominados factores necróticos tumorales (TNF), aparecen como moléculas implicadas en multitud de fenómenos biológicos, los efectos citotóxicos antitumorales fueron descritos tempranamente al inicio del siglo sin embargo, no fué si no hasta 1975, en que el TNF-alfa fué descrito por primera vez, por su capacidad para inducir necrosis hemorrágica de los tumores transplantables creados en animales huésped, así como por sus efectos citotóxicos contra algunas líneas tumorales in vitro.

Actualmente está claro que ésta citocina es tan importante para la defensa del huésped contra la infección como lo es para la defensa del huésped contra la malignidad, los macrófagos no estimulados contienen precursores de proteínas no traducidas del TNF-alfa que producen grandes cantidades de la molécula madura en minutos después de la exposición a un estímulo potente, tal como lipopolisacáridos bacterianos, el TNF-alfa se une al mismo receptor de la célula blanco y tiene casi exactamente las mismas funciones que tiene la molécula secretada por el linfocito, conocida por años como linfotoxina. Parece que TNF-alfa y la linfotoxina provienen de un ancestro común. De esta forma la linfotoxina ha sido designada oficialmente como factor de necrosis tumoral beta (TNF-beta), al igual que el TNF-alfa, el factor TNF-beta es producido en respuesta a estímulos mitogénicos o antigénicos, aunque el FNT-Beta no parece ser secretado tan abundantemente como el TNF-alfa después de la exposición a un antígeno poderoso como el lipopolisacárido.

Una línea paralela de investigación a la que llevo al aislamiento del TNF, dirigida al descubrimiento de los mediadores de la caquexia y del choque reveló una proteína tipo hormona producida por los macrófagos que fué denominada cachectina. Esta citocina pudo ser bioquímicamente idéntica al TNF, y los dos términos son utilizados casi sin ninguna distinción.

Aún no se comprende totalmente el como el TNF/Cachectina induce la necrosis hemorrágica de los tumores y produce choque, sin embargo, se cree que estos dos efectos están en alguna forma intrincadamente relacionados.

Al igual que la IL-3 el TNF tiene múltiples efectos inmunológicos incluyendo la activación de las células T, B y neutrófilos; tiene actividad antiviral y antitumoral, media la hematopoyesis por inducción de la síntesis de CSF-GM; actúa como pirógeno endógeno; y puede inducir la síntesis de proteínas a fase aguda.

Una variedad de efectos adversos sistémicos pueden resultar cuando TNF logra el acceso a la circulación, estos incluyen daño tisular, anormalidades metabólicas, y cambios neuroendocrinos. Además al igual que IL-1, el TNF puede evocar la producción de colagenasa y de prostaglandina E2 a partir de células sinoviales y fibroblastos dérmicos aislados, de esta forma, en niveles normales estas citocinas probablemente median la homeostasis entre la remodelación y reparación tisular, pero también es posible que juegen un papel en la destrucción y remodelación del tejido conectivo en los problemas inmunoinflamatorios. Datos recientes indican que la producción espontánea del TNF puede también ser importante en la patogénesis de la enfermedad kawasaki (15).

3.3 LA RESPUESTA INMUNE

Todas las células y factores citados trabajan en perfecta armonía con el fin de eliminar las agresiones externas como ya se ha dicho la mayoría de las respuestas suelen comenzar por una respuesta innata que puede ser inflamatoria o natural seguida o no de una respuesta de tipo adaptativa o específica, los acontecimientos que suceden cuando tiene lugar una agresión parecen desarrollarse de la siguiente manera.

1.-La penetración de un microorganismo al espacio tisular y/o sanguíneo va inmediatamente seguido de una serie de alteraciones homeostáticas, en respuesta al agente agresor. El sistema de complemento es generalmente activado, generándose en su curso factores quimiotácticos del tipo C3 y C5, cuya misión fundamental es la de atraer a monocitos y granulocitos al sitio de la lesión, estas células inician la ingestión (fagocitosis) de los agentes agresores, en muchos casos bastan estos dos mecanismos complemento y fagocitosis, para eliminar a la noxa. Sin embargo en la gran mayoría de las ocasiones deben de ponerse en marcha los sistemas específicos.

2.- Esta puesta en marcha sucede de la siguiente manera. El macrófago tisular capta al antígeno extraño y se lo presenta en forma adecuada al linfocito T cooperador, durante este proceso de presentación el macrófago segrega IL-1 que activa al linfocito T cooperador a la secreción de IL-2 e interferón, la IL-2 segregada difunde a los órganos secundarios de la inmunidad en donde provoca la proliferación y diferenciación de las células TK, capaces de provocar la lisis del antígeno agresor (células infectadas por virus tumorales etc.). En otros casos IFN-alfa producidos por los linfocitos T cooperadores junto con la IL-2 estimula la producción y activación de las células NK dotadas de un alto poder lítico antitumoral.

3.-La respuesta así iniciada debe de ser frenada cuando el agente agresor ha sido eliminado; esta función corresponde a las células T supresoras (Ts), si bien otros mecanismos de supresión no específica también intervienen, como sucede con las prostaglandinas antes citadas a la existencia de macrófagos supresores.

4.- En muchos casos, la respuesta de tipo específico con lleva a la formación de anticuerpos, en ellos la presentación del antígeno sucede de la misma manera como se ha dicho para la respuesta T, si bien los linfocitos T cooperadores además de IL-2 segregan factores de diferenciación de células B (BCDF), que transformaran a los linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos frente al antígeno, en algunas ocasiones la respuesta B no necesita la cooperación del linfocito T, así sucede en algunas proliferaciones B patológicas (linfomas), en donde se sospecha que algunos virus (Epstein Barr) pueden provocar proliferaciones autónomas de linfocitos B.

La característica fundamental de este tipo de respuesta específica es que linfocitos T van a guardar durante toda la vida ontogénica el recuerdo de haber estado en contacto con un antígeno determinado, esto hace que, ante un segundo estímulo por el mismo antígeno, la respuesta adaptativa sea mucho más rápida eficaz (memoria inmunológica).

5.- Una vez destruido el agente agresor, bien sea por una respuesta natural o específica, es necesario restaurar los daños provocados por los agentes agresores, es el mecanismo de cierre de heridas, en éste mecanismo intervienen factores de crecimiento y diferenciación que son segregados también por células del sistema inmune, así la neovasculización que procede a la cicatrización es producida por factores angiogénicos, como el factor activador de fibroblastos factor de crecimiento ha sido puesta en evidencia recientemente, ya que son también capaces de hacer crecer líneas tumorales, de ésta manera el factor de crecimiento epidérmico (EGF) ha sido involucrado en el crecimiento del cáncer de mama. (1), (15) (93) fig (11).

CAPITULO 4

4.- HALLAZGOS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON SIDA

El tejido hemático y la médula ósea son los órganos blancos de la infección por el VIH, por lo que son afectados todos los elementos hematopoyéticos, los pacientes infectados por este virus, a menudo manifiestan alteraciones clínicamente significativas como son: anemia, leucopenia, trombocitopenia, la prevalencia de estas aumenta de acuerdo con la etapa clínica de la enfermedad, estas alteraciones celulares se encuentran en sangre periférica, son cualitativas y cuantitativas, como un resultado del desequilibrio entre la producción y liberación de las células hemáticas y la sobrevivencia o pérdidas de dichas células.

La producción, liberación, destrucción, están también reguladas por los recuentos en sangre periférica, que no solo se mantienen en los límites normales, sino que permanecen de manera constante, sin embargo si se altera uno de estos mecanismos como sucede en la infección VIH, se descompensa el equilibrio y aparecen desviaciones en la normalidad.

4.1 ANEMIA Y ANORMALIDADES EN LOS ERITROCITOS

Una de las alteraciones más comunes que se presentan en pacientes infectados por el VIH, es la anemia que es la disminución de eritrocitos y/o hemoglobina, como un trastorno secundario debido a un padecimiento, la incidencia es de 70-95% con niveles de hemoglobina (Hb) de 9.7-11.7 g/dl, disminuyendo estos valores conforme avanza la enfermedad, la anemia morfológica que se presenta es de tipo normocítica-normocrómica, con niveles bajos de reticulocitos, lo cual sugiere una anemia hipoproliferativa o una hematopoyesis ineficaz. (1) (31) (67) (100).

Varios autores reportaron anisocitosis y poiquilocitosis, aumentado el ancho de distribución de los eritrocitos, debido a un ligero aumento en el tamaño y forma de los hematíes, pero es rara la macrocitosis, excepto en pacientes tratados con zidovudina (AZT) (1) (87).

En una serie de estudios clínicos en pacientes con SIDA, se les administró AZT, medicamento utilizado para prolongarles la vida. Estos pacientes presentaron macrocitosis con un volumen corpuscular medio (VCM), >110fl. Aún no se conoce el mecanismo por el cual el AZT causa macrocitosis. (77)

También se estudiarón los factores nutricionales como es la vitamina B12 y el ácido fólico, ya que la deficiencia de estos factores ocasiona anemias carenciales o megaloblásticas, ls pacientes estudiados generalmente presentarón valores normales de vitamina B12 y ácido fólico no mostraron signos o síntomas de mala absorción u otras anormalidades clínicas, pero otros mostraron valores bajos de vitamina B12, y no manifestaron cambios megaloblásticos ni en sangre periférica ni en médula ósea, fué normal su VCM, aún no se explica la causa de esta disminución, pero se plantea una hipótesis, en donde se postula que el SIDA produce cambios en el transporte de cobalamina lo que conduce a una disminución en sangre periférica (6) (72), también para descartar si esta disminución no es debida al síndrome de mala absorción, se realiza la prueba de Schilling en pacientes con SIDA, que presentan diarreas crónicas, ya que la vitamina B12 se absorbe en la mucosa intestinal en la parte del ílium, y si esta parte esta dañada puede ocurrir mala absorción.

El daño puede ser debido a infecciones oportunistas que causan diarrea o la vía de entrada rectal del VIH.

Otro de los factores observados en estos pacientes fue un aumento en la ferretina sérica, y una disminución del Fe sérico y capacidad de captación de Fe, haciéndose más evidente de acuerdo a la severidad de la enfermedad, este modelo es similar al observado en pacientes con enfermedades crónicas (1), la anemia se desarrolla probablemente por una respuesta inadecuada de la médula ósea, que puede ser debido al deterioro en la liberación del Fe a partir del almacenamiento en el sistema retículo endotelial (SRE), ya que son funciones relacionadas, el movimiento del Fe del SRE al plasma y la formación de los glóbulos rojos (44), la disminución en la producción de eritrocitos por alguna causa da como resultado siderosis reticuloendotelial e hiperferrenemia reflejo de la falta de utilización del Fe, estos y otros estudios sirven para enfatizar que aunque la mala absorción y valores bajos de vitamina B₁₂, pueden estar presentes en pacientes con SIDA. Son raramente vistas complicaciones clínicas significativas (1) (67), por otro lado en las enfermedades crónicas existe un daño en la liberación del Fe del SRE produciendo hipoferemia, siendo profunda, el suplemento del Fe para el eritroblasto llega a ser un factor importante en la eritropoyesis, siendo la anemia secundaria estas enfermedades. (20) (31) (39) (44)

Así mismo también se reportaron la prueba de Coombs directa positiva, con una prevalencia del 18% en pacientes seropositivos del VIH, antes de ser transfundidos (31).

La causa de una prueba de Coombs directa positiva incluye auto y aloanticuerpos, asociados a los medicamentos como antibióticos y a complejos inmunes. Los anticuerpos asociados a los eritrocitos, no son los auto o aloanticuerpos en anemia hemolítica autoinmune o en una reacción postransfusional, ya que los eritrocitos que dieron la prueba de Coombs directa positiva se realizó un eluido, posteriormente se enfrentaron con un panel de células con fenotipo conocido para la búsqueda de anticuerpos regulares fuera del sistema ABO, el resultado fue negativo por lo que se sugiere como mecanismo de este fenómeno la hipergamaglobulinemia o la adsorción de complejos inmunes, los complejos inmunes están presentes en el suero de la mayoría de los pacientes con SIDA, los cuales pueden fijar complemento que se une al receptor C₃ b del complemento eritrocito, también han sido especulados los anticuerpos en tales complejos inmunes parecen ser dirigidos a antibióticos y a microorganismos(67) (87).

La hipergamaglobulinemia (paraproteinemia) puede ser consecuencia a una respuesta policlonal vigorosa contra el antígeno del VIH, por lo tanto presentan valores altos de inmunoglobulinas séricas como IgG ó IgM policlonal, las cuales se adsorben en un rango de 400 moléculas por eritrocitos dando por consiguiente la prueba de Coombs directa positiva (13) tabla 4 y 5.

TABLA 4: También en la tabla número son resumidos los hallazgos inmunohematológicos en 10 pacientes con SIDA con prueba a Coombs directa positiva. (99)

	PACIENTE									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pba de coombs directa pollespecifica	M+	+	M+	M+	M+	M+	+	+	+	m+
IgG adsorbida a los eritrocitos	M+	-	m+	M+	M+	-	+	+	+	m+
Complemento fijado a los eritrocitos	M+	+	m+	-	-	m+	-	M+	+	-
Globulinas (normal de 1.9-3.4 mg/dl)	4.2	3.5	-	4.3	3.9	-	-	4.3	-	5.3

M+.- Aglutinación macroscópica ligera

m+.- Aglutinación microscópica

+.- Positivo

TABLA 5 : En la tabla 5 se reportan los hallazgos hematológicos de pacientes con SIDA con prueba de Coombs directa positiva. (87)

PACIENTE

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
hb (mg/dl)	7.5	9.1	7.5	7.4	6.6	5.3	9.8	8.0	6.1
Reticulocitos (%)	0.3	0.1	0.6	0.2	0.5	-	-	-	1.7
Bilirrubina total (mg/dl)	0.3	0.2	-	0.4	0.3	-	-	-	0.1
Fierro (65-165 mg/dl)	9	61	-	29	51	-	-	14	17
Pba captación de Fe (270-400Mg/dl)	159	216	-	191	178	-	-	-	-
Plaquetas x 10 ⁹ /l	33	0	-	33	-	175	-	152	190
Globulos blancos x10 ⁹ /l	3.4	2.9	-	16.9	-	10.9	-	8.6	0.7
Linfocitos x 10 ⁹ /l	-	0.64	-	1.35	-	0.44	-	0.09	-
Granulocitos x10 ⁹ /l C.T	-	2.23	-	14.9	-	9.4	-	8.0	-
Médula ósea									
Fe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Celularidad	Var.	50%	40%	55%	Var.	50%	50%	50%	50%
Relación M / E	4	10	3	5	6	4	0.5	6	3
Megacariocitos	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ - Presente

Var. - Variable

Otra consecuencia de la hipergamaglobulinemia es que estos pacientes presentaron el fenómeno de Rouleaux en extendido de sangre periférica (87) .

En un estudio realizado en 130 hombres VIH positivo se detectó una alta incidencia de paraproteínas oligoclonales y monoclonales, las proteínas anormales tuvieron cadenas pesadas de IgM ó IgG y todos tuvieron cadenas ligeras de Kappa. El rango de incidencia fué de 9-45%.

En la tabla número 6 se muestra el tipo de proteínas y las características inmunológicas en seis hombres VIH positivos. Cuatro de ellos fueron clasificados como gamapatías (87) monoclonales y 2 como gamapatías policlonales.

TABLA 6

PACIENTE	EDAD	PARAPROTEINAS TIPO g/l	IgG(g/l)	CELULA S T CD4	(x10 /l) CD8	CD9/CD8
1	42	IgMk < 1.0	16.1	1610	1040	1.5
2	21	IgGk < 1.0	no cuantificable	530	530	1.0
3	33	IgGk 4.7	no cuantificable	548	740	0.7
4	26	IgGk 4.7	13.0	520	980	0.5
5	38	oligonal -	11.5	760	550	1.4
6	40	oligonal -	15.4	490	690	0.7

En pacientes VIH positivos es rara la anemia hemolítica excepto en pacientes sépticos, ya que las enzimas microbianas pueden modificar la membrana de los eritrocitos, haciéndoles susceptibles a hemólisis por los anticuerpos naturales, en pacientes no sépticos es poco común este tipo de anemia.

Al igual han sido encontrados a los anticuerpos antiE, antiK en pacientes transfundidos con SIDA, y a pesar de su inmunodeficiencia severa estos pacientes son capaces de tener una reacción transfusional en base a la aloinmunización (36) (67).

En el laboratorio, el diagnóstico de anemia se basa en la cuenta de eritrocitos, la determinación de hemoglobina, la cuenta de reticulocitos, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media, (HbCM), concentración media de la hemoglobina corpuscular (CMHbC), Hierro Sérico (Fe), capacidad de captación del Fe, protoporfirina libre, prueba de Coombs directa, evaluación de la forma y tamaño de los eritrocitos en extendido de sangre periférica.

Extendido y cultivo de médula ósea para observar el desarrollo del VIH, todo esto es importante para poder diferenciar si la anemia es debida a desnutrición, enfermedades crónicas, enfermedades autoinmunes ó causa por invasión del VIH a la médula ósea ocasionando una eritropoyesis ineficaz. (39)

4.2 LEUCOPENIA

Junto con la anemia, la leucopenia que se define como la disminución de los leucocitos, es otra de las frecuentes alteraciones en pacientes infectados por el VIH, también correlacionado con las etapas clínicas de la enfermedad, la frecuencia encontrada en estos pacientes fué de un 75% y puede ser el resultado de granulocitopenia, linfopenia o ambas (67), con respecto a estas células, una de las primeras manifestaciones notadas en el laboratorio como indicador de la infección por el VIH, es la disminución en la relación CD4/CD8, debido a la reducción de las CD4 órgano blanco del VIH, por lo que es muy común encontrar linfopenia ocasionada por el agotamiento de este tipo de linfocitos.

4.3 ANORMALIDADES EN LOS LEUCOCITOS

Es frecuente encontrar en extendidos de sangre periférica desviación a la izquierda de la serie granulocítica, que es un reflejo del aumento en la demanda, y manifiesta la condición clínica del paciente, algunos autores la considerarán como fase terminal.

Se presentan linfocitos atípicos con apariencia plasmocitoide, que puede ser un reflejo de la constante estimulación por parte de la médula ósea.

Así como también monocitos vacuolados, anomalidades bizarras tanto en los granulocitos hipo como hipersegmentados. (88)

En el extendido de sangre periférica se observó asincronía núcleo/citoplasma, núcleo con apariencia megaloblástica en presencia de niveles séricos normales de vitamina B12 y ácido fólico (5) (70), estos cambios morfológicos fueron considerados ser similares a aquellos descritos en síndromes mielodisplásicos o estados preleucémicos.

Así mismo un grupo de investigadores utilizando un analizador automatizado (technicon H8000), observaron una proporción elevada de neutrófilos atípicos con una actividad aumentada de peroxidasa, debida a la desviación a la izquierda de los neutrófilos circulantes ó neutrófilos con granulaciones tóxicas en el citoplasma. (19)

Por lo que una granulopoyesis acelerada e ineficaz con una o más divisiones mitóticas y/o reduplicación nuclear sin división citoplásmica, fácilmente puede ser un mecanismo para la producción de anomalidades morfológicas algunas veces neutrófilos gigantes poliploides con un aumento en la actividad peroxidasa (1) (19), como se muestra en la siguiente tabla.

TABLA 7 : Muestras de sangre células con actividad de peroxidasa (%)

PACIENTE	< 1.9	2.5 5.0	> 5.0	TOTAL	NEUTROFILOS GIGANTES
1	0	27	55	82	++
2	11	4	0	15	-
3	7	12	45	64	+
4	3	26	3	29	+
5	0	5	6	11	++
6	54	11	6	61	+
7	0	0	8	78	++
8	5	3	0	8	-
9	39	14	0	53	-

Porcentaje de células con actividad de peroxidasa y frecuencia de neutrófilos gigantes en extendidos de 401 muestras de sangre periférica con nueve pacientes con SIDA.

* La concentración normal de la actividad de peroxidasa es < 0.9%.

-.- Ausente

+.- Ocasionalmente presente.

++.- Presente en la mayoría de muestras de sangre periférica (19)

Por lo tanto para establecer el diagnóstico de leucopenia en estos pacientes, este se basa en la cuenta de glóbulos blancos con su diferencial, observando las anomalías morfológicas, aspirado de médula ósea para el estudio de la serie blanca, y para el cultivo de micobacterias atípicas. (39)

Esto es muy importante ya que las evidencias morfológicas, nos ayudan a un diagnóstico específico secundario como linfoma o histoplasma que pueden ser observados primeramente en los extendidos, lo cual puede conducir a la identificación de histoplasma dentro de los neutrófilos o monocitos (51).

