

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A

GEORGINA MARGARITA TOVAR MENDEZ

MEXICO, D F.

1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE GENERAL

	PAGINA
INTRODUCCION	1
OBJETIVO	IV
CAPITULO 1 <u>GENERALIDADES</u>	1
1.1 <i>Antecedentes y Definición</i>	1
1.2 <i>Grupo de población en riesgo y mecanismos de transmisión</i>	3
1.3 <i>Agente etiológico</i>	11
1.4 <i>Modelos Animales</i>	15
1.5 <i>Epidemiología</i>	16
CAPITULO 2 <u>MANIFESTACIONES CLINICAS E INMUNOLOGICAS</u>	22
2.1 <i>Complejo relacionado al SIDA</i>	22
2.2 <i>SIDA completamente manifestado</i>	24
2.2.1 <i>Infecciones oportunistas</i>	25
2.2.2 <i>Complicaciones neoplásicas</i>	35
2.3 <i>Anormalidades inmunológicas</i>	38
2.4 <i>Posibilidades terapéuticas</i>	44
2.5 <i>Prevención y control</i>	49
CAPITULO 3 <u>DIAGNOSTICO</u>	53
3.1 <i>Diagnóstico inmunológico de competencia inmune</i>	56
3.2 <i>Diagnóstico diferencial de SIDA</i>	74
CAPITULO 4 <u>DISCUSION</u>	89
CAPITULO 5 <u>CONCLUSIONES</u>	101
RESUMEN	V
GLOSARIO	VIII
BIBLIOGRAFIA	104

INTRODUCCION.

Desde su identificación en el año de 1981, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha despertado enorme interés entre médicos, investigadores y público general. Esta atención no es sorprendente, si consideramos que abarca diversas disciplinas, tales como: Inmunología, Hematología, Oncología, Infectología, Salud Pública y Psiquiatría.

En poco tiempo después de su reconocimiento, ha sido el tema de innumerables artículos médicos, congresos científicos, simposios y libros. La consideración especial de los programas noticiosos ha contribuido a crear ansiedad por esta nueva enfermedad. Sin embargo, el interés y la preocupación general han materializado un fuerte soporte para la investigación científica, incluyendo ayudas financieras substanciales para los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, Francia y otros países.

En cuatro años de investigación, la información acumulada ha permitido recapitular los conceptos generales para identificar al agente etiológico. Si bien hasta hace dos años era incierto, ahora está claramente establecido que el SIDA lo causa un retrovirus humano linfotrópico para las células T. Además de su presencia en sangre, se ha encontrado en tejidos y fluidos corpora-

II

les; como cerebro, semen y saliva. Se transmite por contacto sexual y a través de sangre y sus productos.

Inicialmente los casos reportados se limitaron a homosexuales - masculinos, pero el espectro de individuos se ha ampliado, detectándose otros grupos de riesgo que implican adictos a drogas de administración intravenosa, haitianos, hemofílicos y otros receptores de productos sanguíneos; así como parejas sexuales de personas que pertenecen a los grupos antes mencionados y algunos niños, cuyos casos han aparecido recientemente.

La infección con el virus generalmente es persistente y una vez que ésta ocurre, el huésped puede o no presentar síntomas de SIDA. El período de incubación antes de la aparición de estos síntomas es variable y con frecuencia largo.

El espectro de condiciones posibles en el síndrome incluyen el desarrollo de anticuerpos sin aparición de enfermedad clínica, perturbaciones inmunológicas subclínicas/linfadenopatía, el complejo relacionado al SIDA y el SIDA completamente manifestado (aparición de linfopenia de células T cooperadoras asociada a inmunocompetencia, una condición que predispone al desarrollo de neoplasias no frecuentes y/o infecciones oportunistas, severas y recurrentes, causadas por virus, parásitos, bacterias y hongos).

III

El reciente desarrollo de pruebas para la detección de anticuerpos contra el virus del SIDA y el ya posible aislamiento del mismo, más las pruebas de laboratorio para la evaluación de la función inmune, las características clínicas y epidemiológicas, proporcionan la información adecuada para establecer un diagnóstico confiable.

A pesar de que en nuestro país no se prevé que la enfermedad pueda adquirir las modalidades epidemiológicas que prevalecen en otros países, su alta mortalidad, rápida diseminación, la aparición de individuos asintomáticos portadores del agente causal y el gran intercambio migratorio con los Estados Unidos, hacen necesaria la realización de investigaciones tendientes a determinar la magnitud del problema y la detección de la infección antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, para tomar las medidas convenientes de prevención y control.

Desafortunadamente, en nuestras condiciones resulta difícil establecer un diagnóstico oportuno, ya que las pruebas requeridas tienen un costo muy elevado y sólo se realizan en algunos laboratorios; a esto hay que añadir la pobre cultura del pueblo mexicano y el gran estigma social a ciertas preferencias sexuales, factores que obstaculizan más el diagnóstico del padecimiento.

IV

O B J E T I V O

Mostrar una visión general del síndrome de inmunodeficiencia adquirida que sirva para fundamentar la revisión de las pruebas requeridas para establecer su diagnóstico, tanto aquellas empleadas para evaluar el sistema inmunológico, como las necesarias para detectar anticuerpos contra el agente causal del síndrome y el aislamiento de dicho agente.

CAPITULO I

1. GENERALIDADES

1.1 Antecedentes y Definición

Pocos médicos y científicos dentro de cualquier especialidad pueden dudar que el SIDA es un padecimiento nuevo y letal (121).

Los primeros informes datan de 1981, cuando en junio de este año, una comunicación del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, aporta a la comunidad científica una información extraña notificada por médicos y epidemiólogos de los Centros Médicos y Departamentos de Salud de los Angeles, San Francisco y Nueva York: "5 casos, todos homosexuales masculinos jóvenes, padecen de una infección pulmonar rara, la neumonía causada por Pneumocystis carinii". Comienzan así a surgir las primeras interrogantes (4, 25, 30, 48, 64).

Poco tiempo después se reportaron 26 casos más, también en hombres homosexuales, de una forma rara y severa de sarcoma de Kaposi acompañado de diversas infecciones oportunistas como la criptococcosis, la candidiasis severa y la ya mencionada pneumocistosis, que por lo general ocurren en huéspedes inmunocomprometidos (4, 25, 30, 48, 64, 185).

La información obtenida reveló que, aparentemente, los primeros casos solicitaron atención médica en 1978 y 1979 al menos 2 años antes de que los informes iniciales aparecieran, quedando pocas dudas de la existencia del síndrome antes de estos años (4, 9, 30, -

35, 121) Sin embargo, ciertos reportes retrospectivos sugieren -- que algunos casos esporádicos pudieron haber existido en Zaire a mediados de los años 70, como es el caso de un joven que presentó, en 1975, un síndrome de linfadenopatía y sarcoma de Kaposi diseminado, con pérdida de peso; aunque la información no fue suficiente para diagnosticar SIDA con plena seguridad ni tampoco se conocen hechos que impliquen a los inmigrantes de Africa Central o Haití como el origen del padecimiento (32, 136).

Ante la aparición del primer caso en Francia en 1981, se crea un grupo de investigación sobre el síndrome, mismo que se convierte en una asociación que sirve como centro de referencia y coordinación para el grupo de Europa (147).

La comunidad científica llega al acuerdo del término "SIDA" o "Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida" para denominar la enfermedad (147, 170). En octubre de 1983, el CDC estableció una definición empírica para que fuese utilizada con propósitos de vigilancia clínica y epidemiológica, siendo ésta: "la presencia de una enfermedad cuyo diagnóstico se pueda llevar a cabo con suficiente certeza, que señale, al menos moderadamente, un defecto en la inmunidad celular en personas que no tienen una causa conocida de inmunodeficiencia o de resistencia disminuída a esa enfermedad" (9, 19, 30, 32, 49, 156).

En otras palabras, el paciente debe manifestar una o más de las -

complicaciones secundarias del defecto inmune principal, para cumplir completamente con la definición y en tal caso, puede decirse que el síndrome se manifiesta completamente (SIDA) (49).

Como con esta definición se excluyan un número seguramente grande de pacientes que manifestaban un conjunto de síntomas que sugerían el síndrome, pero que no mostraban las complicaciones secundarias presentando así formas menos graves, se estableció el término "Complejo Relacionado al SIDA" o "Pre-SIDA", aunque aquí cabe mencionar que el último de ellos no es muy apropiado, puesto que no se tiene aún un criterio bien claro que pueda aplicarse para predecir con exactitud si una persona desarrollará el síndrome completo o no (49). Así, esta definición establece que se trata de " un conjunto de síntomas que incluyen linfadenopatía generalizada, pérdida de peso, malestar, fiebre y diarrea; además de algunas anomalías inmunológicas semejantes, aunque más leves, que las presentes en los afectados por SIDA y que se manifiestan en personas que pertenecen a grupos de alto riesgo, pero que no llegan a presentar complicaciones secundarias más graves (12, 49, 156).

1.2 Grupos de población en riesgo y mecanismos de transmisión.

Después de la aparición de los primeros casos se pensó que el SIDA estaba confinado a la población de homosexuales masculinos (148). Subsecuentemente, el mismo síndrome se presentó en grupos seleccionados de individuos susceptibles, aparentemente expuestos

al agente etiológico por diferentes mecanismos de transmisión, (108), por lo cual se consideran 4 grupos los mayormente afectados: los hombres homosexuales y bisexuales constituyen el grupo con más alto riesgo, los adictos a drogas de administración intravenosa, los haitianos, los hemofílicos y receptores de transfusiones (12, 22, 49, 167). Posteriormente se manifestaron otros grupos, parejas sexuales femeninas de personas afectadas por el síndrome y los casos más recientes, niños de madres dentro de los grupos de alto riesgo (12, 26, 75, 118, 140, 149, 157, 158, 166); además de un pequeño porcentaje de pacientes que parecen no pertenecer a ninguno de esos grupos (9, 30, 100, 146).

La manifestación del síndrome en el grupo de homosexuales masculinos y en drogadictos, sugirió que éste era causado por un agente transmisible, diseminado en una forma similar a la del virus de la hepatitis B, hipótesis reforzada por los primeros casos reconocidos en hemofílicos (35, 36, 127, 137, 146, 157).

De este modo, la evidencia epidemiológica señala que los mecanismos de transmisión del agente causal del SIDA son: Por contacto sexual y a través de sangre o sus productos (36, 49, 76, 95). Sin embargo, parece ser menos contagioso que la hepatitis B, puesto que el riesgo de infecciones nosocomiales es mínimo. La falta de casos del síndrome en adultos que no son esposos o

parejas sexuales pero que comparten una vivienda con uno de estos sujetos infectados apoya dicha observación (9, 26, 32, 35, 48, 82, 89, 137, 176, 178).

Por analogía con la hepatitis B, en cuyo caso se conoce desde hace poco el papel del mosquito como vector en la transmisión - (la hembra succiona la sangre del individuo e inyecta el virus con su saliva), es factible que el SIDA sea transmitido en África con ayuda de un intermediario, por lo que valdría la pena buscar un vector común en áreas posiblemente endémicas (15, 147).

Si la infección con el virus no conduce invariablemente a padecer SIDA, es importante investigar los factores precisos que influyen tanto en el desarrollo de la enfermedad como en la presentación clínica de sus manifestaciones (158). Aún es incierto si el huésped debe tener algo de inmunosupresión preexistente, tal como se ha visto recientemente en la comunidad homosexual (101), que permita la infección con el virus, resultando este síndrome tan complejo una combinación multifactorial de factores genéticos, ambientales e inmunológicos (146). Se han propuesto algunos cofactores facilitadores o coadyuvantes que pueden predisponer a la infección con el agente causal: Propiedades inmunosupresoras del semen, aloantígenos HLA, falta de resistencia natural, uso de drogas recreacionales, estado nutricional deficiente, inmadurez inmunológica en neonatos; presencia de infecciones inmunosupresoras (recurrentes, crónicas), constitución genética, exposición a antígenos extraños (factor VIII, células san

guineas, opiodes) (133, 137, 142, 158, 175).

- Hombres homosexuales

Los aspectos específicos del comportamiento homosexual que confieren un alto riesgo de SIDA comprenden: un gran número de parejas sexuales, intercambio rectal receptivo y uso ilícito de drogas (32).

La búsqueda de un nuevo factor epidemiológico que explicara el SIDA condujo a sospechar del uso de drogas recreacionales recientemente incrementado entre la población homosexual, pero se determinó que no afectan directamente las funciones de la inmunidad celular in vitro (12, 78, 136, 141, 146).

En el acto homosexual se intercambian entre la pareja, secreción seminal, salival y algunas veces secreción urinaria, habiéndose informado ya que el virus se ha aislado de secreciones salivales y seminales de los pacientes con SIDA (49, 135, 171).

Los casos se presentan en sujetos con alta promiscuidad, lo que incrementa la oportunidad de exposición a cualquier agente nuevo que aparezca en la comunidad, al contribuir a la virulencia extrema del virus, pases de inóculos grandes a intervalos cortos (64, 69, 115, 137, 147, 165).

En algunos estudios se estableció que las alteraciones de las células T como una relación T cooperador / T supresor invertida-

y cuentas bajas de linfocitos T cooperadores estaban relacionadas con el número de parejas sexuales (más de 1 por mes) (58) y en áreas consideradas de bajo riesgo como Dinamarca, correlacionaron con los viajes a áreas endémicas y con los contactos homosexuales en ellas (23, 67, 119).

Dentro de los cofactores que pudieran causar la inmunosupresión del huésped, facilitando la infección con el agente causal, se hace énfasis en las propiedades inmunosupresoras del semen (117, 133, 137, 147).

En los hombres homosexuales pasivos, el esperma puede alcanzar el torrente sanguíneo vía lesiones de la mucosa intestinal durante el intercambio anal, quizá también favorecido por la vasodilatación inducida por los nitritos, conduciendo a la inmunosupresión o bien, actuando como un acarreador de virus (32, 142).

— Adictos a drogas de administración intravenosa

Se han efectuado pocos estudios epidemiológicos en estos pacientes, no obstante, el factor de riesgo que se menciona para este grupo es la transmisión del HTLV-III en sangre que contamina agujas y jeringas compartidas o reusadas por ellos (32, 76, 142, 178).

Haitianos

La inclusión de los haitianos como grupo de riesgo no es universal y la Organización Panamericana de la Salud no los ha considerado así; puesto que no hay datos que muestren una predisposición genética o una inmunidad alterada en sujetos asintomáticos estrictamente heterosexuales, aunque existen en esta población algunos de los cofactores ya mencionados que facilitan la adquisición de la infección con HTLV - III (5, 32, 48, 127, 175).

Los factores de riesgo potenciales identificados en 17% de hombres y 22% de mujeres comprenden actividad homosexual y bisexual, transfusiones y aplicación de inyecciones con agujas ya usadas (76, 130). La práctica del tatuaje podría constituir una fuente de adquisición del virus, aunque no hay evidencia de ello (76). La promiscuidad heterosexual y el contacto sexual con prostitutas representan otros factores de riesgo en esta población, Este último podría también explicar algunos de los casos clasificados como sin riesgo conocido (49, 76, 99, 189).

Hemofílicos y receptores de sangre o sus productos

A pesar de que menos del 1% de individuos con SIDA son hemofílicos, constituyen uno de los grupos de mayor riesgo porque cerca de 1/1,000 hemofílicos tipo A han adquirido la enfermedad. El factor de riesgo presumido para este grupo es la exposición a productos de sangre de numerosos sujetos, puesto que la terapia requiere de la transfusión de hasta 40,000 unidades de concentrado liofilizado de factor VIII por año (17, 32). Cada lote de concentrado antihemofílico requiere la sangre de 2,000 a 5,000 donadores (17, 32, 157). El virus se ha recuperado de tales concentrados implicando la transmisión del agente infeccioso a través de la sangre y sus productos (49, 175).

La descripción de personas sin otros factores de riesgo en quienes desarrolló SIDA después de transfusión, indica que otros componentes diferentes del concentrado del factor VIII pueden transmitir al agente etiológico (13, 26, 51, 65, 122, 153).

En los casos de SIDA asociados a transfusión, el tiempo entre ésta y las primeras manifestaciones de enfermedad varía entre 10 y 43 meses, pudiendo aislarse el virus tanto del donador como del receptor (36, 51, 158).

Otros grupos

La aparición del síndrome en niños sugiere la posibilidad de

transmisión transplacental, perinatal o postnatal (102, 145, 148, 156, 158, 161). La alta incidencia de hepatoesplenomegalia y peso bajo al nacimiento, aumentó la posibilidad de una transmisión vertical de madre a hijo (transplacentalmente) (158), apoyada además por la identificación de antígenos específicos de HTLV-III en secciones congeladas de timo obtenidas en la autopsia de un niño, quien nació por cesárea y no tuvo contacto con su madre después de la gestación (102).

En ausencia de ruptura de la barrera materno-fetal que facilite la transferencia de una cantidad apreciable de leucocitos maternos dentro de la circulación fetal, o bien, en ausencia de exposición a secreciones cervicales (cesárea), la transmisión perinatal es improbable. La transmisión postnatal podría ocurrir a través de la lactancia (145). Todo lo anterior enfatiza la importancia de un estado de portador en el mantenimiento del ciclo infeccioso. (155, 157)

El período de incubación en un niño recién nacido que recibió un producto sanguíneo contaminado, fue ligeramente más corto que el observado en hemofílicos, probablemente debido a la inmadurez inmunológica del neonato, misma que lo hace más susceptible a un número de agentes infecciosos acarreados por la madre y que sería coadyuvante en la infección con HTLV-III (161).

En suma, el síndrome en niños representa una nueva entidad que difiere de cualquier inmunodeficiencia genética o infección con

génita reportadas previamente (148). La mayoría de los casos se encuentran en áreas geográficas en las cuales el SIDA en adultos alcanza proporciones endémicas; a excepción de los casos asociados a transfusión, la mayor parte de las madres de estos niños pertenecen a grupos de alto riesgo (haitianas, drogadictas o promiscuas) y tienen por sí mismas una inmunodeficiencia (22, 145, 148, 156, 158).

1.3 Agente etiológico

Antes de identificar al agente etiológico, los datos epidemiológicos ya indicaban claramente que el SIDA era una enfermedad infecciosa, transmisible por vía sexual o por transfusión sanguínea y causada por un virus (30, 33, 49, 56, 141, 150, 191).

Essex y Gallo pensaron que podría tratarse de un virus perteneciente al grupo de los retrovirus, ya que algunos de ellos inducen inmunosupresión en animales (virus de la leucemia felina). La tecnología desarrollada para aislar al retrovirus designado como HTLV-I permitió identificar, propagar y caracterizar molecularmente un nuevo retrovirus humano unido causalmente al SIDA (56, 192). En 1983, Montagnier en Francia, aisló de un paciente con linfadenopatía un virus al que denominó virus asociado a linfadenopatía (LAV); Leuy en Estados Unidos, aisló un virus en un paciente con SIDA y lo designó como virus asociado a inmunodeficiencia (ARV) y Gallo en 1984 también logró aislar el virus y lo designó como virus humano T-linfotrópico tipo III (HTLV-III). Hoy, es mayoritario el consenso en cuanto a que estos 3 nombres designan al mismo virus, prototipo de un nuevo grupo de retrovi-

rus humanos (27, 49, 56, 100, 108, 103, 113, 123, 192). Por ello, en mayo de 1986, el Comité Ejecutivo del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus apoyó el nombre de "virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)", propuesto recientemente como el apropiado para los retrovirus implicados como causa del síndrome y aislados de estos pacientes. (20).

En este trabajo se mencionará al virus según lo haga cada autor. Las razones más fuertes para concluir que el virus está asociado etiológicamente al SIDA y al espectro clínico del síndrome son:

- La presencia del virus aislado de sangre periférica, en 30 a 48% de los pacientes con SIDA y en 85.7% de los enfermos con el complejo relacionado al SIDA. (49, 154, 177).

- Su casi absoluta asociación con el síndrome y su efecto biológico in vitro sobre las células inmunes (49, 154, 177).

- El alto grado de correlación entre la evidencia de exposición previa al virus y el desarrollo de enfermedad que incluye la presencia de anticuerpos contra proteínas virales en el suero de más del 90% de los sujetos con ARC y SIDA y en 50% de las personas en riesgo alto para el síndrome (49, 154, 177).

- Además, los estudios específicos de donadores y receptores de transfusión que adquirieron el síndrome, muestran seropositividad para anticuerpos contra HTLV-III, evidencia convincente del papel causal del virus (73).

Se proporcionó un modelo animal directo cuando algunos chimpan

ces se infectaron experimentalmente con el HTLV-III. Estos animales mostraron una respuesta inmune al virus y algunos de ellos desarrollaron agrandamiento de los nódulos linfáticos, en forma análoga al síndrome de linfadenopatía que antecede al SIDA. Así, se cumple indirectamente uno de los postulados de Koch documentando la transmisión del agente etiológico para el desarrollo de la enfermedad(177).

Este nuevo tipo de retrovirus se incluyó con los otros miembros de la familia, virus HTLV-I y HTLV-II, debido a que Gallo observó que es un retrovirus humano que infecta preferentemente linfocitos T cooperadores (recientemente se indicó que además de ser linfotrópico es neurotrópico), tiene el mismo tamaño y número de proteínas estructurales; tiene una transcriptasa reversa de alto peso molecular dependiente de Mg^{2+} y alguna reactividad antigénica cruzada e hibridización de ácidos nucleicos con miembros de la familia HTLV (49, 141, 177).

Montagnier propone la clasificación del retrovirus en la familia Retroviridae pero dentro de la subfamilia Lentivirinae (virus no oncogénicos, patogénicos) a diferencia del HTLV-I y II pertenece a la subfamilia Oncovirinae (virus oncogénicos), basándose en la estructura del genoma, en la morfología y el efecto citopático del virus (123).

En lo que se refiere a la estructura genética del virus, como en todos los retrovirus, el genoma consiste de 3 genes fundamenta -

les: el gen gag (antígeno de grupo) que codifica para la síntesis de proteínas estructurales; el gen pol (polimerasa) que codifica para la síntesis de transcriptasa reversa y el gen env (envoltura) que lo hace para la síntesis de glicoproteínas de la envoltura. Al extremo del gen pol se localiza un pequeño gen determinante de la síntesis de la proteasa que escinde las proteínas del gen gag. Estos genes están flanqueados de ambos lados por secuencias repetidas (LTR, long terminal repeat), características de los retrovirus, que comprenden funciones reguladoras de la expresión de los genes virales y de integración en los genes celulares más que de la síntesis de proteínas. Además, consta de 2 genes suplementarios, hasta el momento desconocidos en los demás retrovirus, el gen q entre los genes pol y env y el gen f entre el gen env y la secuencia LTR derecha, que pueden regir la codificación de dos proteínas (PM 20,000-23,000) con cierto papel en la replicación, en la expresión del genoma viral o en los efectos patógenos del virus (49, 177, 192).

La estructura morfológica es como la de cualquier retrovirus, con un diámetro de 100 a 120 nm. (55, 56), en el interior de una envoltura proteica se encuentra el núcleo que es una formación densa que contiene el material genético constituido por ARN, cuyas unidades se unen a las proteínas gag estructurales (PM 18,000, 25,000, 13,000) sintetizadas en las células infectadas en forma de un precursor (PM 55,000) escindido por una proteasa.

En la envoltura, el LAV tiene una proteína externa (PM 110,000-120,000) cuyo precursor glicosilado (PM 150,000) se procesa en un segundo precursor (PM 135,000) y finalmente en una glicoproteína (PM 110,000) y una proteína de transmembrana (PM 40,000--43,000) (123, 177, 192).

El análisis molecular del virus HTLV-III aislado de diferentes pacientes con SIDA y ARC ha mostrado que el genoma del mismo difiere sustancialmente de una persona a otra, existiendo varias regiones de divergencia localizadas en la parte del genoma que codifica para la envoltura viral (las diferencias incluyen delección, mutaciones puntuales, inserciones y sitios de glicosilación añadidos o suprimidos), lo que aumenta la posibilidad de que haya diferencias biológicamente importantes en los antígenos de la envoltura, lo que a su vez podría complicar el desarrollo de vacunas efectivas contra todas las cadenas y surge la pregunta de si esta diversidad está relacionada con el espectro clínico del padecimiento (49, 56, 123).

1.4 Modelos animales.

La aparición de una enfermedad similar al SIDA en varias colonias de macacos y el descubrimiento de un virus que causa inmunodepresión en gatos, abrió una puerta importante para el estudio del síndrome en estos modelos naturales de enfermedad en el animal (64).

Uno de los modelos más relevantes para el SIDA es la infección-

con el virus de la leucemia felina. Este retrovirus linfocito - trópico, por lo general, más que a una leucemia da origen a una inmunosupresión profunda con linfopenia e infecciones oportunistas, atrofia tímica y calcificación de los corpúsculos de Hassall. Los linfocitos de gatos infectados muestran deficiencias funcionales in vitro. Se han asociado algunas neoplasias con el virus de la leucemia felina incluyendo fibrosarcomas y linfosarcomas (103, 128, 146, 157).

Una forma de inmunodeficiencia transmisible inducida por un retrovirus, la cual se ha llamado "SIDA simio", se presentó recientemente en algunas poblaciones de monos macacos. Aparentemente similar al SIDA humano, proporciona otro modelo para el estudio del mismo ya que muestra características clínicas paralelas a éste, como linfadenopatía, fiebre, diarrea, pérdida de peso, infecciones con microorganismos patógenos y oportunistas. No se han reportado linfomas en monos pero un caso de fibrosarcoma cutáneo multifocal, antes no observado en la colonia puede equipararse con el sarcoma de Kaposi (80, 103, 121, 128, 157).

1.5 Epidemiología.

Después de la aparición del SIDA en Estados Unidos, en cinco años, cerca de 40 países han reportado casos de este padecimiento (21, 37). Aunque los primeros reportes datan de 1981, parece que hubo en este país, 2 ó 3 casos en 1978 y 7 u 8 en 1979 (9, 33, 137). Por otra parte, es claro que en Haití la enfermedad surgió casi al mismo tiempo que en Estados Unidos (1979) (137). Estudios sero -

epidemiológicos retrospectivos indican que en Africa Ecuatorial- (Zaire y República Central Africana) un 5-10% de la población era ya seropositiva al virus en 1977; en Uganda, Saxinger encontró un alto grado de seropositividad en sueros recolectados en 1970 (23).

La mayor proporción de casos se concentra en Estados Unidos (85%) hasta agosto de 1985 eran 12,932 los reportados al CDC y se predijo que 12,500 casos nuevos, serían diagnosticados para junio de 1986 (37, 38). Para 1991 se proyecta que aproximadamente 270,000 personas tendrán SIDA o habrán muerto de él. (71,116).

En mayo de 1985 la situación mundial excluyendo a los E.U.A. registró: 940 casos en Europa, 778 en América, 95 en Australia y en el Continente Africano, 20 países reportaron casos de SIDA. (21.38)

Hasta Junio de 1986 la O.M.S. tenía registrados 31,646 casos de este padecimiento (88).

Por grupos específicos de población se ha observado que los homosexuales y bisexuales muestran el mayor grado de incidencia, tanto en Europa como en los E.U.A. según se aprecia en la tabla No.1 (4,9,38,49,137).

T A B L A No. 1

GRUPOS DE POBLACION	Estados Unidos (1985 (9,932 casos)	Europa (1984) (762 casos)
- Hombres homosexuales y bisexuales.	72%	70%
- Adictos a drogas de administración intravenosa (hombres heterosexuales o mujeres).	17%	1.5%
- Receptores de transfusiones sin otro factor de riesgo	1.5%	1.0%
- Hemofílicos	0.7%	3.0%
- Parejas heterosexuales de pacientes con SIDA o personas de grupos de riesgo.	1.0%	-
- Sin factores de riesgo conocidos (haitianos, africanos)	6.4%	21.0%

Por edades la incidencia se distribuye como sigue: más del 90% de los diagnosticados caen en un rango de 20 a 49 años con más del 46% entre los 30 y los 39 años. De acuerdo al grupo de riesgo la edad media es: en homosexuales 35 años, en drogadictos 33, en haitianos 30 y en hemofílicos 47 años (4, 33, 48).

La distribución de acuerdo al sexo es del 93% de los casos en hombres (4). Esta proporción no ha variado significativamente desde el descubrimiento del padecimiento (33); sin embargo, los reportes de Haití y Zaire y los casos en africanos descritos en Europa indican una incidencia de casos femeninos mucho más alta que en Estados Unidos (de los casos africanos 35% son femeninos y en Zaire la incidencia de casos hombre a mujer es de 1.1:1) (49, 138).

Geográficamente, el mayor número de casos se presenta en las grandes ciudades de Estados Unidos (45.8% en Nueva York, 21.5% en California, 7% en Florida y 5.9% en New Jersey, el resto distribuido en los demás estados) y en las capitales europeas (90% en París, 76% en Copenhague y 75% en Londres) (4, 2; 35, 38).

En México no fue sino hasta julio de 1983 cuando se dio a conocer la existencia de 4 casos de SIDA estudiados en el Instituto Nacional de la Nutrición y de 1 caso probable de pre-SIDA en Enfermedades Oncológicas del IMSS. Sin embargo, dado el gran flujo migratorio entre Estados Unidos y México se planteó la posibilidad de que hubiera más casos sin detectar y que sería difícil hacerlo por las deficiencias de atención existentes en el país (12, 167).

Hasta ahora no ha llegado a constituir un problema grave de salud pública a nivel nacional, ya que eran 64 los casos registrados oficialmente hasta agosto de 1985 (164) y para septiembre de 1986, eran 249 casos los reportados a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.

Por entidad federativa este padecimiento se ha presentado con la siguiente -- distribución : 107 casos en el D.F., 28 en Jalisco, 13 en Coahuila, 10 en Baja California, 9 en Chihuahua y 6 en Michoacán, el resto en los otros estados. 92% de estos casos corresponde al grupo de homosexuales y sólo el 2% al de drogadictos (88).

Es probable que en los primeros casos de SIDA en México, la infección se haya -- adquirido por contacto con extranjeros, pero la población homosexual seropositiva se infectó más recientemente con contactos autóctonos (164).

En un estudio realizado por el Instituto Nacional de la Nutrición, para conocer la frecuencia de infección viral en individuos homosexuales residentes en México se encontró que: el 22.4% de los homosexuales asintomáticos, el 87.5% de aquéllos con complejo relacionado al SIDA y el 100% de los enfermos con -- SIDA, presentan anticuerpos contra el virus HTLV-III/LAV, demostrándose que la frecuencia de infección por el virus es de 1 de cada 5 homosexuales mexicanos, comparable con la que existe actualmente en Inglaterra y con la de San Francisco en 1980. Aunque no existen otros estudios de prevalencia en nuestro país -- que confirmen estos datos, es muy probable que el número de casos siga aumentando de acuerdo a la frecuencia de infección observada, por lo que es necesario contar con programas de prevención y control y llevar a cabo estudios para

evaluar diversos grupos de riesgo en diferentes regiones del --
país, así como realizar el muestreo rutinario de anticuerpos con
tra el virus en los bancos de sangre (164).

CAPITULO 2

2. MANIFESTACIONES CLINICAS E INMUNOLOGICAS

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida se ha establecido como una de las enfermedades más devastadoras del sistema inmune humano. Las manifestaciones clínicas variables provienen de un sistema inmunológico dañado críticamente, debido a la infección selectiva de la subpoblación de células T cooperadoras con el retrovirus HTLV-III (49, 189).

El período exacto de incubación se desconoce, pero de acuerdo con los pocos casos que se han observado en los que en la transmisión se precisa al contaminante y el momento de la inoculación, se estima que este dura entre 15 y 20 meses (46, 48, 49, 64, 165, 171).

2.1 Complejo relacionado al SIDA

El síndrome representa un amplio espectro de condiciones, incluyendo anormalidades inmunológicas en individuos asintomáticos, síndrome de linfadenopatía generalizada, complejo relacionado con el SIDA y las manifestaciones más severas, conocidas como SIDA franco; aunque, todos tienen anormalidades inmunológicas características similares (9, 157).