4.4 TROMBOCITOPENIA.

La púrpura trombocitopenica inmune (PTI) es una complicación común en la infección por VIH , encontrándose alrededor de un 11% en los pacientes infectados, con una cuenta de plaquetas menor 100,000 células/mm³. La PTI puede aparecer como un primer signo de la enfermedad, durante el curso de la misma o como una manifestación terminal (70), los pacientes a menudo son asintomáticos, pero hay un espectro de sangrado incluyendo petequias, equimosis, hemorragias gingivales, hemorragias del tracto gastro intestinal o del sistema nervioso central, ocurre también una remisión espontánea en el 10 al 20% de los pacientes trombocitopénicos infectados por el VIH. (91)

La destrucción acelerada de plaquetas por el sistema reticulo endotelial (SRE) parece ser el mecanismo importante para la trombocitopenia relacionada al VIH, los complejos inmunes circulantes (CIC) capaces de ligarse en forma inespecífica a las plaquetas, y en forma específica a un anticuerpo antiplaqueta han sido descritos en ambos casos, así pues las plaquetas sirven como inocentes espectadores de los complejos inmunes o son atacados específicamente por la inmunidad humoral.

La infección de la médula ósea por microorganismos pueden contribuir a la trombocitopenia (30) (31) (5) (53).

El diagnóstico de trombocitopenia relacionada al VIH es realizado sobre hallazgos clínicos y de médula ósea ya que estos pacientes presentan un número reducido de plaquetas no tienen esplenomegalia y la médula ósea muestra un número normal o aumentado de megacariocitos con estos datos se puede establecer un diagnóstico presuntivo de trombocitopenia inmune (12) (37) (80).

CAPITULO 5

5.- HALLAZGOS HEMATOLÓGICOS EN LA MÉDULA ÓSEA.

Son inespecíficas las anomalías en la médula ósea que se presentan en pacientes con SIDA, aunque se presentan varios hallazgos típicos, la médula ósea es el órgano blanco de los efectos combinados de enfermedades crónicas, medicamentos e infecciones oportunistas, los agentes infecciosos tales como *Micobacterium avium intracellulare* (MAI) Citomegalovirus (CMV), *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, han sido identificados en cultivos de médula ósea. (1). Estos microorganismos pueden causar una supresión directa de la médula ósea o una alteración en el sistema retículo endotelial, dando como resultado una disminución en las células sanguíneas y la formación de granulomas como respuesta a la infección e implica algún daño en la función monocito-macrófago.

También han sido identificados linfomas en particular malignancias agresivas de células B, como linfoma de Burkitt y Sarcoma de Kaposi, hay un aumento de células plasmáticas que probablemente reflejan una persistente estimulación antigénica por los microorganismos, o una regulación defectuosa de las células B que es característico en pacientes con SIDA. (31)

Son observados agregados linfoides los cuales son a menudo localizados en espacios intracelulares y están formados por células atípicas, granulomas que son agregados de monocitos, linfocitos y células plasmáticas, al igual se han visto eritrofagocitosis histiocítica siendo un hallazgo inespecífico y esta relacionado con infecciones bacterianas virales y malignancias linfoides histiocíticas, también se observó un aumento en la reticulina. (70)

Las plaquetas cubiertas por inmunoglobulinas facilita la fagocitosis de esas células los pacientes en estado catabólico y de desnutrición contribuye a las áreas focales de necrosis de la médula, dando como resultado alteraciones de la maduración.

Es desconocido el mecanismo por el cual el virus esta asociado a la hemocitofagocitosis histiocítica que es característico de infecciones virales en receptores inmunocomprometidos, puede ser posible que las superficies alteradas de estas células, ocurrió como una consecuencia de la infección viral o alternativamente los monocitos pueden haber sido afectados directamente por el virus, además son comunes las infecciones virales pero no lo es la hemofagocitosis, excepto en pacientes inmunodeficientes, la función inmunodeficiente en particular la inmunidad celular dañada, puede tener un papel importante en esta patogenésis.(80)

Ha sido importante considerar, el reconocimiento del virus asociado a este fenómeno para distinguirlo de los desordenes malignos de los histiocitos. (81)

La celularidad de la médula ósea puede estar aumentada, normal o disminuida, en la mayoría de los pacientes citopénicos tienen una celularidad normal o aumentada, sugiriendo un aumento en la utilización de las células periféricas. (67) La relación mielóide/eritroide (GB/GR), varía pero parece cercano a la normalidad. Y es aumentado el número de megacariocitos, en la mayoría de los pacientes muestran una hiperplasia mielóide y no ha sido demostrado una correlación directa entre la citopenias periféricas y el grado de celularidad de la médula ósea, los cambios megaloblásticos y displásicos son comunes en las líneas eritroide y mielóide.

Schneider y otros investigadores han indicado que esos cambios morfológicos displásicos no necesariamente tienen la misma implicación clínica como mielodisplasia en pacientes VIH negativos, con respecto al posterior desarrollo de leucemia aguda.

El AZT ha sido reportado que puede causar una disminución en la serie eritroide e incluir cambios megaloblásticos en la médula ósea, los pacientes infectados por el VIH, frecuentemente son tratados con medicamentos mielosupresivos para combatir neoplasmas e infecciones como trimetropin-sulfametoxazol, pentamidina etc., con lo que contribuyen a la mielosupresión en estos pacientes (67).

El almacenamiento de hierro retículo endotelial, observada en estos pacientes es un reflejo de su condición clínica con repetidos episodios de infecciones causadas por microorganismos oportunistas, el almacenamiento en la médula ósea es normal o aumentado.

En la médula ósea examinada de pacientes VIH positivos generalmente muestra : una celularidad normal o aumentada, la relación de mielóide/eritroide también normal o aumentada, y el número de megacariocitos aumentadas, plasmocitosis, reticulina y Fe aumentados, todos los pacientes estudiados tuvieron anomalías en la maduración de todas las líneas celulares, más predominantes en la línea mielocítica, esta constelación de características es similar a la de los hallazgos en síndromes mielodisplásicos (preleucémicos), por lo que se sugiere que la mielodisplasia en pacientes con SIDA, resulta de una hematopoyesis inefectiva y contribuye a las citopenias encontradas en estos pacientes, esta mielodisplasia podría ser un efecto directo del VIH sobre las células progenitoras aun aumento indirecto por la interferencia en la función reguladora de las células T (11) (67)(88)

En un estudio realizado por Maadhava Ellurie et. al. en 100 niños infectados por el VIH sintomáticos, los hallazgos de aspirados o biópsa de la médula ósea fue el siguiente : plasmocitosis (88%) hiper celularidad (80%), linfocitos (84%), displasia mielóide (28%), diseritropoyesis (20%), hemofagocitosis (12%).

Cambios megaloblásticos (8%), y el Fe en todas fue normal. (21) (35) (44)

En las siguientes figuras y tablas se resume los hallazgos hematológicos en sangre, periférica y médula ósea de pacientes con VIH/SIDA.

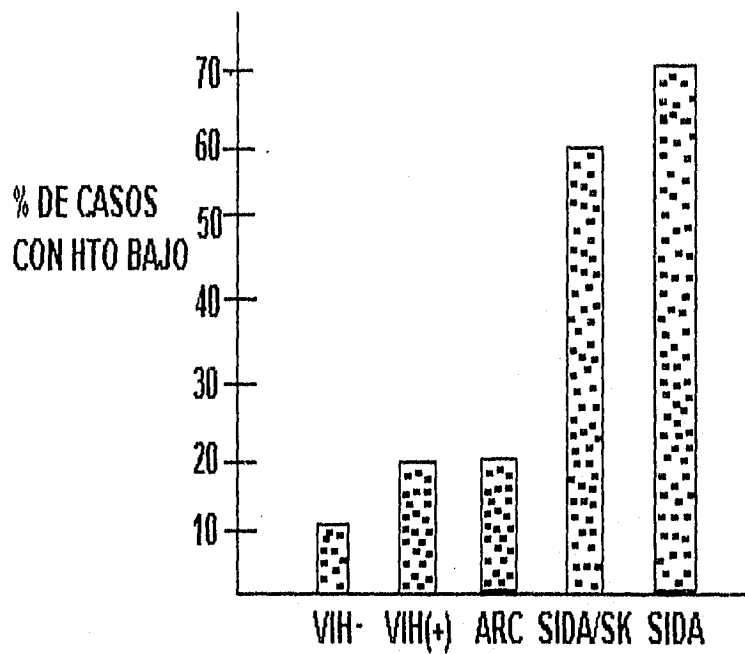


FIG. 14 : Frecuencia de la disminución de hematocrito entre la población estudiada (102 pacientes) realizado por Zon I. Leonard et. al., con un HTO definido < 41%. (99)

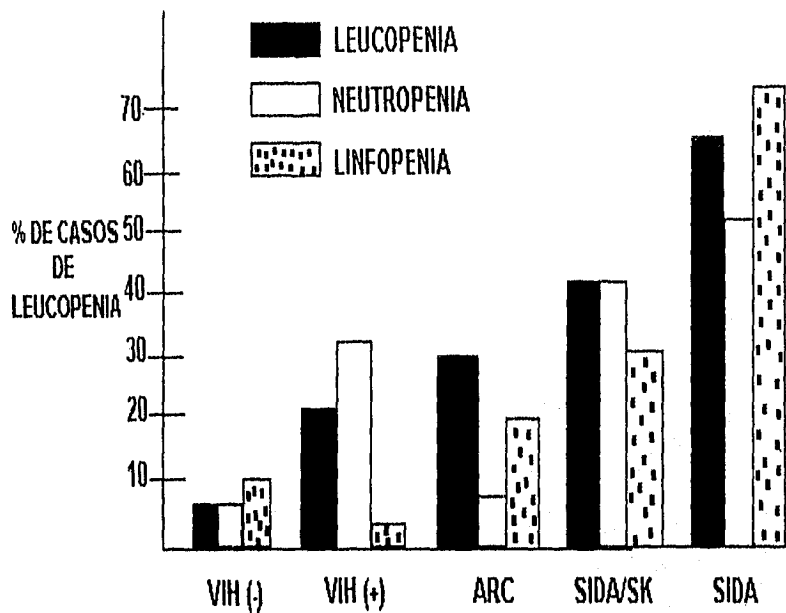
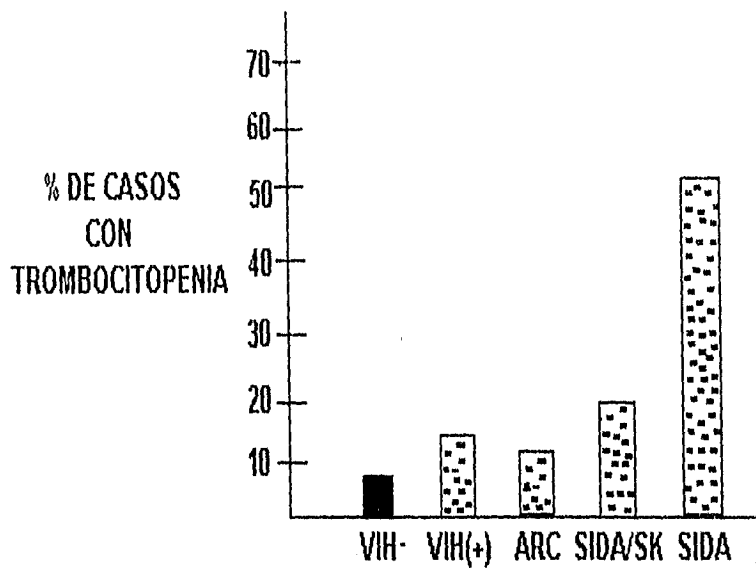


FIG. 15 : Frecuencia de la disminución de leucocitos población estudiada. En donde la leucopenia (glóbulos blancos totales) $< 4.0 \times 10^9$, neutropenia cantidad absoluta de neutrófilos segmentados $< 1.6 \times 10^9$ /l. Linfopenia es definida como la cantidad de linfocitos $< 0.8 \times 10^9$ /l. (99)



**FIG. 16 : Frecuencia de trombocitopenia entre la población estudiada .
La trombocitopenia es definida 150×10^9 L. (99)**

No. DE PACIENTE	EDAD	FACTOR DE RIESGO	DURACION DE LA SINTOMALOGIA (MESES)	INFECCIONES OPORTUNISTAS	RELACION CD4/CDB	ANERGIA CUTANEA
1	37	homosexual	12	candida, CMV esofagitis, toxoplasmosis diseminadas	0.25	+
2	59	homosexual	5	Sarcoma de Kaposi CMV, meningitis	0.04	+
3	37	homosexual	6	esofagitis, meningitis	0.14	+
4	40	homosexual	18	neumonía, CMV meningoencefalitis	0.10	+
5	50	homosexual	12	Sarcoma de Kaposi herpes zoster cutáneo	0.32	+
6	30	homosexual	4	meningitis, CMV	0.17	+
7	34	homosexual	18	CMV, viremia	0.10	+
8	35	homosexual	7	Sarcoma de Kaposi	0.20	+
9	34	homosexual y drogadicto	12	Tuberculosis candidiasis	0.07	+
10	33	desconocido	5	neumonía	0.02	+
11	32	hemofílico	0.5	MAI diseminada	0.02	+
12	30	Drogadicto	18	CMV	0.04	+

TABLA 8 : Características clínicas de 12 pacientes con SIDA (estudio realizado por Spivak L. Jerry et al). (80)

No. DE PACIENTE	HEMATO CRITO (42-63%)	CANTIDAD DE LEUCOCITOS (4.5-11000/mm3)	CANTIDAD DE PLAQUETAS (150-350000 / mm3)	RETICULOCITOS (0.5-1.5%)	CELULARIDAD DE LA MEDULA OSEA	CONTENIDO DE RETICULINA	HISTIOCITOS FAGOCITOS	AGREGADOS LINFOCITOS O LINFOCITOS AUMENTADOS	NECROSIS DE LA M.O
1	36	2300	122000	0.4	reducida	aumentada	+	+	focal
2	31	3600	109000	2.0	normal	normal	+	-	-
3	28.6	2600	116000	0.4	aumentada	aumentada	+	+	-
4	30.9	1700	157000	0.4	reducida	aumentada	+	+	focal
5	47.7	3300	260000	-	normal	aumentada	-	-	-
6	28.6	3500	181000	0.1	normal	aumentada	+	-	-
7	45	4800	102000	-	normal	aumentada	-	+	-
8	26	3100	229000	-	aumentada	aumentada	+	+	-
9	31.6	8000	187000	-	reducida	aumentada	neurosis	neurosis	focal
10	28.4	14400	126000	2.0	aumentada	aumentada	-	-	-
11	31.8	3660	234000	1.4	aumentada	aumentada	+	+	-
12	35.6	5900	239000	-	aumentada	aumentada	-	+	focal

TABLA 9 : Datos hematológicos en 12 pacientes con SIDA. (80)

No. DE PACIENTE	HEMOGLOBINA (g/dl)	VCM (mm ³)	RETICULOCITOS (%)	LEUCOCITOS/ (mm ³)	GRANULOCITOS/ (mm ³)	LINFOCITOS (mm ³)	PLAQUETAS (X10 ³ /mm ³)
1	13.2 (8.6)	95	0.2	4500 (4400)	2200 (2200)	1600 (170)	72 (62)
2	7.8 (7.4)	78	0.8	5000 (3300)	2700 (2000)	1800 (920)	214 (214)
3	9.8 (8.2)	85	0.6	2300 (1500)	1300 (900)	900 (350)	312 (219)
4	8.1 (7.7)	85	0.5	730 (360)	460 (250)	120 (60)	159 (30)
5	9.0 (9.0)	85	0.5	2100 (2100)	1400 (1400)	320 (320)	112 (107)
6	8.8 (8.7)	79	0.6	820 (820)	500 (500)	120 (120)	95 (71)
7	8.8 (8.8)	91	1.6	3600 (1700)	3200 (600)	250 (210)	250 (250)
8	10.8 (9.7)	92	1.1	4200 (2700)	2900 (1400)	970 (590)	131 (102)
VALORES NORMALES	13.5-18.0	80-96	0.5-1.5	4300-10000	1800-7700	1500-4000	150-440

TABLA 10 : Cuenta de células sanguíneas periféricas de 8 pacientes con SIDA, al mismo tiempo el examen de la médula ósea, y al mismo tiempo de la citopenia durante la hospitalización (*)

No. DE PACIENTE	CELULARIDAD	RELACION MIELOIDE/ERITROIDE	MEGACARIOCITOS	CUENTA DIFERENCIAL
1	70-80%	5-6:1	9.7	plasmocitosis leve
2	90%	6:1	27	desviación a la izquierda de la eritropoyesis plasmocitosis moderada
3	70%	5-6:1	15	desviación a la izquierda leve de la eritropoyesis plasmocitosis moderada
4	60-70%	5-6:1	18	desviación a la izquierda eritropoyesis plasmocitosis moderada
5	70%	6-7:1	4.8	plasmocitosis moderada
6	60-70%	5:1	8.8	plasmocitosis leve
7	60-70%	5:1	13	desviación a la izquierda de la granulopoyesis
8	40-50%	3:1	6.5	plasmocitosis ligera
valores normales	40-60%	2-4:1	2-5	

**TABLA 11 : Resultados cualitativos de la médula ósea.
(Realizado por Schneider y Picker et. al.) (76)**

CAPITULO 6

6.- MECANISMO

En los pacientes infectados por el VIH, el origen de las citopenias es multifactorial, los factores clínicos que pueden afectar los parámetros hematológicos son: infecciones coexistentes, neoplasmas (particularmente originadas de las células B antibióticos y drogas citotóxicas.

En general la incidencia en la pancitopenia observada se aumenta en frecuencia con el deterioro progresivo del sistema inmune y el avance de la enfermedad, por la tanto los cambios que ocurren tanto en sangre periférica como en médula ósea, pueden ser un reflejo de la enfermedad, la respuesta del organismo al tratamiento empleado, puede ser visto como desordenes hematológicos aislados, solo el monitoreo de los cambios de las células sanguíneas y la correlación de ellos con la etapa clínica nos pueden ayudar a entender los diferentes mecanismos involucrados.

Para poder entender esto primero revisaremos las entidades clínicas que afectan a los parámetros hematológicos, dentro de estas entidades las que destacan son las infecciones coexistentes o asociadas que son muy comunes en este tipo de pacientes, que pueden causar una supresión directa de la médula ósea o una disfunción en el sistema reticulo endotelial.

Entre las infecciones que más se presentan es la causada por *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), Citomegalovirus (CMV), que provocan un aumento en la reticulina y granulomas concurrentes.

Otros como *Cryptococcus Neoformans* e *Histoplasma Capsulatum* que pueden ser encontrados en médula ósea.

Neoplasmas (particularmente de Células B) generalmente agresivos y deseminados que involucran a menudo la médula ósea.

El Sarcoma de Kaposi raramente esta relacionado con la médula ósea, más bien provoca lesiones gastrointestinales lo cual puede ser una fuente de pérdida de sangre.

Por otro lado la toxicidad hematológica provocada por la terapia empleada (antivirales, antimicrobianos, antitumorales) además hipocelularidad o necrosis de la médula ósea producida por estados catabólicos y desnutrición.

Son involucrados varios mecanismo que tratan de explicar la supresión de la médula ósea por el VIH.

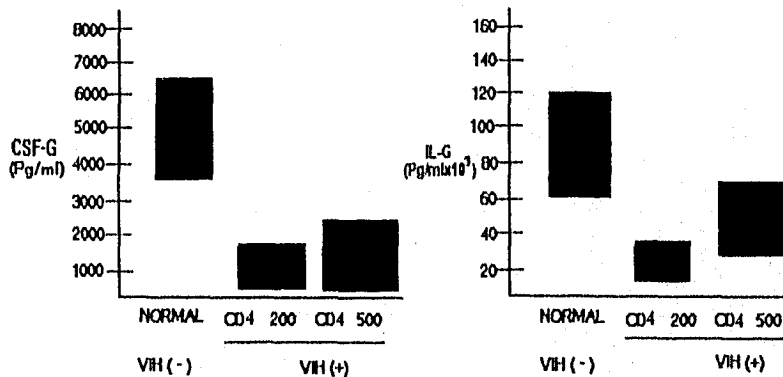
La hematopoyesis es un proceso dinámico que es constitutivo e inducible, existe un nivel básico de producción que puede aumentarse sobre la demanda, la hematopoyesis constitutiva esta en gran parte bajo la dirección de los factores estimulantes de crecimiento (CSF), mientras que la hematopoyesis inducible esta controlada por otras citocinas e interleucinas. (32)

El estroma de la médula ósea proporciona el medio ambiente necesario para la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hemapoyéticas (65), los componentes celulares del estroma de la médula ósea incluye fibroblastos, células endoteliales, células T, monocitos, macrófagos (41), todos ellos son fuentes importantes de la producción local de factores de crecimiento y citocinas que regulan la hematopoyesis, los factores de crecimientos incluyen : CSF-GM, CSF-M, CSF-G, eritropoyetina e IL-3.

Estos factores regulan el paso dentro del ciclo celular y la entrada en el proceso de maduración terminal, las citocinas endogenas son liberadas de las células sanas de la médula ósea como una respuesta a una multitud de estímulos, el VIH puede infectar a las células estromales in vitro, por lo que puede ser la causa principal de la disfunción hematopoyética, limitando su capacidad para producir factores estimulantes de crecimiento. (20)

En un estudio realizado por Moses V. A, et al, ellos prueban una hipótesis en donde las células estromales son infectadas por el VIH in vivo y como una consecuencia es deficiente la producción de los CSFs. Demostraron que la infección del VIH a células endoteliales microvasculares (CEMV), de la médula ósea 11 pacientes VIH (+); 6 de ellas con cuenta de células CD4 > 500/ml y 5 con células CD4 < 250/ml 5 voluntarios VIH (-), estas células fueron cultivadas y adicionandoles 0.03 ng/ml de IL-1 por 24 horas, las CEMV constitutivamente expresaron niveles normales de IL-4, IL-6, CSF-GM, CSF-M, CSF-G, TNF.

La IL-1 adicionada induce a la liberación de IL-6 y CSF-G los cuales se encuentran disminuidos en los cultivos celulares (fig.12)



Estas observaciones sugieren que la infección del VIH a las CEMV, reduce la capacidad del estroma hematopoyético para responder a las señales regulatorias, que normalmente aumentan la producción de células sanguíneas cuando es requerido, además de las células estromales pueden actuar como reservorios dentro de la médula ósea, produciendo la diseminación del virus a otras células y acelera el daño hematopoyético (61) (74), los fibroblastos estromales fueron susceptibles a la infección por VIH, como se demostró por la presencia del DNA proviral a través del PCR y el antígeno P24 y la transcriptasa reversa encontrados en el sobrenadante del cultivo de estas células la presencia del CD4 en los fibroblastos sugiere que es el mecanismo mediante el cual el VIH entra a las células (74).

Otro mecanismo propuesto para la disminución de las células T en la infección por el VIH es la apoptosis (muerte celular programada), la apoptosis es una forma de muerte celular distinta a la necrosis, mientras en la necrosis es la consecuencia del daño a la membrana celular por eventos tales como daño tóxico o hipoxemia, la apoptosis es el suicidio celular posiblemente por una activación inadecuada de las endonucleasas dando como resultado la digestión de su propio DNA, es aún desconocido el mecanismo por el cual son activadas las endonucleasas.

Las apoptosis de las células mononucleares en sangre periférica de pacientes VIH (+), solo puede ser observada después de que las células son cultivadas, estos hallazgos pueden reflejar que las células apoptóticas son eliminadas rápidamente por el S.R.E in vitro.

Este mecanismo recientemente se debate como una causa potencial de la disminución de las células T, varios reportes describen la apoptosis como una consecuencia de la activación in vitro de las células infectadas por VIH, pero también puede ocurrir sin que haya alguna estimulación (47).

Otros autores demuestran que la infección aguda del VIH de las células mononucleares periféricas o líneas celulares T también inducen apoptosis in vitro, esta nueva prueba para evaluar la mortalidad de las células mononucleares puede contribuir para el establecimiento de la severidad y progresión de la enfermedad, además de ayudar a entender el aún oscuro mecanismo de la disminución de las células T y la linfocitopenia observada en la infección por VIH. (55)

En una investigación realizada por R. Carla et. al, para determinar el mecanismo fundamental en el deficiente desarrollo, in vitro de las células progenitoras aisladas de pacientes VIH (+), para lo cual cultivaron células CD4(+) de aspirados de la médula ósea obtenida de 11 pacientes VIH (+), con un control de 18 donadores VIH(-), el procedimiento fue monitoreado por citometría de flujo, en sus resultados no encontraron diferencias significativas entre los grupos después de la purificación, cuando las células CD34 (+) fueron puestas en cultivo líquido y adicionales 2Ng/ml de IL-3, el número de células apoptóticas se incrementaron progresiva y significativamente en todos los pacientes VIH (+). Mientras que en los pacientes VIH (-) permaneció constante, estos resultados demostraron que las células CD34 (+) aisladas de pacientes con SIDA con replicación activa del VIH en células accesorias de la médula ósea son comprometidas a muerte apoptótica sin que sean directamente afectadas por infección productiva, la interacción del VIH con la membrana celular CD34 parece liberar una señal negativa dando como resultado un aumento en la muerte celular apoptótica y reducir de desarrollo de colonias.

Diferentes autores han demostrado que los linfocitos CD4 purificados de sangre periférica de pacientes VIH (+) experimentan muerte celular apoptótica en cultivo, mientras que los linfocitos CD4 obtenido de personas sanas son conducidos a apoptosis por exposición del VIH, al igual se ha demostrado que también las células CD34 (+) se expresan en bajos niveles del receptor CD4 en su superficie. Es concebible que los receptores CD4 para VIH son mecanismos disparadores de las células progenitoras hematopoyéticas. (71)

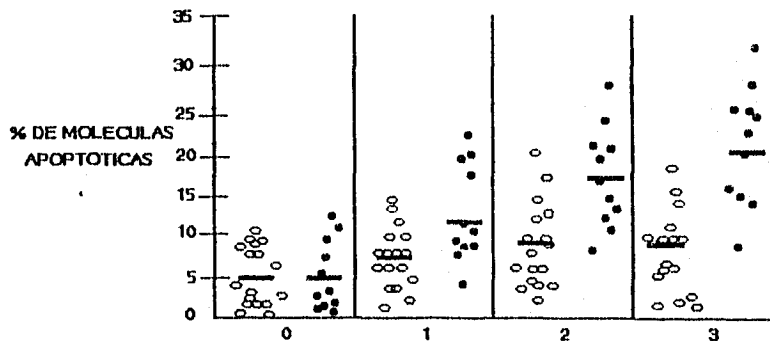


FIG 13.- Evaluación del porcentaje de células CD34 apoptóticas por citometría de flujo. En 11 pacientes VIH (+)(●)18 VIH (-)(○).

Inmediatamente después de la purificación, 1-3 días en presencia 2ng/ml de IL-3.

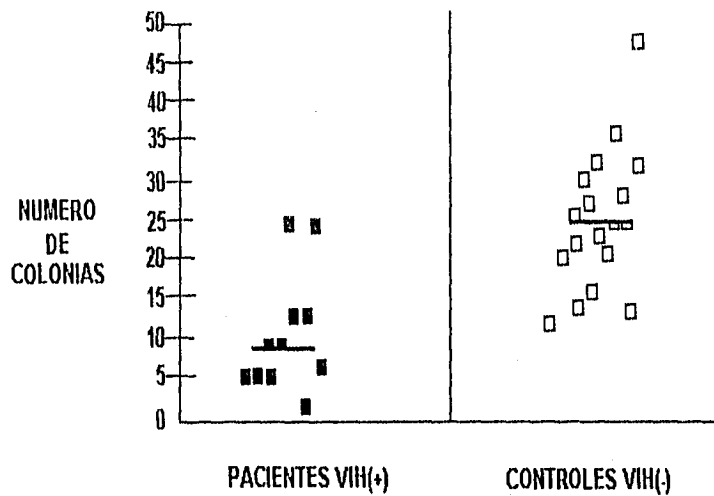
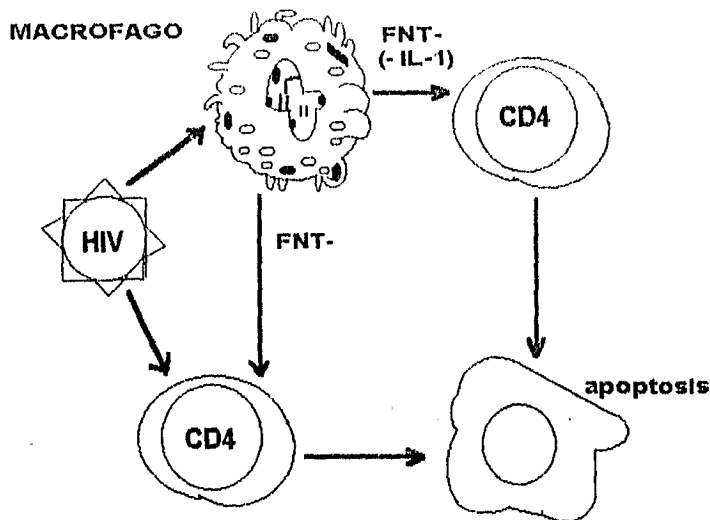


FIG. 14.- Evaluación del número de colonias progenitoras granulocitos /macrófagos CD34.

La infección de los macrófagos por el VIH conduce a la producción de citocinas : TNF -alfa que induce la muerte celular programada ó apoptosis en células CD4 infectadas y no infectadas .

Además la pérdida de IL- 1 por los macrófagos infectados, puede causar apoptosis de las células CD4 particularmente en presencia de antígeno. En algunos casos la infección en células CD4 puede aumentar este proceso de muerte programada (62) (71).

FIG. 15 MECANISMO PROPUESTO PARA LA PÉRDIDA DE CÉLULAS CD4.



Otro mecanismo indirecto propuesto es la producción de autoinmunidad, autoinmunidad y complejos inmunes que facilita la destrucción fagocítica de las células sanguíneas periféricas por los macrófagos. (49) Los auto anticuerpos inducidos pueden tener efectos supresivos hematopoyéticos, estos anticuerpos pueden ser debidos a una regulación anormal de las células T sobre las células B, una activación directa sobre células B, la respuesta a infecciones coexistentes, además se presenta un aumento de las células plasmáticas en la médula ósea e hipergamaglobulinemia en sangre periférica, esto puede representar una respuesta fisiológica a una estimulación antigénica inusual o una disregulación de las células B por VIH.

Herrera Turbat et al, llevo acabo una investigación en 16 aspirados de médula ósea de pacientes VIH positivos con plasmocitosis, en donde la mayoría presentó células plasmáticas atípicas, y agregados de células plasmáticas, en ausencia de neoplasias de células plasmáticas, con lo que corrobora que puede ser reflejo de una sobre activación de las células B mas que una manifestación de una discracia de las células plasmáticas, la hipergamaglobulinemia fuerón monoclonales y policlonales como es indicado en la siguiente tabla : (7) (87).

TABLA 2

CASOS DE VIH (+) CON PLASMOCITOSIS

CASO NO.	% DE CÉLULAS PLASMÁTICAS	% DE CÉLULAS PLASMÁTICAS ATÍPICAS	AGREGADOS CÉLULAS PLASMÁTICAS
GAMAPATIA	MONOCLONAL	IgG-K	
1	12	5	2+
2	30	10	2+
GAMAPATIA	MONOCLONAL	IgA-K	
3	20	20	3+
4	15	10	3+
GAMAPATIA	MONOCLONAL	IgG	
5	10	20	2+
GAMAPATIA	POLICLONALES		
6	15	8	2+
7	18	10	2+
8	15	5	1+
9	18	10	2+
10	10	10	0
11	24	10	2+
12	18	12	2+
13	10	10	2+
14	10	5	1+
15	15	8	2+
16	20	10	2+

Lancet y colaboradores demostraron anomalías muy marcadas en la activación e inmunoregulación de las células B en pacientes con SIDA, estas anomalías incluyen incapacidad para desarrollar una respuesta proliferativa a mitógenos de las células B, como es la hemocianina un potente mitógeno, además estos pacientes parecen carecer de células B en reposo y tener un número disminuido de células activadas parcialmente y un número aumentado de células B completamente diferenciadas, estos hallazgos de la actividad policlonal sugieren que son debidos a la estimulación viral o de transformación, en la ausencia de células T reguladoras normales, la intensa activación policlonal de las células B in vivo produce un aumento en las inmunoglobulinas como se indica anteriormente, pero aunque cuantitativamente normales o altas cualitativamente son defectuosas (38) (87).

Por otro lado Donahue Et. al, reporta que los anticuerpos presentes en el suero de pacientes infectados por VIH pueden inhibir el desarrollo de células progenitoras, uno de estos anticuerpos parece dirigidos a la glicoproteína GP120, se ha reportado que las células progenitoras aisladas de pacientes con SIDA son sensibles al CSF-glm y a la Eritropoyetina recombinante.

Para esto se realizó un estudio para ver los efectos del CSF-glm y Eritropoyetina recombinante, sobre las células progenitoras de pacientes seropositivos, comparados en controles negativos (pacientes sanos), se utilizaron diferentes concentraciones de ambos, y se observó el desarrollo, tamaño y morfología de las UFCglm, UFCm/g UFBE, fué igual que los controles negativos, se suprimió el desarrollo de estas colonias en presencia de suero positivo y este desarrollo no se inhibió cuando se utilizo suero negativo y la inhibición fué del 50 al 90%. Además para investigar el efecto supresivo del suero sobre las células progenitoras provenientes de pacientes con SIDA, las muestras obtenidas antes y despues de la seroconversión, in vitro no se observo ningun efecto del suero preimmune, pero en la seroconversión se suprimió marcadamente la eritropoyetina fig (16).

Puede no ser directamente fagocítica la infección VIH a las células progenitoras, porque en ausencia de anticuerpos contra el virus, ocurre normalmente la proliferación de estas células en presencia del CSFglm in vitro.

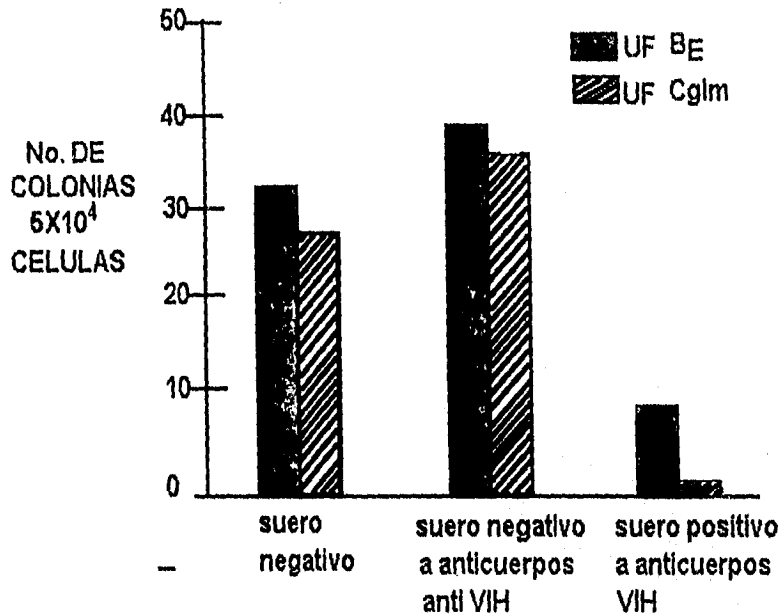
Otra hipótesis para explicar los efectos supresivos del suero, es que las células progenitoras son infectadas por VIH. Estas células infectadas pueden tener expresada en su superficie la glicoproteína GP120, P 41.

Para probar directamente si la actividad supresiva encontrada en el suero VIH positivo, fue debida a los anticuerpos contra este virus, las inmunoglobulinas de estos pacientes fueron purificadas y adicionadas a células progenitoras de pacientes con ARC, cuando se compararon los resultados con controles negativos, se encontro una supresión significativa en el desarrollo de colonias progenitoras hematopoyéticas; estas observaciones sugirieron que los anticuerpos anti VIH, puedan contribuir a la mielosupresión in vitro, con esto se piensa que las células progenitoras pueden ser infectadas por VIH, y no estar alteradas en su proliferación potencial, al menos que esten presentes los anticuerpos anti VIH.

En otras enfermedades asociadas a citopenias periféricas, el suero es una potente fuente de una variedad de actividades estimulante de colonias, por ejemplo en pacientes con anemia aplastica, pueden mantener fácilmente la formación de colonias de células progenitoras de la médula ósea normal en ausencia del CSFglm. (18).

En contraste en ninguna de las muestras de pacientes con SIDA o ARC presentaron actividad estimuladoras de colonias con respecto a las células blancas de médula ósea normal, esto conduce a que hay un defecto en la producción de factores de desarrollo hematopoyético en estos pacientes.(54)(75)(83)

FIG. 16: Apariencia de la actividad supresiva hematopoyética on el suero de un paciente VIH (+) siguiendo la seroconversión (15).



Aunado a esto, es fundamental el monocito para la red compleja de citocinas, interleucinas y factores de desarrollo que regulan la hematopoyesis, porque la presencia del receptor CD4 sobre las células junto con los linfocitos T cooperadores son los principales blanco de la infección por VIH, además las vacuolas citoplasmáticas de monocitos y macrófagos posibilita al virus para permanecer escondido del sistema inmune, el comprometimiento de las células estromales de la médula ósea particularmente la línea monocito-macrófago induce alteraciones en los factores de desarrollo y citocinas que adversamente alteran la hematopoyesis en cultivos de la médula ósea. (83)

Las células mononucleares de la médula ósea inhiben la hematopoyesis por interacción de célula a célula y por inducción de citocinas inhibitorias (20), la infección de los macrófagos de la médula ósea induce a la formación de sincitios que es la formación de conjugados celulares por interacción de una célula infectada con otra no infectada, y este puede ser un factor contribuyente en la diseminación del virus y la disminución de las células CD4 dentro del huesped, ya que la formación de sincitios es un efecto característico producido cuando las células infectadas por el VIH, expresan en su superficie la glicoproteína gp 120 y se pone en contacto con células CD4 y se fusionan, este es un medio más efectivo de producción de gran cantidad de virus en un corto tiempo que la infección por virus libres.

Además los anticuerpos ante VIH no tuvieron ningun efecto sobre la transmisión de célula a célula involucrando la fusión entre las células infectadas y no infectadas esto sugiere que la diseminación del virus de célula-célula podría sostener la infección asintomática y persistente que se observa en estos pacientes, por lo que también representa el principal obstaculo para el desarrollo de una terapia antiviral efectiva (8) (68).

La liberación de proteínas virales (como gp 120, tat, nef, etc.), de macrófagos infectados pueden tener efecto tóxicos directos sobre las células progenitoras (26).

Las citocinas inhibitorias producidas durante el curso de la infección por VIH, actúan a diferentes niveles del sistema hematopoyético, las citocinas que puedan alterar adversamente la hematopoyesis incluyen IL - 1, IL -2, interferones, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor de desarrollo transformante B.

La IL-1 es el mediador primario de la respuesta de fase aguda este es producido pero no exclusivamente por la línea monocito-macrófago, y esta presente en niveles altos en el suero de pacientes con SIDA (59), aunque la IL-1 induce la secreción de (CSF)s por células de la médula ósea, su producción prolongada induce la secreción del TNF-alfa y otras citocinas que suprimen la hematopoyesis el TNF-alfa e IL-1 son los principales estímulos para la producción de IL - 2 por las células T.

La IL-2 puede tener un efecto supresivo sobre la hematopoyesis por inducción del interferón.