La linfadenopatía generalizada de origen desconocido llamada síndrome de linfadenopatía crónica reactiva se ha descrito en

un gran número de hombres homosexuales y personas de grupos de alto riesgo, que de otra manera estarían sanos, se localiza en 2 o más sitios extrainguinales (generalmente cervical y axilar) - con ausencia de enfermedad asociada a ella; no es dolorosa ni confluyente y tiene, por lo menos 3 meses de duración (9, 12, 48, 59, 64). La aparición de linfadenopatía puede estar precedida por una enfermedad de tipo viral con síntomas de fatiga, mialgia y erupción de la piel. En algunos casos se asocia con fiebre y pérdida de peso (110).

Algunas investigaciones hacen notar la relación existente entre el patrón histológico observado en la biopsia de nódulos linfáticos y el riesgo de desarrollo subsecuente de SIDA. Cada tipo histológico podría representar un estado distinto de desarrollo de la enfermedad y en tal caso tener valor pronóstico (9, 110).

En 93 hombres homosexuales con el síndrome de linfadenopatía crónica se observó que el 69% presentaba como tipo histológico hiperplasia folicular explosiva (grado extremo de hiperplasia - con unión focal de folículos), sólo el 2% desarrolló sarcoma de Kaposi; el 23% mostraba involución folicular (centros germinales hipocelulares con hiperplasia paracortical), el 59% progresó a sarcoma de Kaposi; un 8% reveló en la biopsia un patrón mixto (hiperplasia folicular en algunas zonas, junto con involución folicular e hiperplasia paracortical), del cual el 33% presentó sarcoma de Kaposi o linfomas (9). Debe tenerse cuidado al interpretar estas observaciones, pues un nódulo linfático super

ficial puede no ser representativo de todo el tejido linfóide y también es posible que no todos los nódulos linfáticos exhiban el mismo patrón de evolución simultáneamente (110).

El complejo relacionado con el SIDA presenta un período prodrómico sintomático con duración de 2 a 8 meses, en el que frecuentemente se presentan fiebre de origen desconocido, escalofríos, sudoración nocturna, malestar, fatiga, apatía, diarrea, pérdida de peso e irritación laríngea; la presencia de casos de linfadenopatía y de infecciones oportunistas leves (candidiasis oral, herpes zoster, oncomicosis y tiña) son fuertemente indicativas de una inmunodeficiencia celular (9, 48, 66, 108, 146, 189).

Toda esta sintomatología no tiene una explicación clara, confundiendo con la de otras enfermedades y que en muchos casos pasa desapercibida (172). Se cree que otras manifestaciones menos comunes observadas en personas de grupos de alto riesgo, tales como la púrpura trombocitopénica idiopática, también forman parte de esta etapa (9). Sin embargo, algunos individuos no presentan síntomas constitucionales previos a la aparición del SIDA (12, 66).

2.2 SIDA completamente manifestado

Por lo regular el cuadro clínico manifiesto del SIDA es muy evidente, los síntomas son similares a los que se presentan en la fase prodrómica, pero se añaden infecciones oportunistas severas, sarcoma de Kaposi y otros linfomas malignos. (9, 12).

Una vez que el enfermo llega a este estado, su evolución clínica se hace cada vez más compleja con deterioro rápido y pérdida de peso que puede representar hasta un 20% o 30% del original - (9, 12). En pacientes con SIDA y diarrea, es común encontrar una mala absorción que puede contribuir a la pérdida de peso - (60).

Para huéspedes inmunocomprometidos ninguna de las infecciones oportunistas o enfermedades malignas asociadas con el síndrome es nueva (32). Existen diferencias entre los grupos de riesgo en cuanto a la presentación de las enfermedades asociadas al síndrome; por ejemplo, cerca de la mitad de los homosexuales con el síndrome desarrollan sarcoma de Kaposi, comparado con menos del 10% en personas de otros grupos (12, 32).

2.2.1. Infecciones oportunistas.

Las infecciones oportunistas que experimentan estos pacientes son severas, persistentes y recurrentes, y pueden ser simultáneas (9). Son prevalentes aquellas infecciones cuyo control requiere de la inmunidad celular, mientras que las controladas por anticuerpos no son predominantes en estos sujetos (165). La mayoría de los pacientes que desarrollan infecciones múltiples mueren tanto a causa de la falta de una terapia efectiva contra el patógeno como porque ellos no pueden responder adecuadamente a los agentes antimicrobianos convencionales (64;146).

Las infecciones oportunistas incluyen un amplio espectro de mi-

croorganismos, los más comunes se resumen en el cuadro No. 1 (66, 146, 165).

Protozoarios:

Pneumocystis carinii: La manifestación que se presenta más comúnmente en los pacientes con SIDA es la neumonía causada por Pneumocystis carinii (30, 49, 126). En pacientes con SIDA la pneumocistosis difiere de la neumonitis vista en otros grupos de huéspedes inmunocomprometidos. Aunque la enfermedad puede ser aguda en estos sujetos, es más frecuente que se caracterice por un ataque insidioso y subagudo, con síntomas de tos media o malestar torácico, de 2 a 10 semanas de duración (48, 57, 108).

Inicialmente las radiografías de tórax pueden ser normales (30, 57, 173), teniendo una progresión rápida en 2 a 5 días, mostrando consolidación alveolar bilateral extensa o infiltrados más sutiles asociados con hipoxemia mínima y disnea (48, 57, 107).

La neumonía está asociada comúnmente con otras infecciones que incluyen especies de Candida y Herpesvirus, particularmente Cytomegalovirus (121).

Toxoplasma gondii: Dentro de las complicaciones neurológicas devastadoras que incapacitan a muchos de los pacientes con

C U A D R O No. 1

Microorganismo	Localización común	Manifestaciones clínicas comunes
<u>Protozoarios</u>		
<u>Pneumocystis carinii</u> <u>Toxoplasma gondii</u>	Pulmones SNC, ojos, corazón	Neumonía Encefalitis, coriorrenitis.
<u>Cryptosporidium sp.</u>	Tracto gastrointestinal.	Diarrea.
<u>Hongos</u>		
<u>Candida albicans</u>	Orofaringe, esófago, pulmones, vejiga.	Candiasis oral, esofagitis, neumonía, cistitis.
<u>Cryptococcus neoformans</u>	SNC, pulmones, nódulos linfáticos, médula ósea, sangre, orina	Meningitis, neumonía, diseminación
<u>Histoplasma capsulatum</u>	Nódulos linfáticos médula ósea, pulmones.	Diseminación
<u>Coccidioides immitis</u>	Pulmones, nódulos linfáticos, piel	Diseminación
<u>Bacterias</u>		
<u>Mycobacterium avium intracellulare</u>	Nódulos linfáticos médula ósea, pulmones, piel, sangre, bazo, hígado	Linfadenitis, neumonía, diseminación
<u>Mycobacterium tuberculosis</u>	Igual al anterior	Igual al anterior
<u>Virus</u>		
<u>Cytomegalovirus</u>	Diseminado (pulmones, adrenales, ojos, SNC, hígado, riñones, nódulos linfáticos, tracto intestinal, sangre) predilección por células endoteliales.	Neumonía, coriorrenitis, encefalitis, hepatitis, esofagitis, enteritis, colitis, insuficiencia adrenal
<u>Herpes simplex</u>	Mucocutáneo	Lesiones mucocutáneas ulcerativas
<u>Epstein-Barr</u>	Incierto	Incierto, linfoma de Burkitt

SIDA, se encuentra la encefalitis causada por este protozoario, que junto con el linfoma es la causa más común de lesiones focales en el Sistema Nervioso Central (SNC), pudiendo desarrollar lesiones intracraneales (44, 48, 105, 137). Los síntomas son: fiebre y deterioro del estado mental, ataques, alucinaciones, parestesias, debilidad, coma (66, 146).

Debe efectuarse el diagnóstico específico tanto en la pneumocistosis como en la toxoplasmosis, debido a la variedad de infecciones pulmonares y del SNC que pueden presentar estos pacientes (105, 126).

Cryptosporidium sp: Diarrea recurrente es uno de los problemas encontrados más frecuentemente en los sujetos con SIDA. Algunos pacientes tienen varias evacuaciones acuosas por día, otros presentan volúmenes copiosos de diarrea acuosa que pueden alcanzar hasta 15 litros diarios (48, 108). En estos enfermos el tracto gastrointestinal muestra alteraciones secundarias a las complicaciones infecciosas y neoplásicas de la inmunodeficiencia (146).

Algunas de estas evacuaciones acuosas se deben a Cryptosporidium enteritidis, un protozoario coccidial entérico que ataca la superficie epitelial de los intestinos grueso y delgado. Isospora belli, otro coccidia, también se ha asociado con estas alteraciones intestinales (132).

Cryptosporidium puede ser causa de colecistitis, o bien disemi-

narse al árbol bronquial por vía hematógica o más probablemente por aspiración (52).

Hongos.

Candida albicans: Es uno de los patógenos fúngicos oportunistas más comunes en los enfermos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (43, 64, 120). La aparición de candidiasis oral como síntoma prodromico indica una alta probabilidad de desarrollo subsecuente del síndrome completo; sin embargo, por sí sola no se considera lo suficientemente indicativa para establecer un diagnóstico del mismo. Sólo la candidiasis esofágica cumple con el criterio diagnóstico de SIDA designado por el CDC (94).

Las infecciones diseminadas son raras (108, 146). Se ha reportado en complicaciones gastrointestinales (30) y en infección pulmonar (146); así como en algunas alteraciones del Sistema Nervioso Central (lesiones focales y abscesos cerebrales). (44, 105).

Cryptococcus neoformans. Otra complicación infecciosa del síndrome es la criptococosis (59, 66), infección fúngica causada por Cryptococcus neoformans que puede producir neumonitis difusa (48, 121), meningitis y encefalitis (9, 44, 108), y algunos casos de diseminación en los que virtualmente cualquier órgano puede estar afectado (9, 66, 97). La meningitis criptocócica es una complicación relativamente común en sujetos con el síndrome, aunque con frecuencia es parte de un proceso diseminado (32, 48)

que incluye pulmones, médula ósea, hígado, nódulos linfáticos y glándulas adrenales, además de cerebro (40, 108).

Histoplasma capsulatum: La histoplasmosis, otra enfermedad que agrava el estado de estos pacientes (30, 64, 137, 172), se ha reportado diseminada (66). En general se manifiesta como una enfermedad pulmonar de tipo gripal autolimitada, que dura de 2 a 3 semanas en huéspedes normales. La inmunosupresión y otras enfermedades crónicas con alteración de la inmunidad celular parecen predisponer a la manifestación de la forma diseminada (85, 94). La enfermedad clínica en los pacientes con SIDA es frecuentemente más severa que en otras personas inmunosuprimidas. Esta forma diseminada no resulta en un síndrome clínico específico, los síntomas predominantes son: fiebre prolongada, malestar, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatomegalia y lesiones cutáneas. Muchos de estos pacientes desarrollan neumonía con infiltrados intersticiales, generalmente junto con pneumocistosis y/o alguna otra infección oportunista asociada con SIDA (85).

Coccidioides immitis: Se observó un caso de coccidioidomicosis diseminada en uno de estos enfermos con SIDA. La lesión característica en pacientes que no presentan el síndrome es granulomatosa con caseificación necrótica y respuesta piógena a las endosporas; sin embargo, por la profunda alteración inmunológica en aquellos pacientes con SIDA no se forman los granulomas (97).

Bacterias

Mycobacterium avium-intracellulare: En pacientes con SIDA es común la infección con esta bacteria (49, 126), que más correctamente es un complejo que incluye dos microorganismos; saprófito ambiental ubicuo que en el pasado raramente se presentaba como causa de infección diseminada en personas con alteraciones inmunológicas o en algunos casos de enfermedad pulmonar (48, 108, 179). En algunos pacientes con SIDA se han identificado otras micobacterias atípicas como M. gordonae y M. Acrofulaceum. (30, 121).

En individuos con el síndrome este microorganismo ha sido responsable de fiebre persistente, sudoración nocturna, pérdida de peso; linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, neumonitis, abscesos subcutáneos, ulceraciones gastrointestinales y diarrea (108).

Mycobacterium tuberculosis: Bacilo patógeno no oportunista que se ha implicado como causa de neumonía (44, 54, 146), complicaciones del SNC (43) y lesiones hepáticas (54) en pacientes con SIDA. La tuberculosis, por lo general, precede a las infecciones oportunistas y al diagnóstico del síndrome por 1 a 17 meses; siendo un microorganismo más virulento, es de esperarse que cause enfermedad en etapas tempranas de inmunosupresión, en personas que tengan o estén desarrollando SIDA (139). Los pacientes manifiestan tuberculosis pulmonar o tuberculosis diseminada (lesiones pulmonares y extrapulmonares en 2 o más sitios) (66).

En investigaciones efectuadas en haitianos residentes en Florida, la prevalencia de tuberculosis (prueba de tuberculina positiva) resultó de 78.5% y 91.2%, proporción mucho más alta que la encontrada en personas nacidas en Estados Unidos; Esto hace pensar que, probablemente la mayor proporción de esta enfermedad en pacientes haitianos con SIDA (60%) es un reflejo de esa prevalencia alta en la población haitiana general (2.7%) (32, 130, 139, 175).

Virus

Cytomegalovirus: En individuos con el síndrome parece existir una prevalencia extremadamente alta de infección con este virus (126). Es miembro de los Herpesvirus, ampliamente disperso, capaz de persistencia y latencia con reactivación (50, 121). La seropositividad es, por consiguiente, común entre la población general; se han reportado títulos elevados de anticuerpos en 93.5 y 86.9% de los homosexuales (127).

En los casos de SIDA la infección se manifiesta con fiebre, leucopenia, púrpura trombocitopénica, erupciones maculopapulares, neumonitis intersticial, coriorretinitis, encefalitis y lesiones ulcerativas gastrointestinales (48, 108), la extensión de la infección comúnmente no se aprecia sino hasta que se efectúa la autopsia (107). Casi un 30% de las víctimas de SIDA con síntomas neurológicos desarrollaron encefalopatía aguda manifestada como demencia progresiva (44, 66, 105, 146).

En algunas investigaciones se revela a la infección diseminada con involucración pulmonar y/o adrenal, como contribuyente principal en la mortalidad de estos sujetos (107, 108). En algunos pacientes con neumonía el CMV es el único patógeno encontrado, pero a veces coexiste con P. carinii u otros agentes infecciosos (125). Las lesiones pulmonares presentan un rango de neumonitis intersticial que va de focal a difusa. En las glándulas adrenales las lesiones hemorrágicas necrosantes implican típicamente la médula y en algunos casos las glándulas aparecen infartadas, por lo que deben buscarse signos de insuficiencia adrenal en estos pacientes (107, 108, 146, 169).

Herpes simplex: En los pacientes con SIDA se han manifestado infecciones con este virus con cierta frecuencia (49, 121). Tanto las infecciones primarias como las recurrentes representan un problema en ellos. Las lesiones aparecen en forma vesicular, sobre bases eritematosas en área oral, genital y perineal; las recurrencias se presentan comúnmente como ulceraciones perirectales y genitales extensas, que pueden también involucrar mucosa esofágica y traqueobronquial (42, 48, 59, 108, 120, 163). En adultos jóvenes pertenecientes a grupos de alto riesgo se ha observado Herpes zoster oftálmico (151).

Virus Epstein-Barr: Se ha implicado en linfomas primarios de cerebro y en el desarrollo de neoplasias de las células B en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo receptores de trasplantes-

y pacientes con SIDA (106, 121). Existen varios reportes de amplia seropositividad para CMV y EBV en las poblaciones con el síndrome y en aquellas personas en riesgo de contraerlo (9, 121 146). El significado de estos hallazgos no es claro debido a que esta seropositividad alta se encuentra en ciertas poblaciones normales. Sin embargo, los títulos de anticuerpos contra estos dos virus parecen ser mayores en hombres homosexuales con SIDA que en controles homosexuales sanos, y éstos a su vez más altos, que los de controles no homosexuales. Esto es de gran interés puesto que ambos virus son por sí mismos inmunosupresores (146).