El TNF-alfa es producido por diversos estímulos presentes durante el curso de la infección por VIH, los niveles son elevados de TNF-alfa en suero de los pacientes con SIDA, aunque el TNF-alfa induce la producción de factores de desarrollo por las células estromales de la médula ósea, este también induce la producción de citocinas que alteran la hematopoyesis. (20)

El TNF-alfa juega un papel central en la fisiopatología del SIDA, en estudios in vitro muestra efectos supresivos sobre las células progenitoras de la médula ósea. (54)

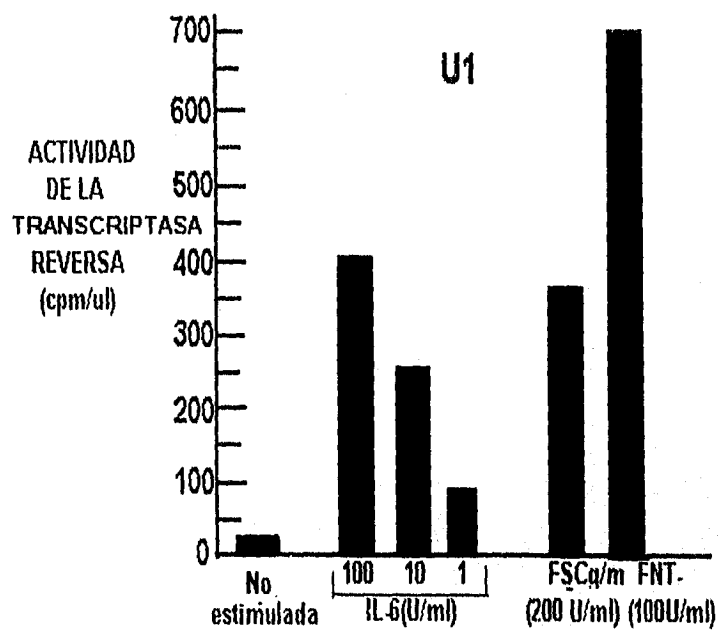
Contribuye también a la disminución de las células CD4 al aumentar la toxicidad dependiente de anticuerpos dirigida a las células T y eleva la replicación del VIH en células mononucleares sanguíneas. (52)

En un estudio realizado por Fauci, S. Anthony et. al, establecieron un panel de líneas celulares monocitoides y células T, de las cuales fueron infectadas in vitro por el VIH.

Se estableció una infección crónica y las células crónicamente infectadas fueron clonadas, esas líneas celulares de niveles variables de expresión del virus fueron inducidas a una expresión del 100% con acetato, maristato, forbol, ellos encontraron que el sobrenadante crudo de las células mononucleares estimuladas con fitohemaglutininas (el cual contiene una gran variedad de citocinas), podría potencialmente inducir la expresión de VIH en las líneas de monocitos y células T. Examinaron también de DNA recombinante derivado de citocinas por su habilidad de inducir la expresión del VIH en este sistema.

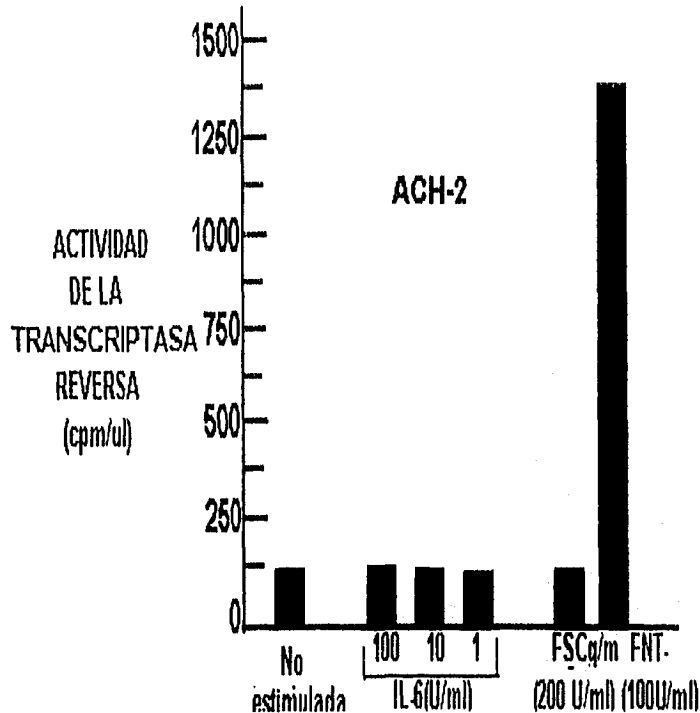
Encontraron que el TNF-alfa podría inducir la expresión del VIH, células T infectadas (ACH-2). Mientras que CSF-GM e IL - 6 podría inducir la expresión del VIH en la línea monocítica infectada crónicamente (U1). Estos estudios indican que el TNF-alfa puede jugar un papel importante en la regulación constitutiva de la expresión del VIH in vivo.

FIG.17 INDUCCIÓN DE LAS CITOCINAS (TNF-ALFA, CSF-GM, IL-6) EN LA EXPRESIÓN DEL VIH.



U1.- Células promonocíticas infectadas crónicamente.

FIG.18 INDUCCIÓN DE LAS CITOCINAS (TNF-ALFA, CSF-GM,IL-6) EN LA EXPRESIÓN DEL VIH.



ACH-2 Línea de células T crónicamente infectadas.

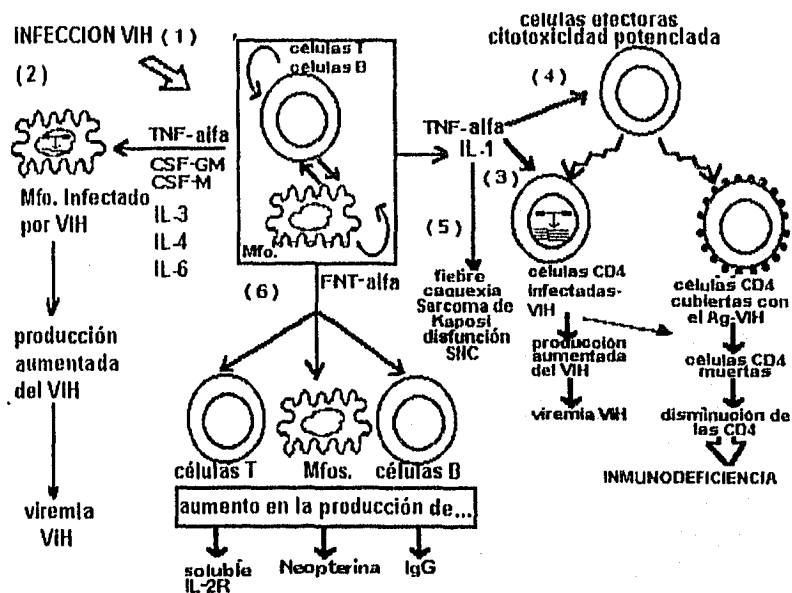
En contraste con otras citocinas como el interferon el cual de ha demostrado in vitro la disminución de la expresión del VIH (55), el TNF-alfa parece ser molécula crucial aumentando la replicación del VIH, así como también indicando su propia expresión y de otras citocinas como IL-1, IL-6 CSF-GM por lo tanto es considerado miembro clave de la cascada de citocinas en un primer mecanismo de defensa.

Dada las funciones biológicas de esas citocinas se propone que muchos de los síntomas asociados con el SIDA pueden ser explicados por su liberación, aumentando la producción de IL-1, TNF-alfa ambos conocidos como prógenos endógenos podrían explicar la fiebre vista en esos pacientes el TNF-alfa (también llamado caquetina) podría ser involucrado en la caquexia

Aunque el papel biológico en caquexia in vivo no ha sido aún bien establecido, es hipotizado que el VIH puede tener desarrollado la habilidad de usar los mecanismos inmunes normales para su propia ventaja reproductiva, la activación de la expresión del VIH a partir de los niveles bajos de replicación es dependiente en parte sobre el estado de activación de las células huésped, por lo tanto la activación de las células CD4 infectadas por VIH o monocitos macrófagos puede resultar en la activación de la expresión y disminución de la infección, una parte de la inmunopatología de la infección del VIH puede ser atribuida a la interacción del VIH con las citocinas, la replicación viral puede afectar la producción de las citocinas. (75)

En la siguiente figura 19 se explica un posible mecanismo en la patogenésis del SIDA y su interacción con las citocinas. (55)

FIG. 19



1).- Siguiendo la infección por el VIH, las citocinas tales como TNF-alfa, CSF-GM, IL-1, IL-3, IL-4, e IL-6, las cuales tienen efectos estimuladores sobre el VIH, son producidas a partir de varios tipos de células como células T, células B, macrófagos, las células T activadas producirán TNF-alfa, IL-3 e IL-4.

2).- En los macrófagos infectados por VIH, esas citocinas estimulan la producción del VIH, lo cual aumenta la carga viral en el cuerpo.

- 3).- Las células T infectadas por el VIH el TNF-alfa e IL-1 aumentan la replicación del VIH y el TNF-alfa selectivamente destruye a las células infectadas, causando viremia y disminución de las células CD4.
- 4).- El TNF y la IL-1 también potencian las funciones efectoras citotóxicas, lo cual no solamente destruirán a las células infectadas, sino también a las células CD4 no infectadas cubiertas con el Ag VIH, dando como resultado disminución de las células CD4 e inmunodeficiencia .
- 5).- El aumento de TNF-alfa puede dar como resultado las características clínicas observadas en estos pacientes .
- 6).- El TNF-alfa aumenta la producción de IL-2 soluble, neopterina e inmunoglobulinas (IgG), de macrófagos y células B respectivamente los cuales son inducidos por TNF-alfa (52) (55).

Tabla 13 : En la siguiente tabla se indica los mecanismos por el cual VIH interactúa y afecta al sistema Inmune.

- 1.- El VIH con la gp 120 se une al receptor- CD4 de los linfocitos T cooperadores.
- 2.- Los productos del VIH (gp/120, proteína tat, gp41) pueden suprimir la función de las células T.
- 3.- Potencialmente el VIH induce mecanismos autoinmunes que pueden matar a las células espectadoras inocentes.
- 4.- Los Mfos pueden ser infectados con el VIH y pueden servir como reservorios y transmitir el virus a células susceptibles con el marcador CD4 durante las interacciones normales .
- 5.- El VIH se intercala por el mismo dentro de la red normal inmunoregulatoria y usa las citocinas que modulan la función celular inmune para regular su propia expresión (24).

La disminución de las células CD4 se sugieren varios mecanismos :

- 1).- Acumulación de una gran cantidad de DNA proviral no intregado en la célula infectada.
 - 2).- Fusión de células y formación de sincitios donde como resultados citólisis, e inmunosupresión por proteínas virales produciendo células CD4 no funcionales.
- En la tabla 20 se resumen alteraciones inmunológicas en la infección por VIH:

1.- Linfocitos T

A.- Cuantitativos

Disminución de las células CD4

Aumento de las células CD8

B.- Funcional

Disminución en la respuesta proliferativa a mitógenos y antígenos solubles b (células no fraccionadas).

Respuesta proliferativa intacta a mitógenos y a los antígenos (células purificadas CD4)

Disminución en la respuesta proliferativa a antígenos solubles (células CD4).

Disminución o ausencia a respuestas de hipersensibilidad retardada a antígenos (anergia cutánea)

Deficiente proliferación la reacción de mezclas de linfocitos.

Disminución citotoxicidad específica de citomegalovirus

Cambios variables en la producción de linfocinas (IL-2, TNF-alfa)

II.- Linfocitos B

Activación policlonal de la células B con un espontáneo aumento en la proliferación y producción de inmunoglobulinas.

Transformación espontánea aumentada de células B por VEB anomalidades subclase IgG.

Respuesta proliferativa deficiente a mitógenos y antígenos.

III.- Monocitos/macrófagos.

Quimiotáxis anormal

Muerte deficiente de organismos

Función cooperadora anormal en la producción de las células CD3

Producción aumentada de IL-1 Y TNF-alfa

IV.- Celas asesinas naturales Killer

Lisis deficiente

V.- Anormalidades serológicas

Producción aumentada de 2 beta microglobulina

Producción aumentada de neopterina

aumento de complejos inmunes circulantes (101).

Con respecto a la anemia, la eritropoyesis es dañada por una variedad de factores mencionados anteriormente como el reciclamiento reducido de fierro por los macrófagos, debido a la infección del VIH a estas células, y al TNF que inhibe la producción de eritrocitos in vitro, se observa también un aumento reducido en la eritropoyetina sérica en respuesta a la anemia (100), se examinaron los niveles de eritropoyetina en pacientes en las diferentes etapas de la enfermedad y durante la terapia con Zidovudina (12), como se sabe la incidencia de anemia se eleva con la severidad de la infección por VIH, y la eritropoyetina (EPO) no se aumenta conforme la anemia se va acentuando, por lo que se sugiere como una causa de la anemia en esta situación es la carencia de una cantidad adecuada de esta hormona, que estimula la producción de los niveles eritrocitos.

Por otro lado cuando al paciente se le administra zidovudina, la hormona se elevó marcadamente, esto es interesante por varias razones, ya que se demostró que la respuesta de la eritropoyetina a la anemia puede ser restaurada en pacientes de SIDA, pero paradójicamente a pesar de la elevación en los niveles de la eritropoyetina la médula ósea de estos pacientes no respondió a la hormona. Es desconocido el mecanismo para la elevación tan marcada de los niveles de EPO en respuesta a la anemia, durante la terapia de zidovudina.

Esto podría involucrar la aminoración de la infección por el VIH, a un efecto directo del zidovudina sobre las células progenitoras de eritropoyetina en el riñón o hígado, un efecto sobre las células responsable para el catabolismo de la eritropoyetina, un cambio a la afinidad oxígeno-hemoglobina una combinación de todos estos factores.

El fracaso de la médula ósea para responder a la eritropoyetina puede ser ocasionada por la infección por VIH, aunque la zidovudina por si sola causa anemia.

En conclusión apesar de los niveles altos de EPO sérica, el fracaso intrínseco de la médula ósea, la toxicidad de la zidovudina impiden un aumento en la eritropoyesis produciéndose una disminución en esta línea celular.

En relación a la trombocitopenia Morris et. al, han sugerido que es debido a una destrucción de las plaquetas por complejos inmunes y autoanticuerpos, es encontrada en un 30% en pacientes con SIDA. (70)

Este mecanismo es signo del desequilibrio inmune que ocurre en estos pacientes, y puede ser asociados otros mecanismos siguiendo la infección por VIH, tales como antígenos virales, activación policlonal de las células B, inducción de reacciones cruzadas por anticuerpos, aunque muchos investigadores se han dedicado a estudiar el mecanismo de como ocurre la trombocitopenia en pacientes VIH positivos aun no esta completamente claro.

Son siempre detectados en estos pacientes anticuerpos asociados a las plaquetas, pero el mecanismo primario de autoinmunidad de las plaquetas puede diferir entre pacientes con infección del VIH adquirida por mucosas (hombres homosexuales), y con la enfermedad adquirida parentalmente drogas por vía intravenosa, pacientes politransfundidos y hemófilicos aún no se sabe porque sucede esto.

Walsh et.al, estuvo entre los primeros en proponer un mecanismo fisiopatológico, por el cual la infección por VIH conduce a la trombocitopenia.

Estudiaron a 33 hombres homosexuales HIV (+), con trombocitopenia, y los comparo con pacientes VIH (-) con trombocitopenia autoinmune clásica.

Ambos grupos tuvieron cantidades similares de plaquetas, y utilizaron la técnica de polietilenglicol, fueron encontrados en 21 de los 33 pacientes homosexuales, complejos inmunes circulantes, los cuales no se presentaron en los pacientes con trombocitopenia autoinmune clásica.

Los niveles de plaquetas asociados a IgG o C, fueron de 3 a 4 veces más altos en el grupo de homosexuales, el depósito de complejos inmunes sobre las plaquetas, puede ocurrir sin la necesaria inducción de la destrucción de las mismas a gran escala, ya que se ha encontrado concentraciones elevadas de complejos inmunes con cantidades normales de plaquetas en estos pacientes.

En otro estudio Stricker et.al, identifico un anticuerpo de 25000 Daltons de pm, asociados a un antígeno de la membrana de las plaquetas en 29 de 30 hombres homosexuales VIH (+), con trombocitopenia la unión fué por la porción F(ab')₂ de la inmunoglobulina y no fue encontrado en otra forma de trombocitopenia.

Este anticuerpo ha sido hallado sobre las plaquetas normales y puede parecerse a la proteína precursora del VIH, sugiriendo que el mimetismo molecular puede ser responsable para la respuesta autoinmune contra las plaquetas en hombres homosexuales, Vander Le He, demostró que la inmunoglobulina se unió a las plaquetas normales indicando la presencia de un autoanticuerpo específico contra una glicoproteína no característica de la superficie de la plaqueta diferente al autoanticuerpo descrito en púrpura trombocitopénica inmune clásica; el esta dirigido comunmente contra el complejo de la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana de la plaqueta. (69)

Yu et. al, describió fragmentos reactivos F(ab')₂ en la fracción IgG en el suero de pacientes homosexuales con el PTI, y demostró que esos fragmentos tuvieron actividad contra los fragmentos F(ab')₂ de control normal, al menos en algunos casos complejos inmunes depositados sobre las plaquetas de hombres homosexuales con PTI pueden ser compuestos por complejos IgG anti F(ab')₂, pueden representar anticuerpos antiidiotipos contra anticuerpos neutralizantes del VIH.

Han sido reportados anticuerpos similares anti F(ab')₂ en el suero de pacientes con artritis reumatoide, lupus eritomatoso sistémico, desordenes en la regulación inmune que son asociados con la presencia de complejos inmunes circulantes, así como también autoanticuerpos, por lo que están involucrados más de un mecanismo inmune en la destrucción de plaquetas y dar como resultado la clásica trombocitopenia.

Por otra parte los datos cinéticos sobre la rápida elevación de la cantidad de plaquetas (más rápido de una semana), siguiendo la administración de AZT, sugiere que pueden ser involucrados la producción de megacariocitos dañados y la liberación de plaquetas además de que bloquea la función reticulo endotelial, o el aumento de estos sugiere que fue inefectiva la trombopoyesis (producción y liberación de plaquetas).

Por lo que estan involucrando el daño de las células progenitoras hematopoyéticas, varios investigadores reportaron un daño significativo en la UFC mk, UFC g/m y UFBe' en comparación con los controles normales.(14, 17).

Un estudio realizado por Dominguez et. al., en 41 pacientes de VIH positivos con trombocitopenia relacionada al VIH comparado con 80 pacientes no trombocitopénicos, encontrándose en un 64% complejos inmunes circulantes en pacientes trombocitopénicos y en un 17.7% en los otros pacientes, los complejos inmunes circulantes y los anticuerpos antiplaquetas solo se encontraron en pacientes con trombocitopenia como se muestra en la tabla14

TABLA 14 Variables inmunológicas en pacientes trombocitopénicos y no trombocitopénicos. (17)

	TROMBOCITOPENICO (n=41)	NO TROMBOCITOPENICO (N=8)
CIC	30.76% (12/39)	0% (0/45)
Anticuerpo Antiplaqueta	56.41% (22/39)	0% (0/38)
Factorreumatoide	17.85% (5/28)	9.52% (4/42)
Anticuerpos anticardiolipina IgG	44.73% (17/38)	72.41% (42/58)
Anticuerpos anticardiolipina IgM	18.42% (7/38)	43.10% (25/58)
C ₃ (mg/dl)	96.63	98.16
C ₄ (mg/dl)	38.95	33.95

TABLA 15 : En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de CIC y de anticuerpos antiplaquetas en los diferentes grupos de riesgo.(17)

	HOMBRE HOMOSEXUALES Y BISEXUALES	DROGADICTOS	DROGADICTOS
CIC	80%	23%	33%
ANTICUERPOS ANTIPLAQUETAS	80%	48%	100%

También en la tabla16 nos muestra a través de un estudio en una cámara gama para detectar la destrucción de plaquetas.

TABLA 16

PACIENTE	SANGRADO CLINICO	ANTICUERPOS ANTIPLAQUETAS	CEC	BAZO	HIGADO	MEDULA OSEA	RELACION	PUNTOS RECUBRIMIENTO
1	NO	+	-	77.1*	9.71*	13.19*	7.94	24
2	NO	+	+	67.92	10.84	21.24	6.27	-
3	SI	+	+	69.78	12.27	17.95	5.69	60-
4	NO	+	-	76.32	10.02	13.66	7.62	-
5	NO	+	+	63.43	11.59	24.98	5.47	26

Relación (bazo/higado)

* Porcentaje de actividad en bazo, higado y médula ósea.

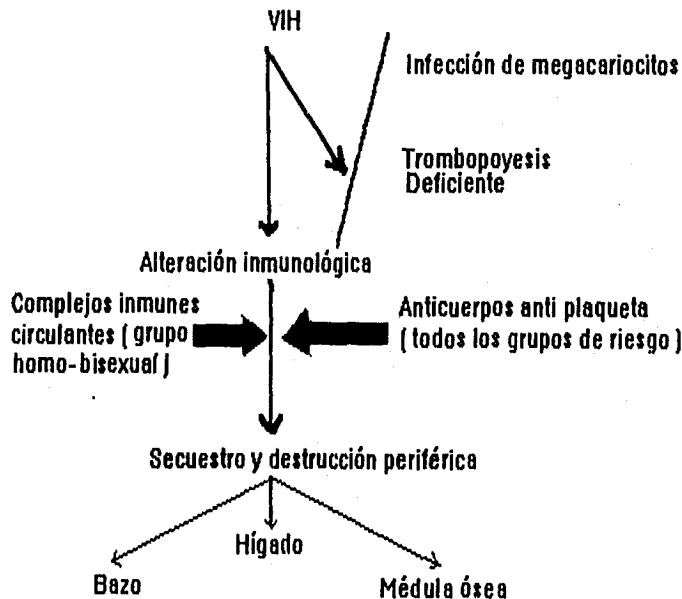
La trombocitopenia es producida probablemente por una combinación de la desnutrición de la médula ósea, con una producción deficiente y una disminución en el número de plaquetas circulantes debido al secuestro y destrucción causado por alguno de los órganos periféricos del sistema fagocítico mononuclear : bazo, higado y médula ósea.

Es aún desconocido la causa exacta para la presencia de anticuerpos antiplaquetas o CIC que influyen en el tipo de secuestro, una posible explicación podría ser de una diferente " afinidad " de plaquetas en los diferentes sitios de secuestro, el higado y la médula ósea con células conteniendo receptores para Ig M y C3, probablemente tienen un papel más importante en la eliminación de plaquetas en pacientes cuyas plaquetas tienen complejos inmunes unidos sobre la superficie, mientras que las plaquetas cubierta de anticuerpos podría ser mas facilmente fagocitada por los macrófagos del bazo como pasa en la púrpura trombocitopénica clásica.

También con respecto a la médula ósea como área de secuestro tiene mucha importancia, algunos autores sugieren que los megacariocitos infectados por el VIH podría inhibir la producción de plaquetas. Hay evidencia en los estudios in vitro que el desarrollo de los megacariocitos es afectado por esta infección viral pero no se ha demostrado in vivo.

Entonces la infección de los megacariocitos produce en algunos pacientes una trombopoyesis deficiente autoinmune, similar a la PTI clásica, o producir cambios funcionales o de maduración, como resultado de una infección directa por el virus. El mecanismo podría ser el siguiente: El VIH induce la producción de inhibidores de la trombopoyesis o penetra a los megacariocitos a través de un receptor que aun no ha sido identificado. (53) Este receptor podría ser CD4 a otro antígeno no identificado, o podría al igual ser introducido por los complejos inmunes circulantes y usado como " llave " a través del receptor Fc, este último mecanismo ha sido visto en otras infecciones. (17)

Fig. 20 -Hipótesis patogénica de la trombocitopenia relacionada al VIH.



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

Al igual Zauli et. al, realizó una investigación, en donde demostró la presencia de DNA proviral en megacariocitos purificados de la médula ósea de pacientes VIH positivos trombocitopénicos, también estudio el grado de apoptosis en las células Gb11b/IIIa, demostrando una inversa correlación con el número de plaquetas circulantes, siendo mas significativa en pacientes con trombocitopenia severa. Esto sugiere que un aumento de apoptosis en el comportamiento de los megacariocitos puede contribuir significativamente a la severidad de la trombocitopenia en pacientes VIH positivos. Existen varios mecanismos como la exposición de los niveles aumentados de citocinas inhibitorias, un suplemento reducido de factores de crecimiento una agresión inmune mediada contra antígenos comunes a plaquetas periféricas y células de la línea megacariocítica podrían ser involucrados en la concomitante para la apoptosis de los megacariocitos de la médula ósea . (97)

En resumen podemos decir que los mecanismos de PTI, en pacientes con VIH (+), parece estar relacionado :

- Al depósito de complejos inmunes no específicos sobre los receptores Fc con un consecuente aumento de la destrucción periférica de plaquetas por células fagocíticas o anticuerpos antiplaqueta.

Producción de megacariocitos y plaquetas dañadas por el depósito de complejos inmunes, invasión del VIH al megacariocito, o inhibidores trombopoyéticos producidos por el virus, pero aún no esta claro el mecanismo de la inhibición de la trombopoyesis, se postula que el virus puede infectar a los megacariocitos de la médula ósea, conduciendo a la expresión de proteínas virales sobre las plaquetas.

También deben de ser reconocidos otros factores que pueden afectar el grado de trombocitopenia estos pueden ser factores del huésped, tal como la capacidad de los megacariocitos para convertirse en plaquetas, la capacidad funcional del sistema reticulo endotelial el cual puede ser bloqueado, las características físicas de los complejos inmunes, por ejemplo la proporción antígeno-anticuerpo, la relativa solubilidad de los complejos inmunes, los complejos inmunes insolubles son producidos por la agregación de plaquetas, mientras que los complejos solubles inhiben esta reacción.

La accesibilidad de los dominios Fc libres de la IgG o moléculas C3b del complemento, para la unión de los receptores sobre las células fagocíticas, y la heterogeneidad de la expresión del receptor Fc sobre las plaquetas.(5) (12) (42) (53) (73) (97)

Por lo tanto una variedad de alteraciones hematológicas que afectan tanto sangre periférica como las células progenitoras de la médula ósea son asociadas a la infección por el VIH.

No es aún completamente entendida, la compleja patología multifactorial de esas anomalías.

Estas anomalías podrían ser debido a un efecto indirecto del VIH en el microambiente de la médula ósea, incluyendo la interferencia con la función reguladora de las células T sobre la hematopoyesis, otra disfunción inmune mediada como anticuerpos dirigidos a las células progenitoras, a infecciones oportunistas y al tratamiento mismo o aún efecto directo del virus sobre las células progenitoras, dando como resultado cambios mielodisplásicos y citopenias comúnmente observadas en pacientes infectados por el VIH.

Por lo tanto en estos pacientes la médula ósea debe de ser examinada por las siguientes razones :

Primero : Como parte de la investigación de un paciente con un problema hematológico, trombocitopenia, anemia y leucopenia severas; linfomas o blastos circulantes.

Segundo : En esta vía fácil, rápida y relativamente barata de obtener información en un paciente inmunosuprimido fébril, después de la primera línea de investigación tal como rayos x, examen de orina y cultivos de sangre negativos.

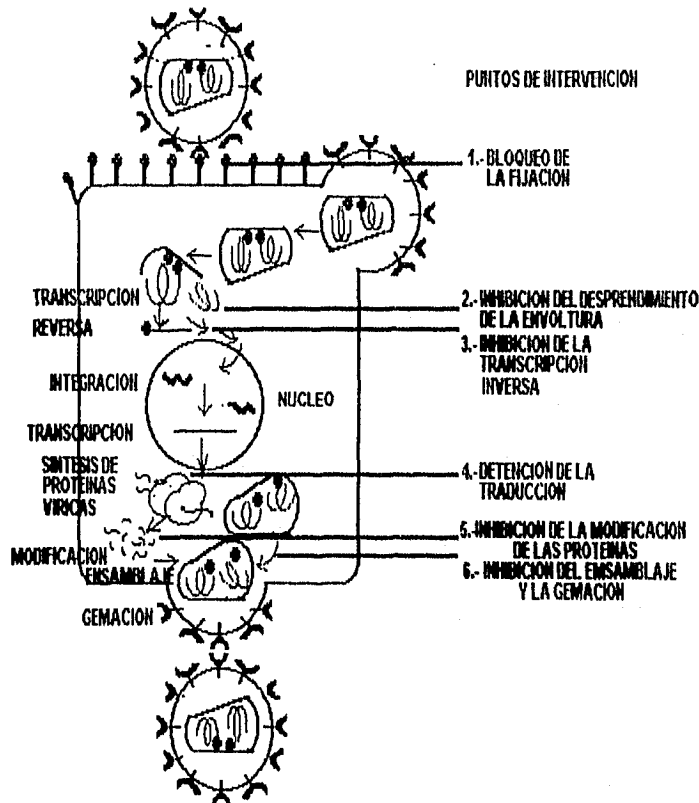
La causa de las anomalías hematológicas inespecíficas, vistas en estos pacientes es pobremente entendida y aunque han sido postulados un potencial de mecanismos aún así es desconocido sus relativos papeles en la hematopoyesis ineficaz.

Por lo que es encontrado una constelación de anomalías en la médula ósea, lo que es probablemente el resultado de una combinación de factores conocidos que suprimen la hematopoyesis.

Esos factores incluyen bajo niveles de CD4, severas infecciones virales, otros microorganismos oportunistas, y la terapia con drogas supresivas afectando a la médula ósea.

7 - TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA INFECCIÓN POR VIH.

El tratamiento antiretroviral se basa en el ciclo replicativo del virus de inmunodeficiencia humana, ya que cada paso representa un blanco potencial para la terapia. Los pasos básicos en la replicación del VIH, es la entrada del virus a la célula huésped, desdoblamiento del RNA replicación, ensamblaje y liberación del virus. (Fig. 20)



La inhibición de la entrada del virus a la célula huésped, podría ser evitados por anticuerpos policlonales y monoclonales dirigidos contra los receptores CD4, que es el órgano blanco de la infección por el VIH, así como también agentes que pudieran bloquear la unión de la glicoproteína viral al receptor CD4. (86)

Uno de los enigmas de esta infección es el bajo título de anticuerpos neutralizantes vistos en estos pacientes, además no está disponible actualmente la producción a gran escala de anticuerpos humanos con una alta capacidad neutralizante a una gran variedad de cepas de VIH, ha sido puesta gran atención a compuestos que bloquean el receptor para el VIH, como es la utilización de CD4 recombinante soluble que une perfectamente a la glicoproteína 120 y evita la formación de sincitios en las células, o altera el proceso de una unión de la glicoproteína viral con el receptor. (50) (57) (86) (94)

Actualmente está bajo investigación clínica el péptido T, que es un péptido de 10 aminoácidos que se une al receptor CD4 y parece evitar la entrada del VIH a la célula.

Los sulfatos polianiónicos, como el sulfato de dextrano ha sido mostrado *in vitro* que inhibe al VIH en su entrada a la célula pero estudios clínicos han demostrado que el dextrano no es absorbido oralmente y puede causar daño hepático cuando se administra en alta dosis.

El siguiente paso es a nivel de la replicación del VIH, a través de la inhibición de la enzima transcriptasa reversa que es la encargada de llevar a cabo esta replicación, para esto son utilizados análogos de los nucleósidos, moléculas que guardan una estrecha semejanza con los nucleótidos que constituyen las unidades estructurales del DNA y RNA: Las pirimidinas (timidina, uridina y citidina) y las purinas (adenosina y guanosina). Estos son agentes antivíricos y antineoplásicos. Un prototipo de estos fármacos es la zidovudina o AZT (3'-ázido-2',3'-didesoxitimidina) es un análogo de la timidina que, inhibe la replicación del VIH *in vitro*, lo cual fue demostrado en 1985.

Este compuesto es fosforilado por las enzimas celulares para formar 5' trifosfato de AZT que es la forma activa del fármaco. El 5'-trifosfato de AZT actúa inhibiendo la producción del DNA vírico mediante dos mecanismos, a través de inhibición competitiva y terminación de la cadena, el mecanismo de inhibición competitiva, el trifosfato de AZT se engarza en un punto de la transcriptasa inversa que suele ser reservado para la unión con los trifosfatos nucleósidos fisiológicos. En el segundo mecanismo de determinación de cadena la transcriptasa reversa se "confunde" e incorpora en la cadena de crecimiento de ADN vírico el trifosfato de AZT en lugar del trifosfato normal, cuando la enzima trata de agregar el siguiente eslabón es rechazada porque el trifosfato de AZT carece de grupo hidroxilo (OH), que se necesita para forjar el enlace químico con el nuevo peldaño. Como el virus no puede reparar el daño, se detiene la síntesis del DNA vírico. (57)

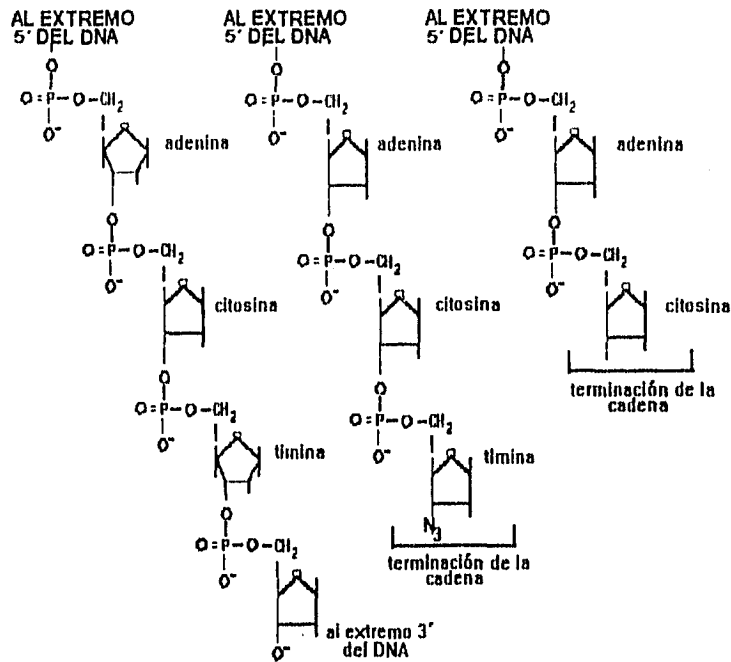


FIG. 21

Terminación de la cadena, uno de los mecanismos de acción propuestos de los trifosfatos de dideoxynucleósidos. A la izquierda se muestra una cadena de DNA normal. Cuando el 5- trifosfato de AZT (centro) o el 5- trifosfato de 2-3-dideoxycitidina a la derecha, son incorporados (3') terminal de la cadena de DNA en crecimiento deja de ser posible la formación de enlaces 5-3 fosfodiester y acaba la producción de la cadena.

(De Yarchvan, R y Broder, Progress in the development of antiviral therapy for AIDS and related disorders: A progress report. V. Engl. J. Med., 316, 557, 1987).

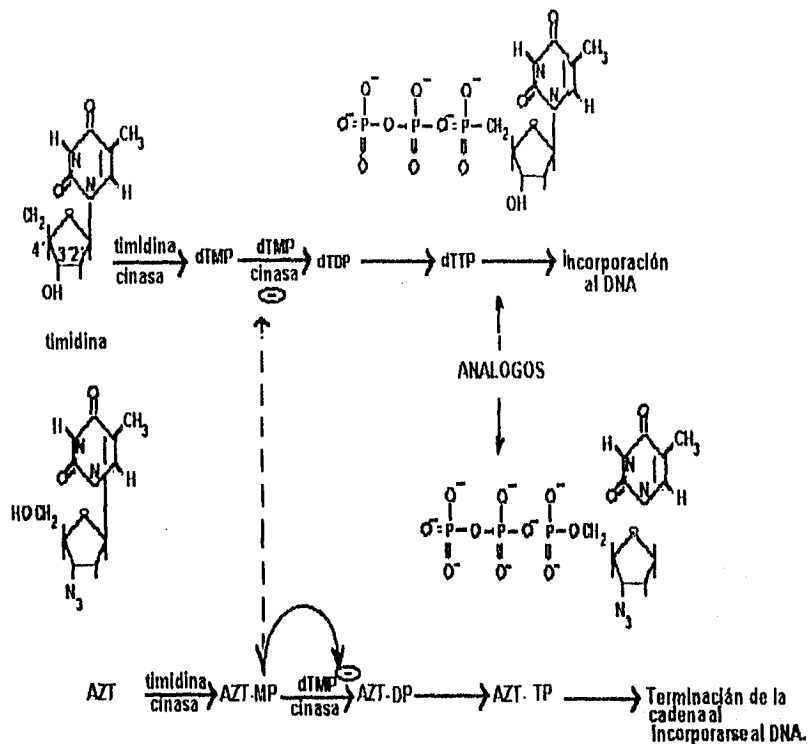


FIG. 22

Metabolismo intracelular del AZT y de la timidina.

abreviaturas: DTMP-5'-monofosfato de timidina

dTDP, 5' difosfato de timidina

dTTP, 5 trifosfato de timidina

AZT-Mp, 5'-monofosfato de AZT

AZTdp, 5'-difosfato de AZT

AZTTP, 5'-trifosfato de AZT

(de yarchoan, r, broder S : progress in the development of antiviral therapy for AIDS and related disorders: A progress report N.Engl.J. ed., 316; 557.1987).(94)

El AZT induce mejoras clínicas e inmunológicas en los paciente con infecciones graves por VIH, este fármaco recibió la aprobación de la food and drug administración (FDA), para uso en pacientes infectados.

Se realizaron estudios farmacocinéticos y tóxicos al AZT, encontrándose que el AZT se absorbe bien tras su administración oral (biodisponibilidad de alrededor del 60%) y que es posible alcanzar en los pacientes, los niveles que inhiben la replicación del VIH in vitro. La vida media del fármaco es alrededor de una hora se elimina en su mayor parte mediante glucoronización hepática (que lo convierte en un metabolito inactivo) y secreción tubular renal. Por último se comprueba que el AZT alcanza una excelente penetración en la barrera hematoencefálica de manera que en los niveles en el LCR a las 3-4 horas de la administración fueron como promedio, del 55% de la concentración plasmática simultánea.

También se realizaron estudios con el AZT y se observó que pacientes tratados con este fármaco con dosis oral de 15-30 mg/kg/día consiguen un restablecimiento parcial de su función inmune a lo largo de 6 semanas en especial se produce un aumento de células CD4, los enfermos ganaron una media de 2.2 kg de peso durante la 6 primeras semanas de tratamiento presentaban mejorías clínicas como ausencia de fiebre crónica e infecciones micóticas, por último se valoró en el suero la presencia de anticuerpos contra el antígeno P24. Resultando una disminución constante de este antígeno aun en pacientes con dosis menores de 1mg/kg/IV/ 8 hrs, presentaron una disminución por lo que se conseguía beneficios clínicos inmunológicos y virológicos en pacientes infectados por el VIH, la principal toxicidad del AZT es la supresión de la médula ósea conduciendo por ende a exacerbar la pancitopenia, ya que el AZT daña a las células progenitoras para desarrollar in vitro y los progenitores eritroides son particularmente sensibles a esta toxicidad como se muestra en la fig 23 (16)

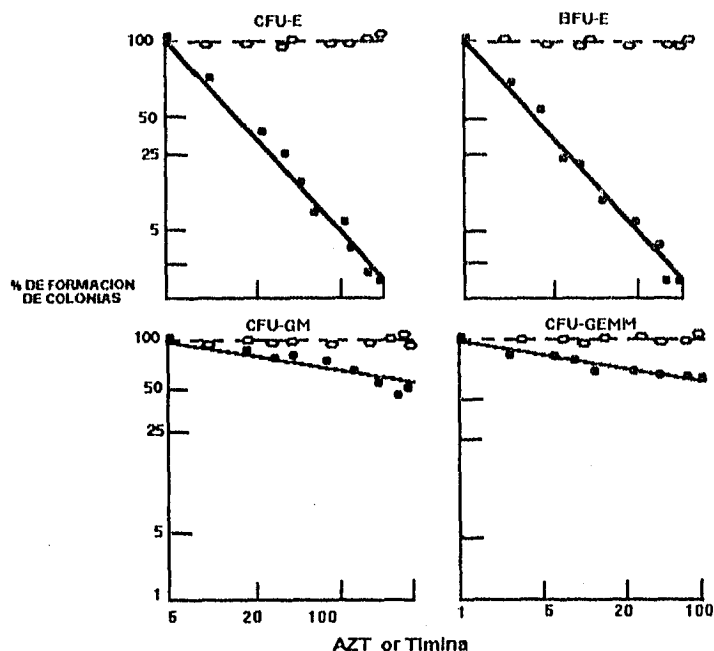


FIG. 23 : Efecto de los nucleósidos sobre la formación de las colonias, AZT (círculos cerrados) y timidina (línea discontinua).

Aún no se sabe como ocurre este efecto antiproliferativo, una posibilidad resulta la disminución de los pools de pirimidina intracelular normal, porque las enzimas celulares convierten el AZT a la forma de trifosfato, y es posible que esas células sean disminuidos de trifosfato de de timidina. Otra causa podría ser que el AZT interfiere con la función celular de las polimerasas RNA/DNA.

Otro hallazgo importante es la agregación de timidina a las células progenitoras, revierte la supresión causada por el AZT, esto eleva la posibilidad que la administración de la timidina in vivo podría salvar a las células hematopoyéticas de los efectos del AZT (45)(92).