Algunos agentes virales más juegan un papel importante en las complicaciones neurológicas de los individuos con SIDA (92, 186). Una de estas complicaciones es la leucoencefalopatía multifocal progresiva caracterizada por demencia lentamente progresiva, que por lo general llega a ser incapacitante (18, 10, 44, 66, 102, 164). Aunque es una alteración rara, su recurrencia entre los pacientes con SIDA sugiere un riesgo mayor en este grupo (9, 20, 32, 44, 48, 108, 146, 165, 186). Otra infección viral relacionada con el síndrome es la causada por un poxvirus, el molusco contagioso, la progresión de las lesiones en los individuos con SIDA es repentina y en los meses subsiguientes al desarrollo de las primeras pápulas hay un incremento dramático en el número y tamaño de las mismas; antes de que haya recuperación, la enfermedad puede durar varios meses (92, 145, 146).

Otros microorganismos. Los hombres homosexuales pueden presentar un rango de infecciones intestinales debidas a microorganismos entéricos que causan enfermedad sintomática en la población homosexual general. Entre éstos están Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Shigella y Salmonella, Isospora belli, - todas produciendo diarrea y lesiones intestinales (64, 108, - 137). Recientemente se ha encontrado también a Campylobacter jejuni implicado en estos síntomas gastrointestinales en homosexuales (143).

En vías respiratorias, se han encontrado neumonías debidas a bacterias piógenas comunes (cocos Grampositivo), así como a Nocardia asteroides y Legionella sola o coexistente con P. carinii (30, 64, 66, 126).

2.2.2 Complicaciones neoplásicas

El espectro clínico de estos individuos abarca, además de infecciones oportunistas, varias neoplasias raras (9).

Las 3 categorías principales de tumores presentes en el SIDA son: el sarcoma de Kaposi, los linfomas malignos con varios tipos histológicos y el carcinoma de células escamosas en las cavidades anal y oral (9, 48, 146, 165).

El sarcoma de Kaposi (KS) es el tumor maligno más frecuentemente visto en estos pacientes (30). Sin embargo, su comportamien

to es diferente del curso clínico habitual que presenta en pacientes sin SIDA (64). Se le considera como enfermedad diagnóstica inicial de una tercera parte de los enfermos con el síndrome (9, 59, 108).

La incidencia del KS se encuentra incrementada en pacientes con desórdenes inmunológicos que reciben terapia inmunosupresora y en receptores de trasplante renal (3, 30, 149).

Se han identificado 3 formas de sarcoma de Kaposi: la clásica, la endémica y la epidémica (61, 181). La epidémica es vista en pacientes con SIDA. Afecta inicialmente ganglios linfáticos y órganos tales como intestino, hígado y pulmón. Difiere de otras neoplasias en que su patrón de diseminación sugiere un origen multicéntrico más que diseminación metastásica hematogena de un sitio primario único (64, 108). Histológicamente se caracteriza por una proliferación neoplásica de vasos sanguíneos a expensas de células endoteliales y tejido conjuntivo (64, 108, 146, 149). La lesión mucocutánea macular-nodular, violácea y eritematosa, puede aparecer sobre cualquier superficie excepto palmas y plantas (109).

La alta frecuencia del alelo HLA-DR5 en una serie de pacientes con KS asociado a SIDA, implica que el fenómeno gene-respuesta inmune puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (48, 61, 149). El mecanismo de asociación del KS con este alelo no está

definido, pero datos preliminares sugieren que éste está asociado no sólo con el KS sino también con el complejo relacionado al SIDA y podría operar en el nivel de inducción del síndrome (162).

Se sabe que las muertes relacionadas con el tumor, comprenden sólo cerca del 25% del total de enfermos con SIDA (160).

Como otra complicación neoplásica observada con una frecuencia incrementada en los pacientes con SIDA se presentan los linfomas. Paralelamente a los sujetos con inmunodeficiencias congénitas y iatrogénicas, los linfomas, con frecuencia desarrollan en sitios extranodales, principalmente en SNC, médula ósea, zonas mucocutánea e intraabdominal (intestino, hígado) (106, 121, 165, 108).

Los linfomas reportados incluyen patrones histológicos agresivos, entre ellos se cuentan el linfoma no-Hodgkin, el tipo Burkitt, el inmunoblástico difuso de células grandes y el linfoblástico, estos 2 últimos generalmente se presentan en cerebro ocasionando múltiples anormalidades de los nervios craneales (44, 104). El linfoma maligno de las células B, aparentemente surge como consecuencia de la proliferación policlonal de un conjunto de linfocitos B. Los estudios patológicos de los nódulos linfáticos de pacientes con linfadenopatía generalizada, indican esa proliferación policlonal, la cual en algunos casos progresa al linfoma; progresión también observada en pacientes con trasplante renal (180).

En los pacientes con SIDA las explicaciones posibles de la hiperplasia policlonal de las células B son: existe evidencia, especialmente entre hombres homosexuales, de activación del virus Epstein-Barr, un virus trópico para células B, fuertemente asociado a esta neoplasia (49, 121); además, el agente causal del SIDA, por sí mismo, cuenta en la deficiencia característica de las células T y para la respuesta proliferativa de las células-B inducida por virus (104, 180). La proliferación policlonal inducida por el virus Epstein-Barr, sin respuesta inmune de células T, conduce a la selección de una clona de linfocitos B cuya replicación monoclonal origina un linfoma maligno (104, 165).

La mayoría de los pacientes con SIDA y linfomas no-Hodgkin han muerto. Cerca de la mitad de los hombres con linfadenopatía desarrollan SIDA después del diagnóstico del linfoma. Así, estos linfomas pueden preceder al síndrome y ambas condiciones juntas confieren un diagnóstico pobre (104, 146, 180).

2.3 Anormalidades inmunológicas

Las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes hacen sospechar que se trata de un defecto prominente en la inmunidad celular (12, 67, 142).

A fin de entender más claramente las implicaciones del estado inmune observado en estos sujetos, cabe mencionar que está constituido por dos sistemas separados pero cooperantes, el celular

y el humoral (189). Los principales componentes celulares son - los macrófagos y los linfocitos, de éstos últimos, las 2 clases que existen T y B, tienen distintas funciones. Las células del sistema inmune son interdependientes; por lo tanto, el desarrollo de inmunidad mediada por células (linfocitos T) o de inmunidad humoral (linfocitos B) es regulado por una serie de interacciones esenciales entre macrófagos, células T y células B - (160).

Los linfocitos T son necesarios para diferentes tipos de reacciones, para regular la producción de inmunoglobulinas, mediar la hipersensibilidad tardía y destruir células infectadas por virus. Las diferentes etapas de diferenciación y función de las células T se correlacionan con la expresión de moléculas de superficie específicas; estas moléculas se designan con la letra T seguida de un número, de T1 a T11 y pueden detectarse mediante anticuerpos monoclonales. Después de su diferenciación en la médula tímica, las poblaciones migran hacia la periferia, donde pueden distinguirse por las diferencias en la cantidad de la molécula T4 y T8 que portan. Un 65% de las células T en sangre periférica son T4 positivas y casi un 35% son T8 positivas (168).

La población T4 contiene las células efectoras para la hipersensibilidad tardía, células T que ayudan a que las células B se conviertan en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, células T que ayudan al desarrollo de las células efectoras citotóxicas y células T que pueden inducir la generación de cé-

lulas supresoras activas, Por el contrario, la población T8 incluye células T efectoras citotóxicas y células supresoras activas - que pueden inhibir las reacciones de hipersensibilidad retardada y la producción de inmunoglobulinas (142, 157, 168).

Más importante aún es que recientemente se ha aclarado que las células T4 y T8 reconocen antígenos extraños en el contexto de los diferentes antígenos de histocompatibilidad (funciones de reconocimiento). Así, las células T4 reconocen antígenos en asociación con la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-D) y las células T8 reconocen aquéllos en asociación con la clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) (157).

Las anormalidades reportadas en el SIDA incluyen disfunción del sistema inmune celular y del sistema inmune humoral (9, 18, 48, 49, 67, 162, 189); a pesar de que estas anormalidades son características de estos pacientes, no son por sí mismas diagnósticas del síndrome ya que no son exclusivas, pudiendo aparecer en otros padecimientos.

Las anormalidades de la inmunidad reportadas en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida incluyen:

1. Anormalidades cuantitativas de los linfocitos T

- Número disminuido de linfocitos T cooperadores
- Número alterado variablemente de linfocitos T supresores

2. Anormalidades funcionales de los linfocitos T

- Susceptibilidad del huésped a infecciones oportunistas
- Susceptibilidad del huésped a neoplasias poco frecuentes.
- Respuesta de hipersensibilidad retardada disminuída.
- Respuesta proliferativa disminuída a mitógenos y antígenos en preparaciones mononucleares in vitro.
- Respuesta proliferativa normal a mitógenos en subpoblaciones de linfocitos T4 y T8 purificadas con respuesta anormal a antígenos específicos.
- Capacidad disminuída para proporcionar ayuda a los linfocitos B para la producción de inmunoglobulinas.
- Producción de linfocinas disminuída, especialmente en respuesta a estimulación antigénica específica.

3. Anormalidades funcionales de las células asesinas naturales.

4. Anormalidades funcionales de los linfocitos B

- Niveles de inmunoglobulinas séricas elevadas.
- Complejos inmunes circulantes.
- Incapacidad para ~~inducir~~ una respuesta serológica después de inmunización de nove o de infección nueva.
- Proliferación espontánea elevada.
- Número elevado de células formadoras de placas en sangre periferica.
- Respuesta anormal a señales de activación, proliferación y/o diferenciación de células B inducidas por mitógenos dependientes de células T (mitógeno de la fitolaca) o independientes

dientes de éstas (S. aureus Cowan I), in vitro.

- Respuesta severamente disminuida a antígenos de novo.

5. Anormalidades funcionales de los monocitos/macrófagos

- Quimiotaxis disminuida.

- Falta de respuesta a inductores de la producción de interleucina-1

- Secreción de interleucina-1 incrementada espontáneamente

6. Anormalidades serológicas

- Factores supresores en suero

- Posibles anticuerpos antilinfocitos

- Alfa-interferón ácido lábil

- Elevaciones en beta-2-microglobulina

- Elevaciones en alfa- γ -timosina

- Niveles disminuidos de timulina en suero

En pacientes con síndrome de linfadenopatía hay una alteración leve a moderada de la inmunidad de la célula T. En enfermos de SIDA el grado de anormalidad es más notable (148, 67, 68, 120, - 137).

En estos últimos la linfopenia con disminución selectiva de los linfocitos T cooperadores se acompaña de una relación entre células T cooperadoras y supresoras baja. Los estudios funcionales de los linfocitos de sangre periférica son anormales, con disminución de la respuesta no específica a la estimulación con-

mitógenos (fitohemaglutinina A, mitógeno de la fitolaca) y de la respuesta específica a la estimulación con antígenos solubles (7, 48, 67, 68, 114, 168).

La actividad de la célula asesina natural y la citotoxicidad específica contra células infectadas con virus están reducidas, sin embargo, esta disminución no es siempre constante (162, 163, 168). Los linfocitos B de estos pacientes se caracterizan por una activación policlonal que origina concentraciones elevadas de todas las clases de inmunoglobulinas y que puede ser responsable de trombocitopenia autoinmune y de los niveles elevados de complejos inmunes circulantes presentes en casi todos los enfermos (48, 101, 134, 157). A pesar de ello, la respuesta a antígenos específicos está disminuida y la producción de anticuerpos después de una inmunización no es adecuada, lo que puede ocasionar problemas en el diagnóstico serológico de las infecciones oportunistas que complican al síndrome (18, 48, 68, 101, 137, 162, 165).

Entre las alteraciones inmunológicas reportadas se incluye la función quimiotáctica y citotóxica defectuosa de los monocitos (18, 49, 137, 158, 168); así, el procesamiento de los parásitos G. lamblia y T. gondii por los monocitos de estos pacientes es anormal (125).

Es interesante que el número de células de Langerhans Ia-positivas (población celular epidérmica capaz de unir y presentar antígenos a las células T sensibilizadas y de participar en la

estimulación alogénica de las mismas) esté reducido en pacientes con el síndrome; su contribución en la patogénesis del SIDA permanece aún incierta (11, 100, 158, 168).

La función de los neutrófilos es normal aunque un estudio menciona la presencia de neutropenia inmune debida a inmunoglobulina adherida a la superficie de los neutrófilos, en homosexuales que presentan anticuerpos anti-HTLV-III (124).

Los pacientes tienen otros marcadores serológicos de la función inmune alterada, la producción de linfocinas puede ser anormal, con disminución de la formación de interleucina-2 por células T (162), incremento de un interferón alfa ácido lábil, de beta-2 microglobulina y de alfa-1-timosina (14, 30, 49, 53, 54, 70, 72, 96, 137, 183, 184, 188).

2.4 Posibilidades terapéuticas.

La terapia en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida debe enfocarse no sólo al tratamiento de las complicaciones infecciosas y neoplásicas del mismo, sino también a la reconstitución inmune y al tratamiento de la infección con el HTLV-III (83, 137).

Se han desarrollado varias estrategias en un intento para corregir el estado de inmunodeficiencia que es típico del síndrome -

(30, 48, 49, 137, 142, 165). Muchos de los intentos iniciales - de reconstitución inmune se centraron en los alcances logrados - en otros estados de inmunodeficiencia. El reemplazamiento to - tal de células por medio de transfusiones de linfocitos y transplante de médula ósea proporcionó una elevación mínima en el número de células T cooperadoras y un desarrollo sustancial de la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada y sólo tuvo un beneficio transitorio. Esto es una evidencia de que el agente - causal persiste, pudiendo esta terapia tener valor en el con - texto de un tratamiento antirretrovirus previo efectivo (149).

Como el restablecimiento del sistema inmune en base a un incre - mento de linfocitos T cooperadores no se ha conseguido aún, se - debe considerar que los linfocitos T elaboran moléculas que ini - cian y amplifican la respuesta inmune (158). De los agentes in - munoterapéuticos potenciales, el interferón es uno de los más - prometedores por las propiedades antivirales, antiproliferati - vas y de inmunomodulación que posee (142). Se ha utilizado para prevenir la infección viral de los leucocitos y restituir así - la inmunocompetencia (48). El éxito del tratamiento con alfa - interferón no es uniforme en el restablecimiento de la función - inmune, su efecto antitumoral en sujetos con SIDA se restringe - ampliamente a aquéllos en quienes la inmunidad está mejor pre - servada (cuentas de linfocitos más altas) (49, 137).

El interferón gamma, cuya producción es deficiente en enfermos con el síndrome (157), tiene propiedades antivirales e inmunomoduladoras. Es capaz de aumentar la actividad inmunológica de las células de personas normales y de pacientes con SIDA. Ayuda mejorando la citotoxicidad de los monocitos y macrófagos en contra de parásitos intracelulares; aunque a la fecha, no ha mostrado eficacia clínica en estos pacientes (48, 49, 125).

Otra posibilidad de terapia es la interleucina-2, que in vitro, restablece la citotoxicidad de las células asesinas naturales y de las células T contra células infectadas con CMV; tiene además un papel en la proliferación y diferenciación de los linfocitos-T y estimula la producción de interferón gamma. Son necesarios más estudios para establecer la eficacia clínica del producto natural y recombinante usado para tratamiento del SIDA desde 1983- (48, 49, 137, 165).

Las hormonas tímicas también se han empleado para la reconstrucción inmune de estos enfermos. Las alteraciones del timo observadas en estos pacientes proporcionan una base teórica para el tratamiento con dichas hormonas que intervienen en la regulación de las células T cooperadoras y en la actividad de las células T supresoras (30, 72). El empleo de timosina ha tenido poco éxito (142). El trasplante tímico que en un momento pudo parecer lógico, ha sido desilusionante en el logro de un beneficio clínico en el síndrome completo (137).

Al igual que este último, la utilización del factor de transferencia ha resultado ineficaz en el tratamiento de la inmunodeficiencia en estos pacientes (137, 142).