Richman et. al, realizó pruebas controladas y sus resultados fueron que el 31.3% de los pacientes tratados con AZT, presentaron una disminución en sus niveles de hemoglobina menores de 7.5 g/dl, comparado con el 2.7% que se les administro solo placebo, durante el curso de la prueba el 46% de los pacientes tratados con AZT requieren transfusiones sanguíneas, comparados con el 15% que reciben placebo.

El 60% desarrollaron una neutropenia severa (menos 500 células/mm³), la trombocitopenia fue menos común ya que solo un paciente tuvo una cuenta plaquetas 25,000/mm³ mientras recibieron el AZT.

En tres pacientes ocurrió hipoplasia de la M.O la cual mejoro despues de la supresión del medicamento, se realizaron pruebas clínicas en pacientes seropositivos asintomáticos con un conteo de células CD4 de 500/mm³, se dividieron en tres grupos y se les administro diferentes tratamientos : Al primer grupo se les dió un placebo, al segundo grupo una dosis de AZT de 500 mg/día, y al tercero una dosis de AZT de 1500 mg/día.

No se noto diferencias significativas entre los dos primeros grupos con respecto a la anemia (Hb<8g/dl), los sujetos del tercer grupo presentaron anemia más severa. También se les administró AZT a pacientes con etapas más avanzadas de la enfermedad, en los que se observaron una profunda toxicidad hematológica, por lo que tanto el aumento en la dosis como en etapas más avanzadas se tiene mayor daño en la hematopoyesis, al igual se recomendo una disminución en la dosis para aminorar el deterioro indicados por estos medicamentos manteniendo del mismo modo los beneficios antivirales.(1) (92)

Aunado a esto son empleados una gran variedad de medicamentos para tratar las complicaciones infecciosas en pacientes con SIDA, entre los que se encuentran el ganciclovir, pentamidina trimetropin-sulfametoxazol,dapzона anfotericina B y otros que pueden inducir adicionalmente a una mielosupresión significativa.

Además se pueden aumentar los efectos tóxicos hematológicos cuando estos medicamentos son empleados junto con el AZT.

Otros efectos tóxicos asociados a la administración de AZT son cefaléas, náuseas, vómitos, convulsiones, la dosis máxima tolerada durante 6 semanas fué de 90 mg/kg/día por vía oral sin embargo, dosis menores(25 a 30 mg/kg/día) durante un período de 8-16 semanas dan lugar a alteraciones medulares en la mayoría de los pacientes.

Al igual se realizó un estudio para estimar la sobrevivencia de estos pacientes tratados con AZT y otros pacientes tratados solo con un placebo, encontrándose la mortalidad de 6.2% de pacientes que se les administró AZT con respecto al 3.9% que se les administró el placebo, además del AZT existen otros análogos 2', 3' dideoxicitidina (ddc) y el 2', 3' dideoxiadenosina (ddA).

La didanosina un análogo de un nucleósido de purina que en su forma activada 5'-trifosfato dideoxiadenosina, inhibe también la transcriptasa in vitro. En un estudio realizado se observo que se aumenta la cantidad de células CD4, y puede ser empleada en aquellos pacientes con SIDA, que han discontinuado la terapia de AZT por su toxicidad o estan recibiendo dosis muy bajas (95).

Otros medicamentos estan siendo evaluados en ensayos clínicos con resultados preliminares prometedores, es la lamivudina también conocida 3TC, es un inhibidor de la transcriptasa reversa in vitro y tiene un efectos sinérgico con el AZT, mejorando el estado inmunológico del paciente (97).

Actualmente existen inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa como el nevirapin y lavarida, y los inhibidores de la proteasa saquinavir L-524, ABT-538 (16)(22)(90).

Otros fármacos que actúan interfiriendo en la función de la transcriptasa inversa es la suramina, HPA23, fosfonoformato la rifabutina.

La suramina sódica es una sal hexasódica derivada del ac naftelentrisulfónico, este fármaco se ha utilizado en el tratamiento tripanosomiasis, a partir de 1979 también se le conoce como un inhibidor por competición de la transcriptasa inversa en varios retrovirus animales.

La suramina fué el primer fármaco del que se conoció una actividad anti VIH-in vitro. Los estudios clínicos iniciales con suramina en pacientes con SIDA utilizando un protocolo fijo, demostraron una actividad sugestiva antivírica (determinada por técnicas de cultivos), sin embargo los pacientes no mejoraban clínica ni inmunológicamente, observándose por el contrario una importante toxicidad, por el momento este medicamento no desempeña ningún papel en el tratamiento de la infección por este virus.

E HPA-23 es un polianión condensado en mineral de 5 tungstato - 2 antimonio de amonio como inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa de los oncornavirus murinos y del VIH, presenta varios efectos secundarios, trombocitopenia, leucopenia elevación de las transaminasas y de la creatinina sérica, para poder determinar el valor de este fármaco en el tratamiento de la infección por VIH, hace falta estudios clínicos diseñados para estudiar su eficacia.

El fosfonoformato trisódico, análogo del pirofosfato es un inhibidor de la DNA polimerasa del herpes virus y CMV, y se ha demostrado poseer actividad in vitro frente al VIH y es proporcional a la dosis, y cuando se combina con el interferon produce una inhibición sinérgica in vitro, además se sabe que cruzan la barrera hematoencefálica, una propiedad importante para cualquier candidato al fármaco anti VIH. Actualmente se están realizando estudios para valorar la inocuidad y eficacia del fosfonoformato llamado también foscarnet en la retinitis por CMV de los pacientes con infección del VIH.

Otro fármaco es la rifabatina (ansamicina LM247) es un derivado semisintético de la rifamicinas, con una considerable actividad in vitro frente a las micobacterias incluyendo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), puede inhibir la replicación del VIH en un 90.99% a una concentración de 0.5 Mg/ml. Por lo tanto este fármaco posee la ventaja potencial de que podría inhibir al VIH y uno de los patógenos oportunistas más frecuentes en estos enfermos, pero aún están en estudio los datos clínicos sobre su actividad frente al VIH.(57)

El siguiente blanco es la replicación del VIH, en el genoma de este virus existen dos genes *tat* y *tr�/art* que codifican factores reguladores de la expresión postranscripcional de los genes estructurales del virus *gen gag*, *pol* y *env*, los genes *tat* y *tr�/art* son necesarios para la síntesis del VIH de manera que cuando cualquiera de ellos sea inactivado se detiene la replicación del VIH.

Por lo que en un futuro se podrán desarrollar fármacos que se unan de una forma específica y bloqueen la función de estos genes reguladores y la de sus productos, dando por ende una disminución en la replicación vírica.

Una de las propuestas sería la elaboración de oligonucleótidos sintetizados como secuencias complementarias dirigidas a regiones específicas del RNA genómico ó mensajero del VIH.

Los denominados oligonucleótidos antisentido pueden actuar como inhibidores competitivos de la hibridación a nivel de la transcripción o de la traslación y aunque algunos oligonucleótidos antisentido sintéticos inhiben la replicación in vitro del VIH, aún su aplicabilidad sigue siendo desconocida in vivo.

Subsecuentemente la transcripción inversa y la integración del DNA provírico, en el DNA del huésped, las secuencias integradas son transcritas a RNA vírico, que a su vez es traducido a proteínas víricas.

Durante el procesamiento postranscripcional el RNAm vírico sufre modificaciones, el extremo 5' es sellado por guanosin metilado y el extremo 3' es poliadenilado. El 5'-trifosfato de ribavirina inhibe la guanilatransferasa responsable del sellado del extremo del RNAm, con lo que inhibe la replicación del VIH.

El paso final del ciclo vital del VIH, es el procesamiento de las proteínas víricas en el retículo endoplásmico rugoso por las proteasas y enzimas que intervienen en la glucosilación. Estas proteínas víricas procesadas son transportadas a través del aparato de golgi, hasta la membrana citoplasmática donde se acoplan a lo largo del RNA genómico del virus. Por último las partículas víricas son liberadas por un proceso de gemación a partir de la membrana de la célula infectada.

La castenospermina es un inhibidor de la glucosilación y puede actuar a este nivel. Otros que actúan a este nivel son los interferones que como se revisó en otro capítulo son proteínas naturales que tienen actividad frente a muchos virus de DNA y RNA. Son producidos de manera endógena durante las infecciones víricas. En 1985 Ho y Cols. demostraron que el interferón-A recombinante (rIFN-A) inhibe in vitro la replicación del VIH de las células mononucleares de la sangre periférica a concentraciones que no resultaron tóxicas para las células en cultivo.

Apartir de este resultado la combinación de rIFN-A in vitro con algunos otros agentes antivíricos como el AZT, el fosfonoformato han demostrado poseer una actividad inhibidora sinérgica sobre la infección por VIH.

Aun siguen siendo desconocidos el mecanismo o mecanismos precisos antivíricos, Inmunomoduladores, antiproliferativos en el tratamiento con interferón en pacientes con Sarcoma de Kaposi, ya que se había probado en paciente con esta enfermedad cuando aun no se identificaba al VIH como agente etiológico del SIDA, todos estos medicamentos actúan en las diferentes pasos del ciclo replicativo del VIH (50)(86)(94) Tabla 17.

TABLA 17

FARMACO	MECANISMO DE ACCION	COMENTARIO
SULFATO DE DEXTRANO	Inhibe probablemente la unión del virus	Administrada por vía oral fuera de los Estados Unidos para reducir los niveles de colesterol; prototipo de polisacárido polianiónico con actividad anti-VIH. Los ensayos clínicos de la fase II se iniciaron en el Hospital General de San Francisco.
CD4 SOLUBLE (TAMBIEN DENOMINADO rCD4)	Inhibe la unión del virus	Forma obtenida por biología genética de CD4.
AZT (AZIDOTIMIDINA O ZIDOVUDINA)	Inhibidor de la retrotranscriptasa, terminador de la cadena	Fármaco con autorización para ser prescrito facultativamente. Incrementa el tiempo de supervivencia; reduce las infecciones oportunistas. Puede mejorar la demencia inducida por el VIH; tóxico para la médula ósea.
ddC (DIDESOXICITIDINA)	Inhibidor de la retrotranscriptasa, terminador de la cadena	Efecto antiviral incluso a dosis muy bajas; acción y efectos tóxicos sobre los nervios periféricos, que pueden disminuir alternando con AZT. Se realizan en la actualidad ensayos clínicos de fase II utilizándola como fármaco único o en combinación con AZT.
ddA y ddi (DIDESOXIADENOSINA Y DIDESOXINOSITOL)	Inhibidor de la retrotranscriptasa, terminador de la cadena	Relativa toxicidad para la médula ósea in vitro; en ensayos clínicos de fase I.
FOSFONDFORMATO	Inhibidor de la retrotranscriptasa	Fármaco también activo en las infecciones por citomegalovirus. Los ensayos clínicos de fase II demuestran cierta actividad frente al VIH.
RIFABUTINA	Posible inhibidor de la retrotranscriptasa	Activa también in vitro contra ciertas micobacterias que pueden infectar a pacientes con SIDA. Han concluido los ensayos de fase I.
RIBAVIRAN	Mecanismo desconocido	Sólo parcialmente eficaz anti-VIH; antagoniza la actividad de la AZT en laboratorio; los ensayos clínicos efectuados no han probado que reduzca la tasa del antígeno VIH en el suero de los pacientes.

OLIGODESOXINUCLEOTIDOS DE FOSFOROIOATO	Posee posiblemente varios mecanismos, incluida la suspensión de la síntesis proteica del virus	Puede presentar actividad continua y no específica; se encuentra en las primeras fases de desarrollo.
CASTANOSPERMINA	Inhibe las enzimas escindidoras de grupos glucosídicos de las proteínas del virus	Reduce la formación sincitial y la infectividad del virus; en un momento precoz de desarrollo.
INTERFERON ALFA	Puede reducir la gemación viral; quizás actúe también por otros mecanismos	Posee asimismo actividad directa contra el Sarcoma de Kaposi; se realizan ensayos clínicos de fase II, tanto sola como en combinación con AZT.
LA MIVUDINA (3TC)	Inhibidor de la retrotranscripción	Aprobados por la FDA
NEVIPARIN	Inhibidor de la retrotranscripción	Aprobados por la FDA
LOVARIDA	Inhibidor de la retrotranscripción	Aprobados por la FDA
SAQUINAVIR ABT-538 L-524	Inhiben la proteasa	Aprobados por la FDA

También se emplean eritropoyetina humana recombinante y factor estimulante de crecimiento de granulocitos/monocitos para el tratamiento de alteraciones hematológicas asociadas a la infección por VIH: anemia leucopenia, y en pacientes susceptibles a la toxicidad de los medicamentos con supresión a la médula ósea.

La clonación, desarrollo e introducción de estos factores involucrados en la regulación de la hematopoyesis ha transformado el mejoramiento clínico de estos pacientes.

La eritropoyetina humana recombinante es clonada y expresada en células y esta disponible para uso clínico.

La EPO revierte la anemia observada en pacientes con daño renal, estudios más recientes la EPO aumenta los niveles de hemoglobina en pacientes con función renal normal y anemia complicación vista en pacientes VIH positivos.

La eritropoyetina endógena está disminuida en los pacientes anémicos-VIH positivos, la capacidad de las células para producir eritropoyetina parece intacta como se demuestra con la administración de AZT (84)

En una investigación por Glaspy A. John et al, se estudio la EPOr en el tratamiento de anemia inducida por el AZT y para la anemia hipoproliferativa como una complicación de la infección por VIH. Aproximadamente dos tercera partes de ellos tuvieron niveles de eritropoyetina endogena > 500 u/l son pacientes idoneos para administración de EPOr. En pruebas controladas en pacientes tratándose en AZT, demostro que la EPO dada subcutánea o intravenosamente en dosis de 100 a 200/Kg de peso/tres vecespor semana/durante 12 semanas, puede aumentar la concentración de hemoglobina, disminuyendo los requerimientos de transfusión y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

En esos estudios pacientes con niveles altos de EPO endogena >500u/l, no se beneficia con la terapia de EPO como los pacientes con niveles más bajos.

Poco se sabe acerca de los efectos terapéuticos de dosis más altos de EPO en estos pacientes o en pacientes con valores altos de EPO endogena. Ya que desafortunadamente hay pocos datos clínicos reunidos apropiadamente y disponibles sistemáticamente con respecto al uso de EPO.

Mas allá de la dosis requerida, de los niveles de EPO endógena y la población de pacientes apropiada, hay mucho que aprender acerca de las aplicaciones clínicas de la EPO en pacientes VIH (+), y la duración de la respuesta a la eritropoyetina en estos pacientes requerirá futuros estudios.

De los inconvenientes es que no se ha demostrado un aumento en la sobrevivencia en pacientes infectados por VIH, y el costo un aumento de la terapia para el tratamiento prolongado.

Por lo que se recomienda el uso EPO en pacientes VIH positivos seleccionados y con anemia sintomática o dependencia de la transfusión con una cuenta baja de reticulocitos, si la anemia encontrada no es estable y especialmente si el nivel de EPO es menor 500u/l, se inicia la EPO con una dosis diaria de 200u/Kg/dia. Si en 2 semanas no se detecta aumento de la cantidad de reticulocitos debe ser considerado la discontinuación de la EPO, si se eleva la cantidad de reticulocitos puede ser aumentada la administración de EPO con un ajuste de la dosis cada 2 semanas, hasta que es disminuida la sintomatología de la anemia y no es requerida la transfusión sanguínea con una dosis mínima necesaria de EPO.

Para el futuro de la EPO en pacientes VIH positivos son necesarias más pruebas clínicas para mejorar la selección de los pacientes y refinar el esquema de tratamiento. También es importante estudios para incrementar la efectividad de la EPO en pacientes tratados con AZT.

Finalmente la utilización de EPO con otras citocinas factor de células progenitoras, IL-6, IL-1, IL-3, CSF-GM, CSF-G, para corregir las citopenias y la farmacología celular de los medicamentos antivirales requiera estudios para la utilización de la terapia combinada (27(78).

El factor de células progenitoras es un citocina glucosilada producida por el estroma de la médula ósea y otras células, la cual estimula directamente las células progenitoras pluripotenciales de la médula ósea. Cuando es usada en conjunto con la EPO in vitro da como resultado un aumento en la formación de UFB-E, altera significativamente la inhibición de los progenitores de los eritrocitos por el AZT, no tiene efectos sobre la replicación del VIH, y no altera la eficacia de otros análogos didesoxinucleosidos, por lo que se sugiere que el factor de células progenitoras podría ser buen candidato para su uso en una terapia adjunta en tratamiento de las citopenias relacionadas al VIH. (25)

Los factores estimulantes de crecimiento granulocitos-monocitos forman parte de la gran familia de proteínas glucosiladas que interactúan con receptores específicos para regular la producción y actividad funcional de las células hematopoyéticas. (37) (58)

El CSF-GM fue clonado por Ingeniería Genética y su administración exógena esta bajo una investigación activa, el CSF-GM se administra a pacientes con SIDA quienes mostraron en revertimiento en la neutropenia en una dosis de 4.5mg/Kg/día durante 14 días (14). Por lo tanto estimula la proliferación y maduración de neutrófilos/monocitos y eosinófilos in vivo e in vitro.

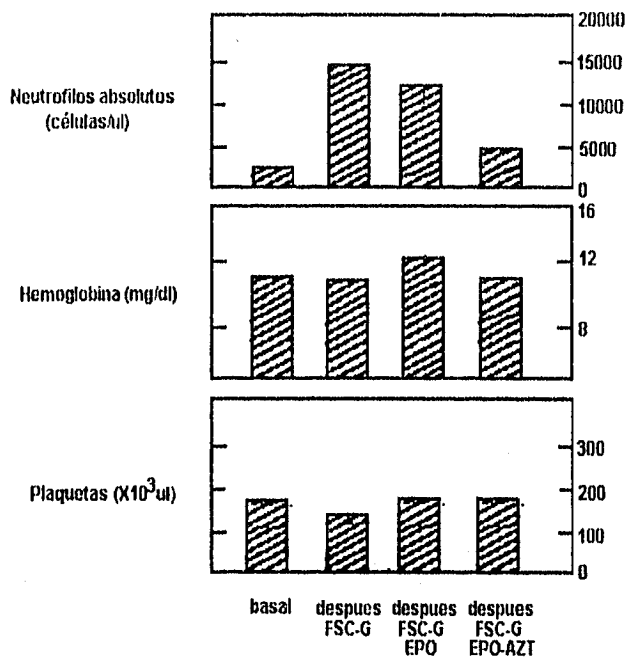
En los pacientes con infección por el VIH tratados con AZT el CSF-GM aumenta la eficacia del AZT, esta forma de trifosfato da como resultado un medicamento más activo y efecto antirretroviral mayor.

En pruebas clínicas de los factores estimulantes de crecimiento granulocitos-monocitos recombinantes realizada, en pacientes con SIDA, estos presentaron un aumento en la cantidad de leucocitos, que fueron dependientes de la dosis. La elevación de los leucocitos fue observada dentro de las 48 a 72 hrs. de la administración intravenosa del CSF-GM y regresando a sus niveles basales de los pacientes tratados presentaron un menor grado de fiebre neuralgias, anorexia particularmente en dosis mas altas.

Se ha evaluado la relación del CSF-GM con respecto a la reducción de la toxicidad del AZT y otros medicamentos antineoplásicos. El CSF-GM puede claramente sostener la cantidad de leucocitos normales en dosis altas de zidovudina (1,200mg/u) en pacientes quienes fueron intolerantes al AZT. Similarmente el CSF-GM reduce la toxicidad del ganciclovir también combinado con el Interferon alfa recombinante y AZT para tratar pacientes con Sarcoma de Kaposi.

Similarmente el CSF-GM es capaz de sostener una cantidad adecuada de neutrófilos en pacientes tratados con AZT y EPO, resultando una estabilización de la hemoglobina. por lo que estos factores pueden ser utilizados en combinación para el aumento la mielopoyesis, eritropoyesis en pacientes inmuno comprometidos. (9) (96) (Fig 24)

FIG. 24 : Efectos hematológicos del CSF-GM, EPOr y zidovudina.