Se ha planteado el uso de algunos agentes orales como ayuda y prevención. La isoprinosina incrementa la respuesta proliferativa de los linfocitos humanos normales a PHA, ConA, PWM y a aloantígenos. Además, se ha reportado que incrementa la citotoxicidad de los linfocitos frente a células blanco infectadas con virus, de las células T formadoras de rosetas y de la hipersensibilidad retardada (137).

La falta de progreso de tales terapias puede deberse a una falla para corregir el defecto básico o para evitar la reinfección de células inmunocompetentes del huésped o bien, puede ser que el tratamiento se haya administrado tarde (137).

A causa de la persistencia del virus etiológico del SIDA la reconstitución inmune será inefectiva a menos que se desarrollen estrategias efectivas contra éste, el que es susceptible al ataque en varios sitios durante su ciclo replicativo. En investigaciones clínicas algunos agentes han mostrado esta actividad antiviral in vitro, incluyendo al suramin y al heteropolianion-23 (HPA-23) que actúan inhibiendo a la transcriptasa reversa, a la ribavirina que es un inhibidor de la síntesis del ARN mensajero y al alfa-interferón, que se cree inhibe la replicación intrace-

lular del virus induciendo la producción de nuevas enzimas de la célula huésped con propiedades antivirales (83).

Otros agentes que están aún bajo investigación son el fosfonofornato trisódico y la ansamicina, que inhiben la actividad de la transcriptasa reversa (83).

Otro tratamiento propuesto, es que en la etapa inicial del SIDA se empleen anticuerpos monoclonales contra el HTLV-III aislado de estos pacientes. Aquellos pacientes cuyos linfocitos están infectados con el virus pero que no producen anticuerpos contra sus antígenos, podrían recibir anticuerpos monoclonales intravenosamente. Estos anticuerpos monoclonales ya se han desarrollado y están disponibles para propósitos de diagnóstico (165).

En cuanto a la preparación de una vacuna, parece poco probable que alguna forma atenuada del virus pueda proporcionar bastante seguridad para usarse en una vacuna de microorganismos vivos. Con el avance de la biotecnología para producir proteínas microbianas en gran cantidad, es factible que pueda producirse una vacuna subunitaria por la expresión de la proteína de la envoltura viral con métodos de ADN recombinante en sistemas bacterianos y de levaduras. Tales vacunas pueden probar su capacidad para proporcionar inmunidad y prevenir la infección en grupos de alto riesgo (120).

2.5 Prevención y control.

El continuo incremento de casos de SIDA y la falta de una terapia efectiva indican claramente que el síndrome y los problemas médicos relacionados con él permanecerán. Por esto, es esencial elaborar una guía del comportamiento a seguir con estos pacientes y con el material biológico procedente de ellos, para disminuir la posibilidad de diseminación de la infección a otros grupos de población, especialmente los que tienen trato directo con estos pacientes; además, para reducir la transmisión de infecciones oportunistas a las víctimas del SIDA (34, 145).

Como la transmisión de la enfermedad parece tener un patrón epidemiológico similar al de la hepatitis B, las precauciones apropiadas para esta última podrían también considerarse para un mejor control de la infección con HTLV-III (30, 34, 141). El CDC ha recomendado varias precauciones para el personal de hospital, algunas de ellas dirigidas a la reducción de exposición a especímenes provenientes de estos pacientes (145).

Así, los especímenes deben tener una etiqueta que advierta del riesgo, se marcan con "precauciones H/A", un código abreviado para hepatitis/SIDA. Para transportarlas al laboratorio deben colocarse en bolsas o envases impermeables (34, 177).

Las personas en contacto con estos especímenes o con superficies

potencialmente contaminadas por ellos deben usar bata y guantes. En caso de contacto se deben lavar las manos inmediatamente con jabón. Esta misma precaución debe realizarse antes del contacto con enfermos del SIDA o probables enfermos del mismo y antes de dejar su cuarto (177).

Las superficies ambientales contaminadas con sangre u otros fluidos corporales provenientes de estos pacientes deben limpiarse inmediatamente con un desinfectante. Una dilución 1:10 de una solución de hipoclorito de sodio al 5.25% es adecuada para este propósito. El material de cristal debe descontaminarse en esta misma solución durante 15 a 30 minutos antes del lavado de rutina y esterilizarse en autoclave por lo menos 45 minutos (temperatura de 121°C y 20 lb/pulg² de presión), pueden esterilizarse con óxido de etileno o glutaraldehído después de cada uso, esto último también incluye equipos de anestesia, laringoscopios y tubos endotraqueales. Los instrumentos deben lavarse y desinfectarse con etanol al 70% (34, 145, 189).

En aquellos casos en que pueda haber salpicadura de sangre, se creaciones sanguinolentas o fluidos corporales, es aconsejable el uso de lentes protectores o goggles. Esta medida se fundamenta en la exposición a "salpicadura conjuntival" descrita para hepatitis B (34, 177); por lo cual en el laboratorio debe trabajarse cuidadosamente evitando la producción de aerosoles y salpicaduras. La manipulación de líquidos debe hacerse con pipetores -

automáticos. El agua y los especímenes deben descontaminarse antes de entrar al sistema de drenaje general (145).

Las agujas y jeringas deben colocarse en envases de paredes rígidas resistentes a las punturas. Después de su uso no deben reutilizarse, de ser posible debe usarse equipo desechable y luego transportarse en bolsas especiales marcadas como "desechos infecciosos". La ropa de cama y los fómites contaminados también se consideran de esta manera y deben tratarse como tal (34, 177).

Debido a la observación de casos asociados a transfusión, se recomienda que los donadores potenciales que tienen un factor de riesgo para el SIDA se abstengan de donar sangre y que ésta siempre se examine para detectar anticuerpos anti-HTLV-III. Esta precaución en donadores de sangre debe también considerarse para los donadores de semen (13, 62, 63, 98, 121, 128, 190).

Para el control de la enfermedad se sugiere que los homosexuales seleccionen sus parejas sexuales de un pequeño grupo de personas bien conocidas y que estén de acuerdo para limitar sus contactos sexuales al grupo. La higiene en la actividad sexual incluída evitar cualquier combinación de sexo oral y anal. Se recomiendan las revisiones médicas periódicas (3).

Los drogadictos deben evitar el uso de agujas compartidas y emplear agujas y jeringas estériles. Debe proporcionarse asesora

miento a los casos nuevos y a sus parejas para el control entre heterosexuales. Es necesaria la distribución de folletos informativos entre los grupos de riesgo y personas con actividad sexual potencial (3, 30, 111).

Los concentrados de factor VIII se están tratando con calor para inactivar al virus y disminuir el riesgo de esta forma de transmisión (13).

Por último, en los casos pediátricos de SIDA es preciso no aplicar vacunas virales vivas por el riesgo inminente (15).

CAPITULO 3

3. DIAGNOSTICO

Inicialmente el diagnóstico del SIDA se establecía en base a la sospecha clínica en huéspedes susceptibles que cursaban con el cuadro clínico y a través de las alteraciones inmunológicas ya descritas (49, 64).

En la actualidad el uso combinado de los datos epidemiológicos y la evaluación clínica, los estudios inmunológicos, el aislamiento viral y la detección de anticuerpos contra el virus causante del síndrome, puede establecer un diagnóstico de SIDA (6, 45, 136, 158).

Para la estimación inicial de los casos los factores epidemiológicos que sirven como indicadores específicos incluyen homosexualidad, administración intravenosa de drogas, origen haitiano; para los casos pediátricos madre drogadicta, prostituta o bien pareja heterosexual de esposo bisexual; historia de transfusión dentro de los 5 años precedentes e infusión con factor VIII (6, 158). Por lo tanto, deben efectuarse investigaciones detalladas dirigidas hacia la identificación de alguno de los factores de riesgo (48, 49, 108, 158).

Una vez considerado esto, la evaluación clínica comprenderá los criterios generales establecidos por el CDC con objeto de reconocer a dicha enfermedad, incluyendo: la inmunodepresión sin

causa aparente, la presencia de neoplasia y/o una o más infecciones no frecuentes de microorganismos oportunistas (64). El término SIDA comprende entonces enfermedades que predicen un defecto en la función inmune celular como el sarcoma de Kaposi y los linfomas primarios del SNC e infecciones oportunistas como meningitis, encefalitis y neumonitis debidas a Pneumocystis, Toxoplasma, Cytomegalovirus y Cryptococcus; esofagitis debida a Herpes simplex, Candida y Cytomegalovirus; leucoencefalopatía multifocal progresiva; Herpes simplex mucocutáneo crónico; enterocolitis crónica por Cryptosporidium; coccidioidomicosis diseminada y de SNC, histoplasmosis y micobacteriosis atípicas (108).

Desde un punto de vista epidemiológico es importante aclarar -- las definiciones de las condiciones clínicas y subclínicas que conforman el espectro de la infección viral, ayudando además a la certeza del diagnóstico (158).

En el diagnóstico de los casos pediátricos la historia epidemiológica es trascendental para excluir desórdenes congénitos de la función inmune. La dificultad de la evaluación clínica aumenta a causa de que los recién nacidos son inmunológicamente inmaduros y pueden presentar infecciones oportunistas (148, 156, - 158). Las enfermedades que se toman como indicativas del síndrome son las mismas que se toman en cuenta para definir los casos en adultos, con la exclusión de enfermedades congénitas (por ejemplo: toxoplasmosis o Herpes simplex en el primer mes después del nacimiento e infección con CMV en los primeros meses -

de vida (6, 156).

Las condiciones específicas que deben excluirse en los casos pe
diátricos son:

1) Enfermedades de inmunodeficiencia primaria, incluyendo inmu-
nodeficiencia combinada severa, síndrome de DiGeorge, síndrome
de Wiscott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, enfermedad de injer-
to contra huésped, neutropenia y anormalidad de la función de -
neutrófilos, agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia con Igm
elevada. El síndrome de Nezelof, que es una inmunodeficiencia-
genética con deficiencia de nucleósido fosforilasa o adenosina-
deaminasa, semejante al SIDA, puede ser difícil de distinguir -
de éste (148, 168).

2) Inmunodeficiencias secundarias con terapia inmunosupresiva, -
malignidad linforreticular o desnutrición (16, 148, 158).

Cuatro características son suficientes para establecer un diag-
nóstico de SIDA pediátrico: un factor de riesgo asociado con -
SIDA, hipergammaglobulinemia policlonal, inmunodeficiencia de -
las células T, presencia de anticuerpos contra el retrovirus de
SIDA o el aislamiento del mismo. Las características clínicas -
de inmunodeficiencia no son un prerrequisito necesario, puesto-
que en los niños muchas de las manifestaciones clínicas ocurren
en una etapa final del padecimiento y el diagnóstico de ciertas
infecciones oportunistas es difícil de establecer en ellos, re-
quiriendo técnicas de diagnóstico agresivas (6).

El diagnóstico en base a las manifestaciones clínicas se considera incompleto porque no toma en cuenta el diagnóstico de laboratorio de la inmunodeficiencia basada en ensayos funcionales de la inmunidad celular y humoral, ni tampoco la identificación del virus (6, 59).

3.1 Diagnóstico inmunológico de competencia inmune:

Para establecer el diagnóstico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida es indispensable comprobar las anormalidades inmunológicas que se sospechan. Aunque no son específicos, ciertos hallazgos de laboratorio permiten el diagnóstico del SIDA; varias han sido las pruebas para evaluar la respuesta inmune celular y humoral (59, 158, 158).

Cuenta y distribución de los linfocitos T.

Una de las características del sistema inmunológico en los pacientes con SIDA, es la profunda linfopenia con cuentas totales de linfocitos frecuentemente menores de $500/\text{mm}^3$ (48), que se acompaña de una reducción del porcentaje de células ($T < 30\%$, normal $> 60\%$), cuantificadas en sangre periférica por sus marcadores específicos de superficie. (formación espontánea de rosetas E con eritrocitos de carnero) (68). Encontrándose linfopenia menor de $1,500/\text{mm}^3$ en aproximadamente el 95% de los enfermos con infecciones oportunistas asociadas al síndrome, pero sólo en 50% de los que presentan sarcoma de Kaposi; lo que correlaciona con

La observación clínica de una incidencia ligeramente más baja - de infecciones oportunistas en estos últimos (67, 68, 120, 162, - 163). Dicha disminución de linfocitos se presenta durante el pe ríodo prodrómico y después de las infecciones oportunistas (66). Esta marcada linfopenia en los casos adultos, no se observa con frecuencia en los niños (cuentas $< 1,500/\text{mm}^3$ sólo en 3 casos). - (158).

Se ha visto que en el 75% de los hombres homosexuales promiscuos asintomáticos la distribución alterada de las células T es causada por un incremento de las células T supresoras (12, 58, 59, 66, 67, 69, 78, 98). Sin embargo, en un estudio hecho en Dinamarca no se encontró correlación entre la relación Tc/Ts baja y la promiscuidad (119).

De los pacientes con síndrome de linfadenopatía generalizada, - aproximadamente 95% muestra una relación Tc/Ts invertida, aunque sólo 7% presenta anergia cutánea (30); mientras que el 85% de los sujetos sanos con anticuerpos anti-HTLV-III tienen números normales de células Tc (7). No obstante, el grado de anormalidad en la distribución de las subpoblaciones de las células T no parece ser útil para predecir enfermedad neoplásica o infección oportunista, dada la variabilidad de los valores observados; casi la mitad de los enfermos con SIDA que padecen infecciones oportunistas tienen únicamente grados modestos de desviación de la relación Tc/Ts (162).

Es posible establecer junto con la disminución de linfocitos en términos absolutos (OKT_3), una disminución de linfocitos T cooperadores (OKT_4), con cifras normales o discretamente elevadas de linfocitos T supresores (OKT_8) (48, 67, 68, 120, 137, 163, 165).

De esto resulta, que si en condiciones normales la relación de células T cooperadoras (T_c) / T supresoras (T_s) es de 1.7 a 1.9 en el SIDA suele ser menor de 0.5 y puede llegar al extremo de 0.01 (18, 64, 163), habiéndose señalado que menor de 1.0 sugiere un marcado daño de la inmunidad celular.

En un 15% de los casos pediátricos es mayor de 1.0 (49, 158, - 160). Es importante señalar que la inversión de esta relación puede estar presente en algunas infecciones, por ejemplo en las causadas por CMV. (30, 137).

Además, aparecen en la circulación células con el marcador T10 que indican una perturbación general en el proceso de maduración de los linfocitos T. (64, 68).

El análisis fenotípico de las subpoblaciones de linfocitos T se lleva a cabo con anticuerpos monoclonales, empleando técnicas de inmunofluorescencia directa después de la separación de los linfocitos (T gradiente de Ficoll-Hypaque). La designación de los anticuerpos monoclonales para identificar antígenos de maduración de los linfocitos T es: Leu 1 que reconoce el mismo antí

geno que los anticuerpos monoclonales OKT₃, antígeno presente en las células T circulantes maduras. Leu 2 reconoce el mismo antígeno de superficie que OKT₈, este antígeno (T8) se presenta en las células T citotóxicas y supresoras; por último, Leu 3 reconoce el mismo antígeno que OKT₄, antígeno T4 que se encuentra en las células T que muestran actividad cooperadora e inductora. (7, 24, 68, 120, 158, 168).

Así, una disminución notable en las células T cooperadoras hacen sospechoso de SIDA al paciente (158).

Los anticuerpos monoclonales no miden la función de los linfocitos T (32) y es evidente una alteración profunda de su función. In vivo, esta alteración puede manifestarse por el desarrollo de infecciones oportunistas o neoplasias, o bien por la incapacidad para montar una respuesta de hipersensibilidad tipo retardada (anergia cutánea) (48, 67, 68, 114, 137, 142, 162, 165), que refleja un grado profundo de disfunción de la inmunidad celular (48) con falla de las células T involucradas en la respuesta de hipersensibilidad tipo retardada, en las células T de memoria o en la cooperación con los macrófagos (137).

- Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada:

Son de gran valor en la evaluación global de la respuesta inmune celular. Estas pruebas se realizan con antígenos cutáneos - comunes administrados intradérmicamente; generalmente producen respuesta en adultos normales, pero frente a los cuales son in capaces de reaccionar los sujetos con SIDA (anergia). Entre - los antígenos empleados están la candidina, tuberculina, toxoi de tetánico, tricofitina y estreptoquinasa-estreptodornasa - (112, 115, 146, 163). En los niños sospechosos de SIDA la - prueba cutánea con candidina es la más útil a causa de que la - mayoría tienen infecciones mucocutáneas crónicas causadas por Candida. (158).

Como ha señalado Siegal, esta función puede estar variablemente intacta en las primeras etapas del padecimiento (48, 162) y su alteración presente tanto en sujetos con SIDA como en individuos pertenecientes a grupos de alto riesgo (30).

Algunos de los pacientes con SIDA y posiblemente otros que se encuentran en período de incubación, no pueden ser sensibilizados con haptenos sensibilizantes cutáneos tales como el 2,4- - dinitroclorobenceno o el 2,4 dinitrofluorobenceno, lo que con firma un estado de anergia cutánea (sensibilidad por contacto a un antígeno nuevo) (162).

Virtualmente todas las mediciones in vitro, de la función de -

los linfocitos realizadas en estos pacientes, están disminuídas (111, 146, 162).

Estimulación de los linfocitos T por mitógenos y antígenos:

La activación linfocitaria es una técnica in vitro comúnmente empleada para evaluar la inmunidad celular en los enfermos con inmunodeficiencia, autoinmunidad y cáncer; mide la capacidad funcional de los linfocitos T o B para proliferar después de la provocación antigénica y es más confiable como prueba de in muno competencia que una cuenta de linfocitos T o B (68, 168).

Ciertas lectinas vegetales, incluyendo fitohemaglutinina (PHA), inducen la proliferación policlonal de los linfocitos T. La respuesta se mide cultivando células mononucleares de sangre periférica en presencia del mitógeno durante un cierto tiempo y añadiendo entonces un marcador radiactivo, timidina tritiada, el cual se incorpora en el ADN sintetizado por las células en división. La cantidad incorporada de dicho marcador se mide en un espectrofotómetro de centelleo para líquidos y se expresa como cuentas por minuto (68, 114, 168).

La fitohemaglutinina es predominantemente mitógeno de las células T, mientras que el mitógeno de la fitolaca estimula principalmente a las células B (168).

En los diferentes grupos clínicos la respuesta a fitohemaglutinina (PHA) tiene aproximadamente la misma distribución que el-

número de células Tc; sin embargo, la respuesta a PPD está disminuida en cada grupo, la mitad de los sujetos asintomáticos tiene una respuesta normal a PPD, una tercera parte de los pacientes con Linfadenopatía tienen respuesta normal y todos aquellos que presentan el complejo relacionado al SIDA o éste, tienen una respuesta anormal a este antígeno específico (7).

Por consiguiente, si se estudian de estos pacientes, no sólo linfocitos no fraccionados sino también células cooperadoras y supresoras purificadas, se explica fácilmente la respuesta disminuida in vitro frente a mitógenos como el de la fitolaca en base a las alteraciones numéricas de las subpoblaciones de los linfocitos, mientras que la respuesta disminuida a antígenos protéicos solubles como el toxoide tetánico y el PPD, resulta no sólo de la alteración cuantitativa, sino también de una alteración funcional de los linfocitos T y B (7, 48, 100). Puesto que estos pacientes responden normalmente a mitógenos cuando se trata de subpoblaciones purificadas, pero presentan un defecto en la respuesta frente a antígenos solubles, se sugiere que la lesión inmunológica es una incapacidad de los linfocitos T para reconocer y ser activados por un estímulo específico, más que una incapacidad para inducir una función efectora después de la activación celular (100). (Tabla No. 2)

La deficiencia funcional en la capacidad de la subpoblación T4 para responder frente a antígenos solubles, concuerda bien-

con los datos recientes que sugieren que la molécula T4 en la superficie celular puede ser el receptor para el virus HTLV-III/LAV. La molécula T4, involucrada en el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, probablemente juega un papel importante en la capacidad de la célula T4 para reconocer la presentación del antígeno, por el monocito/macrófago (49).

En general la reactividad de linfocitos mixtos parece conservarse por más tiempo, mientras que la alteración de la proliferación inducida por el mitógeno de la fitolaca parece ser la que aparece primero. Estos cambios se observan tanto en SIDA como en el complejo relacionado a Este (162).

TABLA No.2

Respuesta proliferativa Tipo célula	Mitógeno de la fitolaca		Toxoide tetánico	
	SIDA	CONTROL	SIDA	CONTROL
No fraccionadas	1400 [±] 800 *	10800 [±] 1900	100	20300 [±] 6400
T4	17800 [±] 2600	19600 [±] 2200	100	16900 [±] 1200
T8	310 [±] 515	4400 [±] 650	100	4300 [±] 600

* Cuentas por millón después de cinco días de cultivo (49).

El que parece ser un indicador más sensible de la disfunción existente en estos pacientes es el mitógeno de la fitolaca y deberá, por lo tanto, incluirse dentro de las pruebas in vitro (158).

En enfermos de SIDA los linfocitos asesinos naturales presentan alteraciones funcionales, su actividad está reducida en casi un 50%, aunque su número, definido por morfología o por detección con anticuerpos monoclonales, parece ser normal o aún estar incrementado (30, 64, 162).

Ensayos de citotoxicidad para células asesinas naturales:

Las células asesinas naturales (NK) son una población discreta de linfocitos, con variaciones morfológicas con respecto a los linfocitos típicos, se llaman también linfocitos granulosos grandes (LGG) por su mayor tamaño y por los gránulos eosinofílicos característicos en su citoplasma. Tienen la capacidad de lisar gran variedad de células blanco (incluso tumorales) y microorganismos, a través de receptores que reconocen estructuras blanco sobre la superficie de ciertas células (168), por lo que se piensa que el defecto en las células NK es la base del desarrollo de tumores oportunistas en estos pacientes (137).

Un estudio de la función de las células asesinas naturales evaluadas por la liberación de Cr^{51} en el ensayo de citotoxicidad, mostró una función reducida y la investigación por inmunofluo-

rescencia indirecta determinó un 83-100% de coexpresión de marcadores HNK1 y Leu4 y un 88% de coexpresión de marcadores HNK7 y Leu2, características asociadas con inmadurez de las células NK (normalmente HNK1, Leu7). La expresión del antígeno Leu2 - por células HNK⁺ contribuye a la inversión de la relación Tc/-Ts, indicando un déficit de células T aún mayor del apreciado inicialmente (98).

Siegel reportó que en pacientes con SIDA, la disminución de actividad de estas células no es siempre constante, tanto en la lisis no específica de células blanco K-562 como en la lisis - específica de células infectadas con virus Herpes simplex I y Cytomegalovirus, proponiendo que la disfunción NK no es un componente inicial de la deficiencia inmune (162, 163, 168).

La función defectuosa de las células citotóxicas no se debe a la disminución del número de células citotóxicas circulantes; es probable que la función inductora de las células T4 - esté alterada, resultando el defecto citotóxico observado, - puesto que las células citotóxicas requieren una señal inductora de la célula T4 para expresar una función óptima (18, 144).

Para evaluar la actividad de estas células se utiliza un ensayo de citotoxicidad midiendo la liberación de un marcador radiactivo, ⁵¹Cr, de las células blanco en presencia de las células efectoras (células asesinas naturales) apropiadas. En el sistema lítico los blancos susceptibles son células autólogas-

infectadas con virus (fibroblastos infectados con CMV o con virus Herpes simplex) (144, 163) o varias líneas celulares transformadas y derivadas de tumores (células K-562) (90).

A pesar de que inicialmente la inmunidad humoral se consideraba intacta en los enfermos con SIDA, los linfocitos B de estos pacientes se caracterizaban por una activación policlonal. - Esta activación serológicamente se muestra con niveles elevados de inmunoglobulinas, predominantemente IgG e IgA (18, 48, - 101, 137, 158).

Además, la ocurrencia de activación policlonal puede ser responsable de trombocitopenia autoinmune y de niveles elevados de complejos inmunes circulantes, reportados en hombres homosexuales y en enfermos con SIDA (101). Otro reflejo de este fenómeno es la existencia de un número aumentado de células B en sangre periférica que secretan inmunoglobulinas espontáneamente (48, 137).

Tradicionalmente la función de los linfocitos B se mide en el laboratorio clínico valorando las concentraciones de inmunoglobulinas o títulos de anticuerpos, ya que son los productos finales de la diferenciación de las células B (168). Los valores de referencia para IgA, IgM e IgG están bien establecidos. La información más valiosa puede obtenerse evaluando la producción de anticuerpos dirigidos contra un antígeno específico al cual se ha expuesto el individuo. En los niños, difteria y té-

tanos son inmunógenos dependientes de las células T que provocan la producción de niveles de anticuerpos cuantificables. - Otros antígenos que pueden usarse con seguridad son los polisacáridos neumocócicos (158).

Para cuantificar las inmunoglobulinas pueden emplearse varias técnicas de inmunodifusión (168).

En la actualidad, se cuenta con otros 2 métodos in vitro para valorar las anomalías funcionales de las células B; la activación de las células B por mitógenos y la síntesis y secreción de inmunoglobulinas (168).

Activación de las células B con mitógenos: las células B pueden estimularse con diversos mitógenos para que proliferen. El mitógeno de la fitolaca funciona con la cooperación de las células T y no es una prueba directa de la célula B. Sin embargo la proteína A del estafilococo (cepa Cowan I) estimula directamente la activación de la célula B. La medición de esta activación es análoga a la estimulación con PHA para las células T. - La respuesta proliferativa a estos mitógenos se mide por la incorporación de timidina tritiada durante la síntesis de ADN. - (101, 168).

Para examinar la capacidad de las células B circulantes en cuanto a la respuesta proliferativa a los mitógenos, se estudiaron células mononucleares no fraccionadas, de sangre perifé

rica de pacientes con SIDA, hombres homosexuales sanos y controles heterosexuales sanos (101).

Las respuestas proliferativas más severamente afectadas fueron las de los mitógenos PWM y SAC. Debido a que el mitógeno de la fitolaca estimula principalmente a las células B pero es dependiente de las células T, la marcada disminución de la respuesta proliferativa podría tratarse meramente de una manifestación de la función disminuida de estas células T; sin embargo, al investigar la respuesta de los linfocitos a un mitógeno SAC, se demostró una profunda incapacidad para responder frente a este debido a un defecto intrínseco de las células B (18, 101, 137, 162).

Biosíntesis de inmunoglobulinas: La activación de las células B con antígenos o mitógenos, origina cantidades pequeñas pero detectables de inmunoglobulinas policlonales. La producción de dichas inmunoglobulinas en el sobrenadante se mide con una prueba de ELISA.

Como alternativa, las células B que producen inmunoglobulinas pueden cuantificarse con la valoración de placa hemolítica invertida. Esta prueba mide la capacidad para secretar anticuerpos espontáneamente y es un indicador de la actividad de los linfocitos B circulantes in vivo. Es una evidencia de la activación policlonal de las células B in vivo en pacientes con SIDA (101). La prueba se realiza recubriendo eritrocitos con inmunoglobulinas antihumanas de carnero o conejo, se mezclan -

con posibles linfocitos productores de inmunoglobulinas y agar -- semisólido y se agrega complemento. La presencia de placas hemolíticas indica que hay células productoras de inmunoglobulinas (168).

La cuantificación de las placas presentes en un ensayo de células formadoras de placas hemolíticas, demostró que los pacientes con SIDA tienen incrementado aproximadamente 10 veces el número de linfocitos B circulantes que secretan espontáneamente inmunoglobulinas; este aumento, con respecto a los controles heterosexuales estudiados, evidencia una activación policlonal in vivo (101, 162). A pesar de ello, estos linfocitos no responden al mitógeno PWM para producir inmunoglobulinas en presencia de linfocitos T normales, esto también indica el defecto intrínseco presente en los linfocitos B (101).

Los hallazgos de activación policlonal de las células B in vivo sugieren una estimulación viral o una transformación de las células B, ya sea por uno de los agentes virales que se presentan en los pacientes con SIDA en ausencia de la influencia regulatoria normal de las células T o bien por el agente viral causante del síndrome, el virus HTLV-III. Por ejemplo, se ha observado una activación policlonal in vivo en infecciones virales principalmente por Herpesvirus y más notablemente por virus Epstein-Barr (48, 101, 165).

En contraste a la hipergammaglobulinemia, los títulos de anticuerpos contra los patógenos que infectan a estos pacientes pa-

recen ser más bajos de lo esperado; por ejemplo: la toxoplasmosis activa en los pacientes con el síndrome se presenta con ausencia de anticuerpos específicos, los anticuerpos IgM no aparecen en la fase de infección con Toxoplasma y Cytomegalovirus. La falta de IgM se ha tomado como sugerencia de un déficit en la producción de anticuerpos, pero puede ser únicamente un reflejo de recurrencia más que de infección primaria (162).

Paradójicamente, la activación policlonal de las células se acompaña de un defecto en la respuesta a antígenos específicos. La hemocianina de la lapa, se utilizó como antígeno proteico primario para evaluar esa respuesta. La inmunización de individuos con SIDA mostró una respuesta defectuosa, notada por la medición de la respuesta serológica primaria in vivo a esta proteína, la cual fue 10% del valor encontrado en los controles heterosexuales sanos evaluados. In vitro, la medición de la producción de anticuerpos y la respuesta proliferativa a la hemocianina estuvieron marcadamente suprimidas en los pacientes con SIDA, comparada con la obtenida en los controles homosexuales y heterosexuales. La consecuencia mayor de una respuesta humoral no efectiva para antígenos de novo es la inseguridad del diagnóstico serológico de infecciones nuevas (18, 48, 101, 137, 162).

Con una combinación de estas pruebas puede establecerse el diagnóstico de deficiencia inmunológica (158). Otras pruebas empleadas en la evaluación de estos pacientes incluyen las de-

terminaciones de beta-2-microglobulina y de alfa-interferón - ácido lábil (47, 54).

La determinación de beta-2-microglobulina es una prueba no específica, puede ser útil en conjunto con otros datos clínicos y de laboratorio en la determinación y en el seguimiento de pacientes en riesgo alto de contraer el síndrome. Los datos sugieren que la cuantificación de beta-2-microglobulina y su correlación con el SIDA en etapas tempranas y finales, deben ser parte del diagnóstico diferencial del síndrome (54, 162, 182, 184).

Publicaciones recientes señalan la presencia de niveles elevados de beta-2-microglobulina en suero de individuos con SIDA y hombres homosexuales asintomáticos, al igual que en el caso del alfa interferón ácido lábil, que es un marcador sensible pero no específico de SIDA (30, 53, 54, 70, 96, 137, 188).

Este polipéptido es un componente de la cadena ligera de los antígenos de HLA clase I. Aunque está presente en todas las celulas nucleadas, lo producen predominantemente los linfocitos (54, 70), y es un constituyente normal de suero y orina (184). Los cambios de la membrana celular son la fuente principal de beta-2-microglobulina sérica (96).

Varios autores han reportado datos acerca de esta elevación de beta-2-microglobulina; Zolla (54) observó que de 17 pacientes con SIDA, 16 tenían niveles superiores a 5.7 mg/L, mientras -

que los controles normales tenían menos de 2.5 mg/L y los homosexuales asintomáticos tenían niveles arriba de 2.5 mg/L. Kreiss (96) encontró niveles elevados en 15 de 27 hemofílicos incluyendo 2 de 4 pacientes con linfadenopatía; Grieco reportó que de 11 sujetos con linfadenopatía, 10 presentaban niveles superiores a los normales.

Es incierto el mecanismo de la síntesis incrementada en pacientes con SIDA, pero puede ser el resultado de la destrucción - aumentada de linfocitos u otras células nucleadas (monocitos), o de la proliferación neoplásica de las células B (70) y puede, de hecho, estar mediada por el alfa-interferón ácido lábil detectado en alta proporción (con marcado y rápido incremento de los antígenos de histocompatibilidad y de su subunidad beta-2 microglobulina) (183).