Aunque también el FSCgm puede aumentar la replicación viral en algunos casos, las diferencias en el grado de expresión retroviral vista puede ser una función del VIH viral específico aislado, la especificidad de las líneas celulares infectadas, a las interacciones de las citocinas en las células infectadas, estas citocinas están involucradas en la replicación del VIH podría ser como lo han sugerido algunos investigadores sobre sus efectos en función del sitio de integración del DNA proviral dentro del genoma del huésped, pero a pesar de esto se han observado en varios estudios clínicos in vitro del CSF-GM exógeno sobre VIH poca o ninguna alteración en la expresión VIH.

Groopman et, al, administró subcutáneamente CSF-GM en pacientes neutropénicos, durante los 14 días que duro la administración del medicamento, ninguno ni la recuperación del VIH de las células mononucleares o la expresión del antígeno P24 aumentaron significativamente.

Similarmente Mitsuyasu et al, no encontró un substancial aumento en la antigenia del VIH ni la recuperación del virus de los linfocitos cocultivados en pacientes que recibieron una prolongada administración subcutánea del CSF-GM, resultados similares fueron vistos por Krown et al, en otro estudio del CSF-GM en pacientes neutropénicos con SIDA. (1)

Por lo tanto el empleo del CSF-GM exógeno como la terapia en el tratamiento de la leucopenia en la infección por VIH, ha sido utilizado con éxito aumentando los niveles de glóbulos blancos en sangre periférica y no encontrándose en la mayoría una exacerbación la replicación del VIH. No hay evidencias existentes para la modulación de la replicación del VIH por la terapia del CSF-GM, son necesarios estudios futuros para determinar el esquema de clasificación optimos para los efectos a largo plazo de estos factores de desarrollo hematopoyéticos en pacientes con la función comprometida de la médula ósea en el contexto de la enfermedad del SIDA, todavía hay bastante que conocer acerca de la mejor utilización de los efectos potenciales de esos agentes, considerando un objetivo importante de esos estudios futuros sera determinar si la influencia de esas citocinas sobre la función de los leucocitos como es la producción del superóxido, quimiotáxis etc, pueden ser explotadas para mejorar la defensa del huesped. (29)(30)

Existe una variedad de modalidades para el tratamiento de la trombocitopenia inmune relacionada al VIH, es confundida por la naturaleza asintomática y la posibilidad de una remisión espontánea.

Entre estas modalidades se encuentran corticoesteroides, zidovudina, inmunoglobulinas intravenosas, esplenectomia, interferón, danazol, dapzona.

La terapia con AZT eleva claramente el número de plaquetas en muchos de los pacientes infectados por VIH. Hymes et. al., reportó que en 7 pacientes VIH(+) fueron tratados con AZT tuvieron un aumento en el número de plaquetas dentro de 2 semanas y manteniéndose hasta la 7 semana, Gottlieb et. al, describió un paciente cuyas plaquetas se elevaron de 38,000/mm³ a 140,000/mm³ con el tratamiento de AZT, las cuentas de plaquetas permanecieron normales durante un año.

La dosis recomendada para los efectos antiretrovirales (500-600mg/d) produce un aumento adecuado en el número de plaquetas.

Es desconocido el mecanismo por el cual el zidovudina aumenta el número de plaquetas, la rapidez con la que se eleva la cuenta de plaquetas indica que el zidovudina no interfiere con la producción de anticuerpos o complejos inmunes con actividad antiplaquetaria, esto también podría suponer que la elevación rápida de plaquetas después de la administración de AZT podria prevenir el daño del VIH a los megacariocitos .

Permanece aún incierto la dosis óptima requerida para obtener una respuesta estable en la cuenta de plaquetas. (28)

La administración de inmunoglobulinas intravenosas en una dosificación de (0.4-2g/día) dada junto con los esteroides orales parece ser altamente efectiva para aumentar el número de plaquetas y el paro de sangrados.

El mecanismo por el cual la IgG eleva la cantidad de plaquetas parece ser por el bloqueo del receptor Fc e impide la fagocitosis, también previene la unión de los complejos inmunes.

La inmunoglobulina anti D (Rh{d}) muestra ser efectiva en el tratamiento de la trombocitopenia asociada al VIH la infusión del anti D en la dosis de 25-50 mg/kg/día por una semana da como resultado un aumento en la cantidad de plaquetas de 20,000-150,000/mm³

La ventaja del anti D sobre la IgG incluye fácil administración (tiempo de reconstitución <5min tiempo de infusión 3 min) y el precio es menor que las inmunoglobulinas.

La desventaja de este tratamiento incluye un limitado suplemento y la poca experiencia con este agente en los casos de la trombocitopenia asociada al VIH. El desarrollo de anti D monoclonal humano podría asegurar cantidades suficientes de este agente que estaría disponible.

La terapéutica esteroidea es eficaz en pacientes con VIH y trombocitopenia la respuesta es variable, la mayoría en sus recuentos plaquetarios a medida que se inicia el tratamiento (prednisona 1 mg/día), parece ser satisfactorio, sin embargo en un intento para disminuir los esteroides ya que causan supresión en la médula ósea, las cuentas plaquetarias regresan a cifras basales con mucha frecuencia.

Además, es un hecho el riesgo de supresión inmunitaria posterior en pacientes infectados con VIH, cuando establece terapéutica con esteroides, ya que son blanco fácil de las infecciones oportunistas.

La esplenectomía es un método efectivo para corregir la trombocitopenia idiopática, son excelentes los rangos de respuesta sostenida, el éxito de la esplenectomía en pacientes con trombocitopenia asociada al VIH es paralelo a la trombocitopenia idiopática.

Con la esplenectomía se elimina a la fuente principal de la destrucción de plaquetas asociadas a anticuerpos y la producción de anticuerpos antiplaquetas.

En un estudio por Walsh y asociados en 10 pacientes esplenectomizados obtuvieron excelentes resultados, el promedio de plaquetas antes de la esplenectomía fue 16,000/mm³ y después de cirugía todos tuvieron cuenta de plaquetas mayor 150,000/mm³.

La esplenectomía es asociada con una supresión significativa y un potencial de complicaciones sépticas post operatorias en especial en pacientes VIH positivos.

Puede ser minimizada la mortalidad asociada a la esplenectomía entre los pacientes infectados por el VIH. Varios estudios demuestran la baja incidencia en un 6%. Los candidatos a esplenectomía les deben ser dados IgGIV una dosificación de 0.4-2g/kg de peso /día 48 hrs. antes del procedimiento.

Ocurre la elevación transitoria en la cantidad de plaquetas y se evita la transfusión de la mismas durante la cirugía (46)

El interferon 2 beta se emplea en la terapéutica de la trombocitopenia relacionada al VIH, además de sus efectos antivirales e inmunomoduladores, puede aumentar la cuenta de plaquetas en una respuesta sostenida, la cual regresa a niveles basales cuando se interrumpe la terapia, la dosis empleada es 3 millones tres veces a la semana. Incrementándose en promedio la cuenta de plaquetas de $20,000/\text{mm}^3$ a $45,000/\text{mm}^3$ alrededor de 4 semanas y estabilizándose a $47,000/\text{mm}^3$ en 12 meses. son resueltos los sangrados y no se observaron efectos adversos en la mayoría de los pacientes. (62) (65)

Se emplea en pacientes que mostraron resistencia al AZT. En estudios in vitro el interferon actúa sinérgicamente con el AZT. (63)

Las posibles ventajas del ITF-beta comparados con otras terapias son sus costos bajos y la poca necesidad de hospitalización.

Por lo tanto debe ser considerado como una opción terapéutica, para pacientes con púrpura trombocitopénica relacionada al VIH. (89)

El danazol es usado, son obtenidos pocos resultados mezclados en el manejo de trombocitopenia idiopática asociada al VIH, este uso es solo experimental.

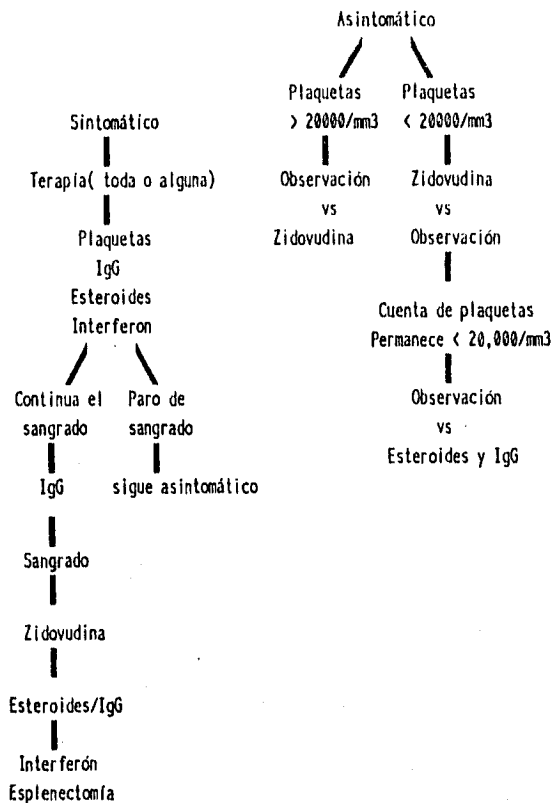


FIG. 25 Algoritmos clínicos para el manejo de la trombocitopenia relacionada al VIH. (91)

TABLA 18 : Tratamiento para la trombocitopenia.

TRATAMIENTO	INDICACIONES	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Zidovudina (AZT)	Tratamiento para pacientes con células CD4 <500/mm ³ y para pacientes sintomáticos	Supresión de la médula ósea náuseas, dolor de cabeza
Corticoesteroides	Pacientes sintomáticos no respondedores al AZT tratamiento combinado de sangrado persistente	Inmunosupresión insuficiencia adrenocortical anomalidades electrolíticas miopatías, úlceras, diabetes, cataratas, glaucoma
IgGIV	En conjunto con la zidovudina y/o esteroides en pacientes sintomáticos	Dolor de cabeza, fiebre, náuseas
Esplenectomía	Sangrado persistente, a pesar de la terapia	Potencial para mortalidad morbilidad quirúrgica
Danazol	Experimental	Efectos androgénicos hepatotoxicidad
Dapzona	Experimental	Reacciones alérgicas, supresión de la médula ósea hemólisis

En pruebas para para determinar la terapia optima para la trombocitopenia relacionada al VIH., Abrahams y Walsh con sus respectivos colaboradores, han notado que aunque puede estar presente una severa trombocitopenia, es raramente visto sangrado espontáneo con repercusiones clínicas, por lo que la guía tradicional usada para tratar a pacientes con PTI crónica no puede aplicarse en este grupo.

Abrahams et. al, ha sugerido que la " no terapia " puede hacerse lo mejor, para muchos pacientes VIH positivos con trombocitopenia.

Aunque la resolución espontánea de la trombocitopenia puede hacerse con un tratamiento menos obligado, existe un consenso que debe ser aplicado el tratamiento, cuando el paciente con un sangrado clínico significativo, una agrupación anormal de plaquetas, o tiempo de sangrado anormal. (1)

En conclusión el remplazamiento de las células sanguíneas periféricas mediante transfusiones es lo que más se utiliza en la actualidad.

Con respecto a la administración exógena de los factores de desarrollo hematopoyéticos puede aminorar a algunos de los efectos adversos de la infección por VIH sobre hematopoyesis. El uso de estos factores permite la administración de medicamentos mielosupresivos como el AZT, sin la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia.

La renuencia para el uso de los factores de desarrollo debido a sus altos costos, puede ser una limitante, pero es un tratamiento alternativo para prevenir infecciones ya que estimula a la médula ósea, genera así células encargadas de combatir estas infecciones, y mejora las alteraciones hematológicas presentes en estos pacientes.

De los fármacos utilizados el interferón alfa han demostrado su posición en el tratamiento del Sarcoma de Kaposi y puede ser benéfico cuando se utiliza en combinación con un agente antirretrovírico.

De algunos agentes como el AL- 721 y el péptido T no existen pruebas reproducibles in vitro de actividad frente al VIH.

Por lo que para valorar a estos compuestos primero se determina su inocuidad y farmacocinética (fase I) y después su eficacia (fase II).

De todos estos fármacos al menos uno el AZT reduce la morbilidad y mortalidad de los pacientes con SIDA. La demostración que uno de los análogos didesoxinu cleosidos posee eficacia clínica con estos pacientes, ha sido impulsor de esfuerzos adicionales para desarrollar estrategias antirretrovíricas en el tratamiento del SIDA.

Por lo que surgirán tratamientos más efectivos para la infección por VIH y sus manifestaciones en este siglo siempre encaminados para mejorar las condiciones clínicas en pacientes con el síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Existen también aspectos biológicos de la infección por VIH que puede afectar la terapia antirretroviral.

Las células infectadas son una fuente principal de transmisión y juegan un importante papel en la patogénesis del VIH.

Los macrófagos fijos y células estromales pueden un reservorio importante del VIH.

Los virus a menudo se extienden por transferencia directa de célula a célula, la replicación viral puede extenderse a cerebro por lo tanto los agentes terapéuticos deben atravesar la barrera hematoencefálica.

Ocurren una gran variedad de mutaciones en las proteínas vírales, una alta proporción de la replicación viral parece ocurrir en los tejidos linfoides especialmente en las primeras etapas de la infección. (56)

Como resultado de todo esto la combinación de la terapia sera usada más frecuentemente para reducir la resistencia y toxicidad de los medicamentos, además deberá ser dada una atención particular a las células infectadas y los que sirven como reservorios en la infección por VIH.

Con respecto al desarrollo de vacunas, idealmente una vacuna anti VIH deberá tener las siguientes propiedades:

- Segura, con efecto largo y duradero.
- Que induzca una inmunidad local en todos los sitios de entrada del VIH.
- Que induzca una respuesta inmune humoral y celular contra todas las células infectadas por el VIH.
- Que induzca a la producción de anticuerpos neutralizantes contra todas las cepas del VIH.
- Que no induzca una respuesta autoinmune.(56)
- Se han desarrollado varias propuestas para desarrollar inmunogenos como vacunas anti VIH, algunos diseñados como vacunas profilácticas y otras vacunas terapéuticas.
- Las vacunas profilácticas incluyen :
 - Virus inactivados por ingeniería como partículas virales las cuales se parece al virus vivo llevan al Ag P24 en su superficie.

- Peptidos sintéticos del VIH
- Proteínas recombinantes gp120 y gp160
 - Las vacunas terapéuticas incluyen :
- Proteínas recombinantes gp120 y gp160
- Proteínas virales en virus quiméricos infecciosos u otros vectores (ejemplo virus vaccinia, baculovirus etc) (40)
- Variantes no patogénicas (atenuadas).

Se realizaron varias pruebas de toxicidad en personas no infectadas usando vacunas con virus atenuados o purificados de gp160 y gp120, han demostrado no tener efectos clínicos adversos, no obstante su eficacia en la producción contra la transmisión sexual del VIH es aun desconocido similarmente las pruebas para las vacunas terapéuticas han sugerido algunos beneficios, pero deben de ser determinados impactos clínicos a largo plazo.

Las investigaciones sobre las vacunas contemplan varias estrategias, que se encuentran en diversas fases de ensayo. Las vacunas de subunidad son las que, con gran diferencia más abundan. Se preparan conjugando un fragmento del VIH entre los genes de un virus "vector " inocuo ". Las vacunas antidiotipo constan de anticuerpos que llevan una imagen interna del receptor CD4, con el fin de insertarlo en las células con el marcador CD4 por lo tanto compiten con el VIH por la unión con ese receptor. Las vacunas de VIH muerto, que inmunizan con el virus completo o roto, se consideran demasiado peligrosas para su inoculación en individuos que no han estado expuestos al VIH. Esta relación parcial no es, de ningún modo, exhaustiva; el campo crece rápidamente y muchos grupos exploran más de un enfoque y colaboran con otros.

Ya que la infección del VIH es un proceso dinámico involucrando niveles altos de replicación viral, ya que hasta hace poco tiempo se consideraba que la replicación viral era mínima durante el período asintomático de la infección por VIH. Parecía congruente que a la fase de la latencia clínica correspondiera una carga viral reducida. Sin embargo observaciones recientes han puesto de manifiesto que la replicación viral es continua y elevada durante todas las fases de la infección. Cada día se producen entre 100 y 1000 millones de nuevas partículas virales y se renueva un 30% de la carga viral en los pacientes infectados. A la vez, se destruyen y regeneran alrededor de 2,000 millones de linfocitos CD4. La consecuencia final de esta lucha es el agotamiento del sistema inmune y el desarrollo del SIDA.

Otra de las consecuencias de la alta tasa de replicación del VIH es la amplificación de los errores genéticos cometidos por la transcriptasa reversa, que facilitan la emergencia de cepas mutantes con resistencia a los fármacos antivirales .

Además, las cepas resistentes pueden demostrarse de forma primaria, esto es, en ausencia de exposición previa al fármaco tal como ha sido señalado por algunos autores. Por lo que es necesario administrar la terapia combinada y actualmente la terapia con 3 fármacos asociados, para obtener mejores resultados.

Aún falta mucho que conocer acerca de los tratamientos para combatir la infección por el VIH, al igual sobre la complejidad de sus mecanismos patogénicos, por lo que la mejor forma de combatir la enfermedad es evitarla (23) (82).

CONCLUSIONES

En los pacientes infectados por el virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del SIDA, son comunes alteraciones hematológicas encontradas en sangre periférica: anemia, leucopenia y trombocitopenia. Además de la constelación de anomalías en la Médula ósea, lo que parece representar parte del espectro de la infección por el VIH.

Todas las alteraciones tanto en sangre periférica como en médula ósea pueden ser causados por la invasión al microambiente infectando a las células progenitoras, ó al estroma en donde se encuentran las células accesorias (fibroblastos, macrófagos, linfocitos T), afectando las funciones de estas células, como es la disminución en la producción de factores de crecimiento hematopoyético, y aumento en las citocinas inhibitorias.

La infección de los macrófagos por el VIH, en la médula ósea causa cambios característicos como es la formación de sincitios, con lo que se propaga la diseminación del virus, sirviendo también como reservorio, la apoptosis contribuye a la hematopoyesis ineficaz junto con los mecanismos anteriores.

La disminución progresiva en el número y función de los linfocitos T con el marcador CD4 circulantes, es la principal anomalía inmunológica característica en los pacientes infectados por el VIH.

Con las células CD4 como el elemento central en la cascada de eventos inmunológicos involucrados en el reconocimiento del antígeno y la defensa del huésped, la pérdida en el número y función de las células CD4, da como resultado el daño de muchas funciones inmunes, que requieren señales de inducción por los linfocitos CD4, incluyendo la función de las células CD8, producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, función de las células NK, la función monocito-macrófago.

Los anticuerpos anti VIH tienen efectos supresivos sobre las células progenitoras, al igual que los productos virales (gen tat, nef etc.) También hay elaboración de los complejos inmunes y anticuerpos antiplaquetas, que pueden ser debido a una intensa actividad policlonal de las células B por el VIH, resultando un aumento en las células plasmáticas e hipergamaglobulinemia.

La disminución de las células sanguíneas periféricas puede estar relacionada también a la utilización aumentada y destrucción de las células en respuesta a las infecciones oportunistas, adicionalmente la médula ósea de estos pacientes esta suprimida por la presencia de neoplásmas, antibióticos y drogas citotóxicas. Las anomalías hematológicas ocurren en todas las etapas de la infección. En base a todo esto los mecanismos inmunopatogénicos de la infección por el VIH, son extremadamente complejos, ya que pueden ocurrir simultáneamente, aunado a la marcada heterogenicidad y a sus características propias del virus como es la de cambiar de aspecto molecular, evadiendo así el sistema inmune.

Aún no es del todo entendido estos mecanismos que producen una hematopoyesis ineficaz con las citopenias características, por lo que la delineación de la naturaleza precisa de los defectos hematológicos e inmunológicos podría proporcionar bases para el desarrollo de mejores estrategias terapéuticas.

Con respecto a la terapia empleada para el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH, el medicamento más ampliamente utilizado y estudiado, aprobado por la FDA, es la Zidovudina o AZT, que inhibe a la transcriptasa reversa, con sus respectivas mejoras clínicas y sus efectos secundarios. Existen otros fármacos que bloquean las diferentes etapas del ciclo replicativo del VIH, los cuales siguen siendo estudiados, para la administración como una terapia combinada con los diferentes fármacos y factores de crecimiento hematopoyéticos.

El proceso hematopoyético es muy complejo, desde hace muchos años fueron desarrollados estudios in vitro para detectar factores capaces de estimular el crecimiento de las colonias derivadas de las células inmaduras de la médula ósea.