La cuantificación de beta-2-microglobulina se hace con un radioinmunoensayo competitivo en fase sólida o bien usando un - inmunoanálisis enzimático (ELISA). Los resultados obtenidos indican que un valor de 2.5 mg/L o mayor, clasificarán correctamente a una persona con SIDA, como tal, en un 100%. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la beta-2-microglobulina se encuentra elevada en otros padecimientos (54, 184).

Algunos de los parámetros inmunológicos en los pacientes con SIDA y KS o con linfadenopatía, son similares a los encontrados en enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico

co, muchos de estos pacientes tienen una forma inusual de interferón ácido lábil en su suero (4), 137).

En una investigación realizada en hemofílicos, se demostró la presencia de esta forma de interferón 3 a 10 meses antes de la aparición clínica del síndrome. En hombres sanos la prevalencia de este interferón detectable en suero es muy baja (1 a 3%) reflejando infecciones vírales transitorias (47).

Puesto que los virus son los inductores más potentes de alfa interferón humano, existe la posibilidad de que las enfermedades vírales agudas y crónicas sean las responsables de su presencia en estos pacientes. Estudios preliminares han mostrado que las células tumorales pueden inducir su producción por las células NK, por lo que, en sujetos con KS podrían contribuir a su presencia en suero. O bien, puede tratarse de una respuesta específica al agente viral causante del síndrome (41, 47).

A pesar de que se piensa que el alfa-interferón ácido lábil puede ser un marcador preclínico de SIDA (41), su determinación al igual que la de la beta-2-microglobulina debe realizarse junto con otras pruebas de evaluación de la función inmune para que tenga algún valor en el diagnóstico del síndrome (47).

3.2 Diagnóstico diferencial de SIDA

El aislamiento del retrovirus y la demostración de anticuerpos contra el mismo son componentes esenciales para el diagnóstico de SIDA (6).

El progreso en las técnicas para la producción en masa de HTLV III ha permitido desarrollar métodos para la detección del virus y de la respuesta de anticuerpos a las determinantes antigénicas encontradas en las proteínas del virión (16, 55, 141). Esta respuesta de anticuerpos puede medirse con varias pruebas inmunodiagnósticas que se están usando corrientemente para probar la exposición al HTLV-III en pacientes y donadores de sangre (45).

Dentro de estas pruebas inmunodiagnósticas se cuentan:

- Ensayo Inmunoenzimático (ELISA)

Esta técnica permite la detección de anticuerpos fijados sobre un antígeno, mediante una reacción enzimática que da lugar a una coloración medible (74). El ensayo de ELISA desarrollado para HTLV-I sirvió de base para el del HTLV-III (35), se realiza esencialmente como lo describieron Saxinger y Gallo (150).

La prueba de HTLV-III-ELISA emplea como antígeno, virus concentrados purificados e inactivados con detergente y alta concentración de sales. Aunque algunos estudios revelan que péptidos pequeños hechos con tecnología de ADN recombinante, posiblemen

te puedan sustituir las muestras de virus (45).

A grandes rasgos, el ensayo se realiza en una placa de microtitulación recubierta con el lisado de HTLV-III purificado en gradientes de sacarosa, dejando reaccionar el suero de prueba durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se incuban con anti-IgG humana de carnero marcada con peroxidasa y se revela con el sistema ortofenilendiamina-peróxido de hidrógeno. El color producido se mide en espectrofotómetro. Las lecturas de absorbencia se clasifican en: más de 2 veces el promedio de los controles negativos, 1 punto; más de 3 veces, 2 puntos (claramente positivo); más de 5, 3 puntos y más de 6, 4 puntos (150, 152, 155, 176).

El CDC recomienda que los sueros de prueba se calienten a 56°C durante 30 minutos para inactivar al virus, antes de realizar el ensayo, pero en algunos equipos comerciales se afectan los resultados (173).

La confiabilidad del ensayo se considera tomando como base los parámetros de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad (176). Los primeros reportes mencionan que 88% de las muestras de suero de pacientes con SIDA y 79% de sueros de homosexuales con complejo relacionado al SIDA o con linfadenopatía generalizada, son positivos en el ensayo y que menos del 1% del suero de heterosexuales tienen anticuerpos contra HTLV-III (152).

La evaluación de la sensibilidad y de la especificidad es cri-

tica para apreciar con exactitud la proporción de falsos negativos y falsos positivos en la prueba (74). El cálculo de estos parámetros es: sensibilidad = $A/A+C$ y especificidad = $D/B+D$ donde A= positivo verdadero, B= positivo falso, C = negativo falso y D = negativo verdadero (176).

Para establecer el rango de valores normales se tomó la relación de ELISA (absorbencia promedio de los duplicados de prueba entre la absorbencia promedio de los controles negativos); así, valores > 5.0 se consideran positivos, < 3.0 se consideran negativos y de 3.0 a 4.99 son resultados intermedios difíciles de interpretar. Con este rango 88.8% de los 88 pacientes con SIDA estudiados en esta investigación resultaron positivos y sólo 2.3% negativos (176).

La intensidad de la reacción disminuye en la etapa avanzada de la enfermedad, estos títulos significativamente más bajos son consistentes con el hecho de que la infección con el virus causa una proliferación linfóide inicial, pero eventualmente provoca la muerte de los linfocitos T cooperadores conduciendo a la pérdida de la función de cooperación de las células T, incluyendo la producción de anticuerpos por las células B (152, 155).

Los fabricantes autorizados por la "Food and Drugs Administration" para producir los equipos comerciales de ELISA para la detección de anticuerpos anti-HTLV-III dan diferentes estima -

ciones de la sensibilidad y especificidad de sus pruebas, basadas en sus propias investigaciones clínicas. Por ejemplo, Electronucleonics estima una sensibilidad de 99.6% y una especificidad de 99.1%; Abbott da un 93.4% de sensibilidad y 99.8% de especificidad y Litton da 98.9% de sensibilidad y 99.6% de especificidad. Así, la prueba de ELISA proporciona resultados rápidos, confiables y reproducibles con un nivel de sensibilidad y especificidad excelente para la evaluación de individuos infectados con HTLV-III (135, 136, 192).

Las pruebas confirmatorias son útiles en aquellos casos en los que la prueba de ELISA arroja resultados difíciles de interpretar, esto tiene relevancia en la evaluación de donadores de sangre al asegurar si la exposición al virus es cierta o falsa, debido a lo que una prueba positiva significa para la persona (155).

Los falsos negativos en la evaluación de los sujetos con SIDA pueden eliminarse combinando el ELISA con un ensayo de inmunoelectrotransferencia, que por ser más sensible es la prueba confirmatoria estándar, obteniéndose 100% de positividad en sujetos con SIDA (150).

- Inmunoelectrotransferencia

Es una técnica para identificar anticuerpos frente a proteínas de pesos moleculares específicos. La prueba, por lo tanto, permite la identificación de anticuerpos contra proteínas especí-

ficas asociadas con el virus HTLV-III y no sólo puede reconocer la respuesta a todos los antígenos virales sino también a cada proteína individual (63).

Como antígeno pueden emplearse virus extracelulares concentrados o bien, lisados de células infectadas con HTLV-III (136, - 154).

Las proteínas virales se separan por electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfonato de sodio, partiendo del lisado celular o del virus concentrado purificado. Las bandas obtenidas se transfieren electroforéticamente a un soporte de nitrocelulosa y entonces se realizan una serie de radioinmunoensayos en fase sólida, para lo cual, los soportes de nitrocelulosa se cortan en tiras de 0.5 cm. de ancho y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente y toda la noche en frío con el suero de prueba. Se lavan con un amortiguador de fosfatos pH 7.5. Después de esto, las tiras se incuban nuevamente, ahora con antiinmunoglobulina G humana de carnero marcada con ¹²⁵I. Las tiras se secan, montan y exponen a una película de rayos-X para detectar los complejos antígeno-anticuerpo formados, comparando las bandas con un patrón positivo y uno negativo (46, 74, 150, 152, 154, 155, 156).

La intensidad de las reacciones Ag-Ac específicas se evalúa visualmente y se asigna un rango de 0 a 4, con 0 indicando no reacción; 1, apenas detectable; 2, claramente detectable; 3, -

intensa; y 4, muy intensa (155).

La especificidad de los antígenos reconocidos en sueros analizados por inmunoelectrotransferencia se demuestra probando sueros control con soportes de nitrocelulosa preparadas con células antes y después de la infección con HTLV-III (74, 154).

Esta técnica permite detectar los anticuerpos formados en respuesta a los antígenos virales que incluyen las proteínas p65, p55, p41, p39, p32, p24, p17, y las glicoproteínas gp 120 y gp 160, (154) (Tabla No. 3).

Como en el caso de la prueba de ELISA, el uso de las proteínas de virus extracelulares purificados, como fuente de antígeno - en la prueba de inmunoelectrotransferencia, podría quitarle - sensibilidad cuando las preparaciones virales no contienen las proteínas gp 120 y gp160, glicoproteínas fácilmente perdidas - durante el proceso de purificación. El virus preparado de esta manera es rico en p24, p17 y p41, pero estas proteínas son menos inmunogénicas que las glicoproteínas (45, 154, 155).

Los anticuerpos contra p54 se encuentran consistentemente en - sujetos seropositivos asintomáticos y en pacientes con el complejo relacionado al SIDA, pero declinan dramáticamente en - aquellos con SIDA. En contraste, los anticuerpos contra p41 es - tán presentes constantemente en pacientes con SIDA y el complejo relacionado al SIDA, pero ausentes en cerca del 10% de los-

individuos seropositivos asintomáticos (155). Este patrón refleja, probablemente, el nivel de replicación viral prevalente al tiempo de la recolección del suero o bien, una disfunción progresiva de las células B con disminución de la síntesis de anticuerpos (74, 150).

Dichos cambios en los patrones sugieren que el monitoreo de anticuerpos puede ser de relevancia pronóstica. Por ejemplo, en un caso de complejo relacionado al SIDA se observó una fuerte caída en el título de anticuerpos contra p24 (en muestras obtenidas con intervalo de 4.5 meses), mientras que los anticuerpos contra p41 permanecieron estables; una explicación a esta caída es que el paciente hubiera estado en una etapa de transición de complejo relacionado al SIDA a SIDA (155).

Otros métodos que se han desarrollado para la detección de anticuerpos contra el virus HTLV-III son el de radioinmunoprecipitación y el de inmunofluorescencia (16, 45, 129).

- Radioinmunoprecipitación (RIPA)

Con el fin de analizar la reactividad de los anticuerpos contra las proteínas del HTLV-III, Kalyanaraman (90) preparó un análisis por radioinmunoprecipitación con el mismo fundamento que el empleado anteriormente en macacos (86).

Esta prueba se realiza combinando un ensayo de inmunoprecipita

TABLA No. 3

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS HTLV-III EN GRUPOS DE RIESGO, CONTROLES
PACIENTES CON ARC Y CON SIDA: (134)

POBLACION	No. PRUEBAS	No. POSITIVO	PREVALENCIA %	INTENSIDAD REPORTADO	PREVALENCIA E INTENSIDAD INMUNOELECTROTRANSFEREN- CIA- VIRUS HTLV-III PREVALEN- CIA / PROHEDIO % INTENSIDAD			
					p ⁶⁵	p ⁵¹	p ⁴¹	p ²⁴
- Adictos a dro- ga de adicci- on IV	103	37	36	3.0				
- Hombras homo- sexuales sinu-	10	1	10	3.0	72/2.5	65/2.3	92/2.7	100/2.9
- Pacientes con- herpeticos	53	7	13.2	3.1				
- Pacientes con otras infeccio- nes (Eupus difterico, s- ndrome de Lecany, polio- sitis, parotid- itis)	10	0	0	NA (No aplicable)	NA	NA	NA	NA
- Donadores de sangre (ambos sexos) (con- ocidad)	53	0	0	NA	NA	NA	NA	NA
- Pacientes con ARC	10	10	100	3.3	80/1.6	80/1.3	100/3.2	100/2.9
- Pacientes con SIDA	10	8	80	1.6	70/1.0	90/1.3	100/3.3	70/1.5
					Inmunoelctrotrans- ferencia-antibodi- HTLV-III			
					p ⁶⁵	p ⁵⁵	p ⁴¹	p ²⁴
- Pacientes con ARC					80/1.5	100/2.6	80/1.3	80/1.6
- Pacientes con SIDA					70/0.9	30/0.6	20/0.4	50/1.1
							20/0.5	30/0.5

ción y una electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfonato de sodio, para la identificación de antígenos marcados radiactivamente. Se aplica al estudio de proteínas, en este caso particular, las del HTLV-III. Como fuente de antígeno, al igual que en la inmunoelectrotransferencia, puede utilizarse el virus extracelular concentrado o el lisado de células infectadas (45).

El ensayo propuesto por Kalyanaraman consiste en propagar el virus en cultivos primarios de linfocitos de sangre periférica. El virus se purifica en gradiente de sacarosa, se rompe con detergente y se somete a una cromatografía en fosfocelulosa. Los productos virales ya purificados se marcan con yodo radiactivo y se examinan por electroforesis en gel de poliacrilamida. La inmunoprecipitación del antígeno marcado con ^{125}I se lleva a cabo con el suero de los pacientes que presenta los anticuerpos antivirales (90).

Cuando el antígeno empleado es un lisado de células infectadas se radiomarcán metabólicamente con cisteína ^{35}S antes de realizar la electroforesis (2, 93). Las preparaciones así obtenidas pueden enriquecerse para las glicoproteínas ahí presentes por medio de una cromatografía de afinidad con lectinas; la fracción unida reacciona con los anticuerpos existentes en los sueros de prueba, después de eluir y precipitar las proteínas se identifican con electroforesis (8, 86).

De este análisis se ha derivado un radioinmunoensayo competitivo específico para la proteína LAVp25 marcada con ^{125}I , en el cual la proteína p25 no marcada compite por los anticuerpos homólogos del suero probado (90).

A diferencia de la técnica de inmunoelectrotransferencia, la proteína p41 predominante en preparaciones virales, es sólo débilmente reactiva en las preparaciones celulares analizadas por radioinmunoprecipitación (2, 8).

La prueba es positiva en 97%-100% de los pacientes con SIDA y el complejo relacionado al SIDA; en 75-95% de los hemofílicos-asintomáticos y en 40-60% de los homosexuales masculinos sanos, de éstos sólo en 75% se detecta la proteína p24, al igual que en los pacientes con el complejo relacionado al síndrome. De los pacientes con SIDA, menos del 50% tienen anticuerpos contra esta proteína (8, 45); de acuerdo a las manifestaciones clínicas, en SIDA y KS hay un 63% de prevalencia de anticuerpos anti-p24, comparada con 34% en SIDA e infecciones oportunistas, concordando con la apreciación de que éstos últimos son menos inmunodeficientes y de que los anticuerpos contra las glicoproteínas persisten durante las últimas etapas de la enfermedad, mientras que los dirigidos contra las proteínas de clínan a niveles no detectables (90).

El ensayo de RIPA es una prueba específica que permite la de--

tección de anticuerpos en un perfil distintivo que incluye todos los antígenos en un sólo ensayo, eliminando la posibilidad de que una o dos bandas, especialmente aquellas en rangos más bajos, puedan deberse a una reacción inespecífica. Sin embargo, la prueba es complicada y cara por lo que es probable que se emplee como prueba de confirmación de resultados dudosos obtenidos en las otras pruebas, aunque si se simplifica lo suficiente podrá emplearse como ensayo de rutina en el diagnóstico y en la evaluación en bancos de sangre (8, 45).

- Inmunofluorescencia indirecta de membrana (MIF):

El primer ensayo definitivo que vinculó la reactividad del suero humano a las células infectadas con HTLV fue la prueba de inmunofluorescencia. Aquellas pruebas iniciales utilizaban células T humanas infectadas con HTLV-I, el suero se examinaba para buscar Ac contra HTLV-III, con antígenos de membrana de células infectadas que daban reacción cruzada con el HTLV-I, por lo que su sensibilidad era baja. El empleo de células infectadas con HTLV-III aumentó su sensibilidad (46, 86).