Estos sistemas condujeron al descubrimiento de un grupo de factores de desarrollo llamados factores estimulantes de crecimiento (CSF)s. La aplicación del estudio molecular, para el análisis hematopoyético, ha hecho formas recombinantes de estos factores, los cuales juegan un importante papel como agentes terapéuticos.

Los CSF-GM, CSF-M, EPO, han sido evaluados en el contexto de la infección por VIH. La EPO esta actualmente autorizada para la terapia de anemia relacionada al AZT. Aumenta la cantidad de glóbulos rojos y disminuye los requerimientos de transfusiones, en pacientes que estan recibiendo AZT. También puede ser empleado junto con el factor de las células progenitoras, así como tales combinaciones pueden ser utilizadas para disminuir los efectos mielosupresivos de tales medicamentos. Por lo tanto estudios futuros estarán enfocados sobre la combinación de citocinas con los fármacos antiretrovirales.

El resultado de las pruebas iniciales del CSF-GM en pacientes con leucopenia relacionada al VIH, son alentadores, particularmente en aquellos pacientes intolerantes al AZT. Estudios adicionales estan siendo conducidos para determinar el esquema óptimo, dosificación y los efectos a largo plazo. Hay ya algunas evidencias que los factores de desarrollo mielóide pueden ser exitosos en la disminución de la toxicidad de la médula ósea debida a los antibióticos. Aún hay mucho que aprender acerca de como utilizar mejor los principales efectos potenciales de esos agentes, en este respecto un importante objetivo de estudios futuros será determinar si la influencia de esas citocinas sobre la función de los leucocitos puede ser explotada para mejorar la defensa del huésped.

Con respecto a la trombocitopenia relacionada al VIH, es manejada con diferentes tratamientos como AZT, corticoesteroides, inmunoglobulinas, interferón alfa, esplenectomía, la no terapia etc., con sus respectivos beneficios y efectos adversos. La utilización de cada uno de ellos es controversial y va depender de la sintomatología, la cuenta de plaquetas, por lo que la terapia óptima debe de ser individualizada sobre la base de la cuenta de las células CD4, antes de las manifestaciones de la infecciones por el VIH.

Se presentó un resumen bibliográfico de la hematología de la infección por VIH. Este incluye citopenias de células periféricas, morfología de la médula ósea, mecanismos que conducen al desarrollo de estas citopenias. Además las sugerencias terapéuticas para el manejo de los problemas clínicos específicos. Es aparente que el sistema hematopoyético puede ser el blanco principal para este virus y sus complicaciones. El mejoramiento en el entendimiento de la patogénesis de estas anomalías hemotológicas deberá producir ideas sobre la biología básica del VIH, y también en las estrategias terapéuticas en el uso de citocinas recombinantes y el desarrollo de medicamentos antiretrovirales. Muchas preguntas clínicas y científicas permanecen aún no contestadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aboulafia M. David, Mitsuyasu T. Ronald. Hematologic abnormalities in AIDS. *Hematology / Oncology Clinics of North America* 1991; 5 :195-212.
- 2.- Andromaco. La respuesta inmune. 1993.
- 3.- Arditi Moshe, Kabat William yogen MD. Serum tumor necrosis factor alpha interleukin 1- beta, p24 antigen concentrations and CD4 cells at varios stages of human inmunodeficiency virus 1 infection in children the pediatric Infectious Disease Journal. 1991;10 :450-455.
- 4.- Barker Ronald, Mouthan M. Jeffrey. Early care for HIV disease. PHD 2a. Ed. USA. 1992.
- 5.- Bertram H. Juergen, Snyder W. Harry, Gill S. Parkaash. Terapia de inmunoabsorción con proteína A en trombocitopenia inmune relacionada al HIV. Un reporte preliminar Universidad del sureste de California, los Angeles California USA 1989; 1-10.
- 6.- Burkes I. Ronald Cohen Hartley, Krailomaerk. Low cobalamin levels occur frequently in the acquired inmunodeficiency syndrome and related disorders. *Eur J. Haematology* 1987; 38:141-147.
- 7.- Burstein Y. Rashbaum K. W. Hatch W. C. Alterations in human fetal hematopoiesis are associated with maternal HIV infection. *Pediatric Research*. 1992; 32: 155-159.
- 8.- Busso Mariano, Thomthwaite, Resnick Lionel. HIV- induced syncytium formation requires the formation of conjughates between virus-infected and uninfected T-cell in vitro. 1991;1425-1432.
- 9.- Cannistra A. Sthepen, Griffin D. James. Regulation of the production and function of granulocytes and monocytes. *Seminars. in hematology* 1888; 25: 173-188.
- 10.- Cassuto Jill, Pesce Alan SIDA. PIDOS SAICF, Ed. Buenos Aires Argentina 1987.
- 11.- Castella Antonio. Ceoxon S. Thomas, Mildvan Danna. The bone marrow in AIDS. A histologic and microbiologic study. *American Journal Clinical pathology*. 1985; October:425-431.

- 12.- Costello Christine. Haematological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) disease. *J. Clin Pathol.* 1988;41:711-715.
- 13.- Crapper M. Richard, Deam R. David. Paraproteinemias in homosexual men with HIV infection. *Am J. Clin Pathol.* 1987; 88:348-351.
- 14.- Crosier S. Philip, Clark C. Steven. Basic Biology of the hematopoietic growth factors. *Seminars in Oncology.* 1992;19:349-361.
- 15.- Daniak Nicholas. Citocinas. Master series de defensa del huesped. Schering Plough and Sandoz Pharmaceutical Corporation. 1991.
- 16.- Daniak Nicholas, Worthigton Michael, Riordan Alice. 3-azido-3-deoxythymidine inhibits proliferation in vitro of human haematopoietic progenitor cells. *British Journal of haematology.* 1988;69:299-304.
- 17.- Dominguez A, Gamello G, Garcia R. Pathophysiology of HIV related thrombocytopenia: An analysis of 41 patients. *J. Clin Pathol.* 1994;47:999-1003.
- 18.- Donahue E. Robert, Johnson M. Margaret, Zon Y. Leonard. Suppression of in vitro haematopoiesis following human immunodeficiency virus infection. *Nature.* 1987;200-203.
- 19.- Donofrio Giuseppe, Mancini Stefano, Tamburrini Enrica. Giant neutrophils with increased peroxidase activity. *AJCP* 1987;87:584-590.
- 20.- Doweiko P. John. Hematologic aspects of HIV infection. *AIDS.* 1993;7:753-757.
- 21.- Ellaurie Maadhava, Burns R. Edward. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: Severe anemia as a prognostic factor. *The American Journal of Pediatrics Hematology / Oncology* 1990;12:449-453.
- 22.- Eron J. Joseph, Benoit L. Sharon. Treatment with lamivudine, zidovudine or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *New England Journal of Medicine.* 1995;1662-1669.
- 23.- Fauci S. Anthony. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. *Science* 1993;262:1011-1017.
- 24.- Fauci S. Anthony, Schnittman M. Steven. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Annals of Internal Medicine.* 1991;114:678-693.

- 25.- Garnick B. Marc. Introduction: Hematopoietic growth factors. *Seminars in Oncology*. 1992;19:347-348.
- 26.- Gill Vickki, Shattock J. Robin. Macrophages are the mayor target cell for HIV infection in long-term bone marrow culture and demonstrate dual susceptibility to lymphcytotropic and monocytotropic strains of HIV-1. *British Journal of Haematology*. 1996;93:30-37.
- 27.- Glaspy A. John, Chap Linnea. The clinical aplication of recombinant erythropoietin in the HIV-infected patient. *Hematology / Oncology Clinics of North America*. 1994;8:945-957.
- 28.- Glatt E. Aaron, Anand Ajay. Thrombocytopenia in patients infected with human immunodeficiency virus : Treatment update. *Clinical Infectious Disease* 1995;21:945-957.
- 29.- Groopman E. Jerome. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human immunodeficiency virus disease. *Seminars in Hematology*. 1990;27 8-14.
- 30.- Groopman E. Jerome, Feder Dave. Hematopoietic growth factors. *Seminars in Oncology*. 1992; 19: 408-414.
- 31.- Hambleton Julie, Abrams I. Donald. Manifestaciones hematológicas de la infección por VIH. Ed. Interamericana-Mc Graw Hill. Editores 1994 ; 241-253.
- 32.- Harbol A. W., Liesveld J. L. Mechanisms of cytopenia in human immunodeficiency virus infection . *Blood Rew*. 1994; 8: 241-251.
- 33.- Harold A. Kessler, Bick Joseph, Pottagge John. Disease a month, vol XXXVIII (9): AIDS, part I, Mosby-year-book Inc. Ed. Board. Chicago Illinois USA. 1992.
- 34.- Harold A. Kessler, Bick Joseph, Potagge John. Disease-a-month, vol XXXVIII (10): AIDS, part II, Mosby-year-book Inc. De. Board. Chicago Illinois USA. 1992.
- 35.- Harris E. Catherine, Bigge C. James, Concannon J. Alan. Peripheral blood and bone marrow findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Pathology*.1990;22:206-211.
- 36.- Henrard R. Denis PHD. Retroviral learning guide HIV. 2a.Ed. Abott Diagnostic Educational Service. USA.1992.
- 37.- Henry H. David, Beall N. Gildon. Recombinanthuman erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy. *Annals of internal Medicine* 1992; 117. 739-748.

- 38.- Herrera Turbat, Hancock Christopher. Plasma cell hyperplasia and monoclonal paraproteinemia in human deficiency virus-infected patients. Arch Pathol Lab Medicine. 1993;117:497-501.
- 39.- Hilgarther Margaret. Hematologic manifestations in HIV-infected children. The Journal of Pediatrics. 1991;117:s47-s49.
- 40.- Infectología. Farmacoterapia: Terapia contra el SIDA. 1996; 7: 272-274.
- 41.- Johnson Anne, Dorshkind. Stromal cells in myeloid and lymphoid long term bone marrow cultures can support multiple hemopoietic lineages and modulate their production of hemopoietic growth factor. Blood 1986; 68: 1348-1354.
- 42.- Karpatkin Simon MD. HIV-1-related thrombocytopenia. Hematology/Oncology Clinics of North América. 1990; 4: 193-213.
- 43.- Kourl Yamil, Borkowsky A. Human megakaryocytes have a CD4 molecule capable of binding human immunodeficiency virus-1. Blood 1993 81:2664-2670.
- 44.- Kurnick E. JOohn, Ward P. Harry. Mechanism of the anemia of chronic disorders. Arch inter Medicine. 1972; 130: 323-325.
- 45.- Lanoz González Juan. Soriano Vicente. Tratamiento antiretroviral frente al VIH. Servicio de Enfermedades Infecciosas. 1995;106:377-3778
- 46.- Landonio Giuseppe, Cinque Paola, Nosari Ana Marla. Comparison of two dose regimens of zidovudine in a open randomized multicentre study for severe HIV-related thrombocytopenia. AIDS 1993; 7: 209-212-
- 47.- Lauener P. Roger Huttner Slike. T-cell death by apoptosis in vertically human immunodeficiency virus-infected children coincides with expansion of CD8/Interleukin-2 receptor/HLA-DR T cell: sig of a possible role for Herpes viruses as cofactor. Blood. 1995; 86: 1400-1407.
- 48.- Leavell Byrd Throrupjr A. Oscar. Hematología clínica. 4a. ED. U.S.A. 1978.
- 49.- Lelie Der Van J. Lange M.A. Autoimmunity against blood cell in human immunodeficiency- virus (HIV) infection. British Journal of Hematology. 1987. 67: 109-114.
- 50.- Levy A. Jay. HIV pathogenesis and long-term survival, AIDS. 1993; 7: 1401-1410.

- 51.- Linenberger L. Michel. Beebe M. Amy. Marrow accessory cell infection and alteration in hematopoiesis accompany severe neutropenia during experimental acute infection with feline immunodeficiency virus. *Blood*. 1995; 85: 941-951.
- 52.- Link J. Navikas, Persson C. Increased mRNA expression of IL-6, IL-10 TNF-alpha and perforin in blood mononuclear cell human HIV infection *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human Retrovirology*. 1995; 9: 484-489.
- 53.- Louache Fawzia, Beltaieb Ali. Infection of megakaryocytes by human immunodeficiency virus in seropositive patiente with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991; 78: 1697-1705.
- 54.- Maciejewski P. Laroslaw. Weichold F. Frank. HIV-1 supression of hematopoiesis in vitro mediated by envelope glycoprotein and TNF-alpha *The Journal of Immunology* 1994; 153: 4303-4310.
- 55.- Matsuyama Toshifumi, Kobayashi Nobuyuki. Citokines and HIV infection is AIDS a tumor necrosis factor disease. *AIDS*. 1991; 5: 1405-1417.
- 56.- Mathehews J. Thomas, Bolognesi P. Dani. Vacunas del SIDA, *Scientific American*. 1988: 139-140.
- 57.- Meng Chiang-Tze, Fischl A. Margaret. Combination therapy with recombinant human soluble CD4-Immunoglobulin B and zidovudine in patients with HIV infection. A phsase Y study. *Journal of adquired immunodeficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1995; 8: 152-160.
- 58.- Miles A. Steven, Lee Kyoung. Potential use of human stem cell factor as adjunctive therapy for human immunodeficiency virus-related cytopenias. *Blood*. 1991; 78: 3200-3208.
- 59.- Molina Michel Jean, Scadden T. David. Production of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta by monocytic cell infected with immunodeficiency virus. *Journal clinical Investigation*. 1989; 84: 733-737.
- 60.- Morystyn G., Burgess A. W. Hemopoietic growth factors: a review. *Cáncer Research*. 1988; 48: 5624-5637.
- 61.- Moses A. V., William S. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hemapoietic growth factors. *Blood*. 1996; 87: 919-925.

62.- Northfelt W. Donald, Chelebois D. Edwin. Continuous low-dose interferon-alpha therapy for HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes and human Retrovirology*. 1995; 8: 45-49.

63.- Nosari Maria, Marroni Massino. Interferon-alpha is effective in the treatment of HIV-1-related, severs, zidovudine-resistant thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1994; 121: 423-429.

64.- Nuiser S Yerli. Early and prolonged decreased of viremia in HIV infected patients treated with didanosine . *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1995; 8: 358-364.

65.- Oksenhendler Erick, Bierling Phillipe. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Blood*. 1993; 82: 29-32.

66.-- Pandolfi F., Pierdominici M. Apoptosis-related mortality in vitro of mononuclear cells from patients with HIV infection correlates with disease severity and progression. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1995; 9: 450-458.

67.- Perkocha A.Luke, Rodgers M. George. Hematologic aspect of human immunodeficiency virus infection : laboratory and clinicals considerations. *American Journal of Hematology*. 1988; 29: 94-105.

68.- Phillips M. David. The role of cell-to-cell transmission in HIV infection. *AIDS*. 1994; 8: 719-731.

69.- Phillips M. David, Charo F. Israel. The platelet membrane glycoprotein II-IIIa complex. *The Journal of the American Society of Hematology*. 1988; 71: 831-843.

70.- Rather Lee. Human immunodeficiency virus associated autoimmune thrombocytopenic purpura; a review. *The American Journal of Medicine*. 1989; 86: 194-198.

71.- Re Carla Maria, Zauli Giorgio. Uninfected hematopoietic progenitor CD34 cell purified from the bone marrow of AIDS patients are committed to apoptotic cell death in culture. *AIDS*. 1993; 7: 1049-1055.

72.- Remacha A.F, Montagud M. Vitamin B12 transport proteins in patients with HIV-1 infection and AIDS. *Haematologica*. 1993; 78: 84-88.

73.- Rubinstein Arye M D, Maadhava Ellaure. Thrombocytopenia and human immunodeficiency virus in children. *Pediatrics. Blood*. 1998; 82: 905-907.

- 74.- Scadden T. David, Zeira Michael. Human immunodeficiency virus infection of human bone marrow stromal fibroblasts. *Blood*. 1990; 76: 317-322.
- 75.- Scadden T. David, Zon I. Leonard. Pathology and physiology, management of HIV-associated hematologic disorders. *Blood* 1989; 74: 1455-145.
- 76.- Schneider R. Douglas, Picker J. Louis. Myelodysplasia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Clin Pathol*. 1985; 84: 144-145.
- 77.- Snower P. Daniel, Weil C. Susan. Changing etiology of macrocytosis zidovudine as a frequent causative factor. *Am. J. Clin Pathol*. 1993; 99: 57-60.
- 78.- Spivak I. Jerry. The clinical physiology of erythropoietin. *Seminars in Hematology*. 1993; 30: 2-11.
- 79.- Spivak I. Jerry, Barnes C. David Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA*. 1989; 261: 3104-3107.
- 80.- Spivak I. Jerry, Bender S. Bradley. Hematologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *The American Journal of medicine*. 1984; 77: 224-228.
- 81.- Spivak I. Jerry, Selonick E. Stuart. Acquired immunodeficiency syndrome and pancytopenia. *JAMA*. 1983; 250: 3084-3087.
- 82.- Staal Wong Flossie. Human immunodeficiency virus: Genetic structure and function. *Seminars in Hematology*. 1988; 25: 189-196.
- 83.- Stella Carlo Carmelo, Ganser Arnold. Defective in vitro growth the hemopoietic progenitor cell in the acquired immunodeficiency syndrome. *Journal Clin. Invest*. 1987; 80: 286-293.
- 84.- Stephenson Joan. New anti HIV-drugs and treatment strategies buoy AIDS researchers. *JAMA*. 1996; 275: 579-580.
- 85.- Stites P. Daniel Fudenberg Hung. *Inmunología básica y clínica*. 5a. edición. Editorial Manual Moderno. S.A.C.V. México D.F. 1985.
- 86.- Tartaglione A. Teresa. Antiretroviral chemotherapy for treatment of HIV infection. *AIDS/DX/RX*. 3a. Mc Graw Hill. 1990: 165-177.
- 87.- Toy P. Pearl, Reid E. Marlon. Positive direct antiglobin test associated with hyperglobulinemia in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *American Journal of Hematology*. 1985; 19: 145-150.

- 88.- Treacy Marilyn, Lai Leslie. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease. *British Journal of Hematology*. 1987; 65: 289-294.
- 89.- Vianelli Nicola, Catini Lucia. Recombinant alpha-interferon 2b in the treatment of HIV-related thrombocytopenia. *AIDS*. 1993; 7: 823-827.
- 90.- Voelker Rebeca. Several new drugs shift direction of treatment and resarch for HIV/AIDS. *JAMA*. 1996; 205: 89-90.
- 91.- Volberding Sande. manejo médico del SIDA. 2a. De. Mc. Graw Hill México D.F. 1994.
- 92.- Walker E. Robert, Parker Y. Robert. Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and kaposi sarkoma treated with zidovudine. *Annal of internal Medicine* 1988; 108:372-376.
- 93.- Weissman L. Irvin, Cosper Max D. How the immune system develops. *Scientific American*. 1993.
- 94.- Yarchoan Robert, Mitsuya Hiroaki, Broder Samuel. Terapias del SIDA *Scientific American*. 1993.
- 95.- Yarchoan Robert, Broder Samuel. Tratamiento farmacológico de la infección por HIV. SIDA : Etiología, diagnóstico y prevención. 2a. De. Salvat Editores S.A. México. 1990: 281-294.
- 96.- Yasui Kozo, Tsuno Takahisa. Effect of high -dose granulocyte colony stimulating factor on neutrophil functions. *British Journal of hematology*. 1996; 92: 571-573.
- 97.- Zauli Giorgio, Catini Lucia. Impaired survival of bone marrow GP IIb/IIIa megakaricytic cell as an additional pathogenetic mechanism of HIV-1-related thrombocytopenia. *British Journal Haematology*. 1996; 92: 711-717.
- 98.- Zauli Giorgio, Re Carla. Lack of compensatory megakariocytopenia in HIV-1-seropositive thrombocytopenic individuals compared with immune thrombocytopenic purpura patients. *AIDS*. 1991; 5: 1345-1350.
- 99.- Zon I. Leonard, Arkin Charles. Hematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). *British Journal of Hematology*. 1987; 66: 251-256.
- 100.- Zon I. Leonard, Groopman E. Jerome. Hematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). *Serninars in hematology*. 1988; 25: 208-218.

101.- Zunich M. Kathryn, Lane Clifford H. Immunologic abnormalities in HIV infection. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1991; 5: 215-223.

102.- Zur I. Sheridan W.P. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in peripheral blood stem cell. *Blood*. 1990; 76: : 5659/abstract 2551.