Esta técnica histoquímica permite la identificación y localización de antígenos que reaccionan con el anticuerpo específico no marcado que luego se recubre con antiinmunoglobulina conjugada para formar un emparedado (IF por doble anticuerpo) (168).

Los Ag detectados más consistentemente son: p24, p41, p53, gp-

120 y gp 160, expresados en la membrana de las células vivas - infectadas con HTLV-III (86, 93). Es una prueba útil en los laboratorios de investigación y de referencia, pero es complicada por la necesidad de mantener una fuente constante de células vivas y aunque es específica, algunos sueros presentan anticuerpos autorreactivos con las células control no infectadas (45).

96% de los 50 casos de SIDA probados en un estudio presentaron Ac anti-HTLV-III, 86% de 50 enfermos con complejo relacionado al SIDA fueron positivos y 47% de los homosexuales sanos también tuvieron anticuerpos; siendo negativo en aquellos sueros de individuos que no pertenecen a grupos de alto riesgo (8).

En Inglaterra se desarrolló una prueba similar en la que la presencia de anticuerpos se revela mediante una reacción de antiinmunoglobulina G humana conjugada con peroxidasa que puede distinguirse en un microscopio, lo que hace a la prueba simple, rápida y barata y puede usarse en la evaluación de sangre en gran escala. Los resultados obtenidos concuerdan perfectamente con los de la prueba de inmunofluorescencia de membrana (91).

Se han realizado ensayos de neutralización in vitro con la clona H9 como célula blanco y el virus HTLV-III como inóculo viral. Se busca el efecto citopático (durante 2 semanas) y la expresión del antígeno viral detectado por IF a los 7 y 14 días-

de cultivo (84). Aunque algunos investigadores reportan poco éxito en los ensayos de neutralización, observando títulos de anticuerpos neutralizantes bajos y sin mucha diferencia entre portadores sanos y pacientes con SIDA (45); estos Ac podrían asociarse con protección contra la infección subsecuente; los sueros con títulos altos se pueden seleccionar como una posibilidad de inmunoterapia y quizá, si estos títulos de Acs se presentan antes de que se encuentren los virus (como en el caso de una vacunación) pudieran ser suficientemente protectores para prevenir una infección latente (45, 91).

La detección de anticuerpos proporciona un indicador de exposición al virus. La seropositividad puede significar que el paciente está infectado con el virus y contraerá el síndrome franco, el complejo relacionado al SIDA, o bien, adquirirá inmunidad o un estado de portador sano (46, 93, 99). La proporción de personas seropositivas que desarrollarán el SIDA franco en los 5 años siguientes a la infección se estima en 4 a 19% (99).

A pesar de que la seroconversión se ha documentado en humanos y en chimpancés entre 2 a 8 semanas después de la inoculación con el material infectante, no se han desarrollado anticuerpos detectables en algunas personas asintomáticas inmunológicamente normales, aún después de 6 meses. Estas personas virus-positivas, anticuerpos negativas, representan las etapas más tempranas de la infección, con replicación viral activa y muy

poca o ninguna respuesta de anticuerpos, posiblemente un estado de exceso de antígeno; en las etapas finales muy avanzadas, los sujetos con SIDA que pierden sus anticuerpos contra el HTLV-III, dan origen a los falsos negativos en las pruebas de detección de anticuerpos (8, 16, 45, 99).

El otro componente esencial en el diagnóstico del SIDA es el aislamiento del virus. En la mayoría de los casos sospechosos, como ya se mencionó, los anticuerpos pueden detectarse, pero existen algunas excepciones, como el estado de portador sano anticuerpos-negativo (16, 45) y los casos de varios pacientes con SIDA pediátrico con hipogammaglobulinemia (148). En niños menores de 6 meses de edad, la presencia de anticuerpos contra el retrovirus puede representar una transferencia pasiva de IgG materna; no se han demostrado anticuerpos IgM. Por consiguiente, en estos casos solamente el aislamiento del virus debe usarse para establecer un diagnóstico de SIDA pediátrico (6).

- Aislamiento del virus

En la mayoría de las personas con infección con HTLV-III en quienes se puede demostrar la presencia de anticuerpos, también se puede aislar al virus (129). El aislamiento del virus se basó en las condiciones de cultivo celular previamente desarrolladas para la detección del HTLV-I y HTLV-II (55).

Este aislamiento se ha logrado por cultivo mixto de linfocitos

o bien por cultivo de linfocitos provenientes del paciente en medios de cultivo libres de otras células (51,55, 141).

Por medio del cultivo mixto de linfocitos, el aislamiento se realiza en la clona H4 de células T, cultivada en presencia de factor de crecimiento de las células T, esta clona receptora se cultiva con linfocitos del paciente a probar (donadora) en una relación 1:5. La presencia del virus en el cultivo mixto se examina a los 6 y 14 días de cultivo (141). Si el aislamiento se efectúa en un cultivo libre de células, los linfocitos de sangre periférica del paciente se incuban en un medio de crecimiento (RPMI-1640) y se ensayan para replicación viral (55).

La replicación viral se examina por la actividad de transcriptasa reversa en los fluidos sobrenadantes; la expresión intracelular de antígenos virales detectados con pruebas de inmunofluorescencia indirecta; con observación del virus por microscopio electrónico y por la transmisión de partículas, detectada por ensayos de transcriptasa reversa o por observación en microscopio electrónico, a linfocitos T humanos frescos provenientes de sangre periférica, médula ósea o sangre de cordón umbilical. Las células cultivadas se consideran infectadas si exhiben más de uno de estos criterios (51), 55, 141).

El aislamiento del virus correlaciona bien con la positividad en las pruebas de ELISA y de inmunoelectrotransferencia. La

frecuencia de aislamiento del HTLV-III, sin embargo, varía dependiendo de las condiciones de las células y de las manifestaciones clínicas del paciente. En un estudio realizado en casos asociados a transfusión, la frecuencia de aislamiento del virus fue de aproximadamente 40% en enfermos con SIDA franco, 86% para pacientes con complejo relacionado al SIDA y 90% en donadores clínicamente sanos asociados a la aparición de SIDA en el receptor; en cambio, en las muestras tomadas en donadores heterosexuales sanos no se aisló al virus (51, 55).

CAPITULO 4

4. DISCUSION

Debido a que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida se conoció en 1981 como una entidad clínica distinta y como el incremento de artículos publicados acerca del tema es logarítmico, lo que refleja su importancia dentro del campo de la Medicina, mucha de la información sobre éste aún está sujeta a discusión.

Puesto que algunas investigaciones indican que los primeros casos solicitaron atención médica en 1978 y 1979 y otra más se señala que parece haber existido un caso en Zaire en 1975, cuya información clínica no fue suficiente para diagnosticar el síndrome con seguridad, no se ha podido esclarecer dónde y cuándo se originó.

Los datos epidemiológicos de los casos de SIDA y el patrón similar al de los grupos de riesgo establecidos para la hepatitis B, permitieron determinar la población susceptible en riesgo, las características de comportamiento y los factores que influyen en la adquisición de la infección en ésta.

En Estados Unidos, el país con mayor número de casos, la población más afectada es la homosexual masculina (73% del total de casos observados). En estos, la transmisión sexual de virus se favorece por una alta promiscuidad y por un intercurso rectal receptivo, Aunque algunos investigadores pensaron en el uso de

drogas recreacionales como un factor importante, se ha comprobado que no están directamente unidas al riesgo de contraer la infección, sino más bien es la intensidad de la actividad sexual la que favorece la exposición al semen.

En áreas de bajo riesgo como Dinamarca, la adquisición de la infección puede estar más en función de la naturaleza de los contactos sexuales que de su número.

A diferencia del grupo homosexual, los adictos a drogas de administración intravenosa, segundo más afectado (14% en Estados Unidos), contraen la infección a través de la sangre que contamina agujas y jeringas compartidas o reusadas por estos individuos.

La inclusión de los haitianos como grupo de alto riesgo no es universal y la Organización Panamericana de la Salud no los ha considerado así, puesto que no hay datos que muestren una predisposición genética o una inmunidad alterada en sujetos asintomáticos estrictamente heterosexuales. Sin embargo, el CDC los señala como grupo de riesgo (4%) en Estados Unidos y aunque los factores que así lo determinan no están bien identificados comprenden tanto la transmisión por contacto sexual como a través de sangre y sus productos e incluyen actividad homosexual y bisexual, aplicación de inyecciones con agujas ya usadas y transfusiones. Además de lo mencionado antes, se ha -

visto que la promiscuidad heterosexual y el contacto sexual con prostitutas son factores mucho más importantes en los países africanos y Haití, que en los casos norteamericanos en parejas sexuales de personas enfermas o pertenecientes a alguno de estos grupos.

Al igual que los drogadictos, los hemofílicos y los receptores de transfusiones (4 y 1% en Estados Unidos respectivamente) se infectan a través de sangre o bien de sus productos; siendo así que la terapia con factor VIII proveniente de donadores en riesgo y empleada en hemofílicos, es la que origina la transmisión del virus.

En realidad no se sabe con certeza si es necesaria una inmunosupresión preexistente para que se establezca la infección con el virus del SIDA; pero varios investigadores hacen énfasis en la existencia de cofactores que lo facilitan. De hecho, para cada grupo de riesgo se han considerado diferentes cofactores; entre otros, las propiedades inmunosupresoras del semen, infecciones repetidas con otros agentes virales que suman efectos inmunosupresores y el uso frecuente de medicamentos que originan inmunosupresión.

A raíz de la aparición del SIDA en recién nacidos, se sugirieron otros mecanismos de transmisión, el transplacentario, el perinatal y el postnatal. La alta incidencia de hepatoespleno-

megalia y peso bajo al nacimiento. indican que la primera es la más probable aunque se ha propuesto el paso del virus durante la lactancia.

En base a la similitud epidemiológica con la hepatitis B en la que recientemente se observó transmisión por vectores, surgió la duda de que en África el SIDA se trasmite con la ayuda de un intermediario, aunque aún no se ha aclarado.

El hecho de que la enfermedad no se disemine fácilmente por contacto casual se apoya en la falta de infecciones nosocomiales con HTLV-III después de inoculación accidental o exposición repetida a especímenes de estos pacientes.

En Europa y Latinoamérica es comparable la distribución de los casos en grupos de riesgo a la de Estados Unidos.

En México no se han realizado estudios que permitan conocer la distribución en grupos de riesgo; sin embargo, la prevalencia de anticuerpos en el grupo homosexual es similar a la existente actualmente en Inglaterra y a la de San Francisco en 1980.

El agente causal es un retrovirus que tanto el grupo francés como el americano han logrado aislar de sangre, semen, saliva, lágrimas y cerebro de pacientes con alguna de las condiciones clínicas del espectro del síndrome.

Ambos grupos están de acuerdo en que pertenece a la Familia Retroviridae pero la controversia es que:

- El grupo norteamericano lo incluye junto con el HTLV-I y el HTLV-II, subfamilia Oncovirinae, debido a que es un retrovirus humano que infecta preferentemente linfocitos T cooperadores, tiene el mismo tamaño y número de proteínas estructurales que éstos, una transcriptasa reversa de alto peso molecular dependiente de Mg^{2+} y alguna reactividad antigénica cruzada con miembros de la familia HTLV.

- El grupo francés propone su clasificación en la subfamilia Lentivirinae apoyándola en la estructura del genoma, en la morfología y en el efecto citopático del virus, similares a los de otros virus lentos; alegando que se trata de un virus no oncogénico y patogénico que destruye las células, a diferencia del HTLV-I y II que las transforman.

No sólo es linfotrópico para células T sino que los linfocitos B pueden infectarse con el HTLV-III pero únicamente después de su transformación por el virus Epstein-Barr, aunque las investigaciones han arrojado datos de que no es la causa directa de las anormalidades proliferativas vistas en estos pacientes. Además, recientemente se estableció que también es neurotrópico.

El análisis molecular del virus ha mostrado que el genoma del-

mismo difiere sustancialmente en cepas aisladas de diferentes personas, existiendo varias regiones de divergencia localizadas en la parte del gen env sin que se conozca aún si esta diversidad está relacionada con las manifestaciones clínicas que se presentarán en cada individuo afectado.

El cuadro clínico completo del síndrome tiene síntomas muy variados incluyendo a los que se presentan en el complejo relacionado al SIDA, a los presentes en las infecciones oportunistas severas, persistentes y recurrentes, que pueden ser simultáneas y que comprenden diferentes orígenes como son protozoarios, bacterias, hongos y virus, y a los síntomas de las complicaciones neoplásicas como el sarcoma de Kaposi y los linfomas malignos. Hay que tomar en cuenta que ninguna de estas infecciones oportunistas y neoplasias es nueva para huéspedes inmunocomprometidos.

Entre los grupos de riesgo, los investigadores han reportado diferencias en la presentación de las enfermedades asociadas al síndrome, siendo la pneumocistosis la infección oportunista más común entre estos pacientes y el sarcoma de Kaposi, la neoplasia que se presenta con más frecuencia en el grupo homosexual. Así, el curso final puede variar de acuerdo a factores genéticos (antígeno HLA DR5 y KS), exposición a patógenos oportunistas del ambiente, o bien a agentes que puedan permanecer latentes en las células del huésped, como el CMV y el Her-

pes simplex en los homosexuales y T. gondii y M. tuberculosis prevalentes en Haití, por lo que se observan más a menudo en los haitianos afectados por el SIDA.

Se sabe que aquellos pacientes con infecciones oportunistas tienen un mayor grado de inmunodeficiencia que los que cursan con complicaciones neoplásicas, siendo pocas las muertes debidas directamente a éstas. En cambio, en casi todos los casos la muerte se debe a una infección oportunista ya sea por la falta de terapia efectiva o porque los pacientes no pueden responder adecuadamente a los agentes antimicrobianos convencionales ya empleados en el tratamiento de otros grupos de sujetos inmunocomprometidos, con buenos resultados.

Sin embargo, como en el síndrome la inmunosupresión persiste, las recurrencias son frecuentes, de lo que se infiere la necesidad de una terapia combinada que incluya el tratamiento para las complicaciones infecciosas y para la inmunodeficiencia. Se han empleado diferentes tratamientos para esta última; pero el defecto inmunológico sólo se ha logrado corregir parcial y transitoriamente. Esto es evidencia de que el virus persiste, requiriéndose una terapia antirretroviral previa a la aplicación de los inmunomoduladores, los cuales todavía están bajo investigación clínica (suramin, HPA-23 y ansamicina con actividad antiviral in vitro).

La aplicación de una vacuna como prevención, primero deberá

probar plenamente su seguridad, puesto que puede establecerse una infección latente antes de proporcionar inmunidad.

Las manifestaciones clínicas vistas en estos pacientes reflejan el defecto en la inmunidad celular, originado por la infección selectiva de los linfocitos T cooperadores y que in vivo, también se señala por la anergia cutánea e in vitro, por la linfopenia y la relación Tc/Ts invertida.

Los estudios realizados en estos individuos establecieron que muchas de las alteraciones inmunológicas presentes, se originan por una falta de la función efectora de los linfocitos T, pero que además existe un defecto intrínseco en la función de los linfocitos B en cuanto a su capacidad para secretar inmunoglobulinas. Se piensa que un defecto en las células asesinas naturales es la base del desarrollo de tumores.

Además de las alteraciones en los linfocitos T y B, estos pacientes tienen otros marcadores serológicos de la disfunción inmune, incluyendo la presencia de alfa-interferón ácido lábil, niveles elevados de alfa-1-timosina y beta-2-microglobulina, que por la correlación de sus niveles en etapas tempranas y finales (beta-2-microglobulina) y su aparición varios meses antes de la del síndrome (alfa-interferón ácido lábil) se han propuesto como pruebas de seguimiento de los pacientes, sólo que su uso es limitado puesto que no son específicos del SIDA.

Asimismo, aunque las alteraciones inmunológicas son características del síndrome, no se pueden considerar como diagnósticas ya que no son exclusivas del mismo, puesto que se presentan en otros padecimientos.

Para el diagnóstico diferencial del SIDA se han establecido algunos criterios a considerar:

- Realizar investigaciones detalladas dirigidas a la identificación de factores de riesgo.
- Efectuar la evaluación clínica que comprenderá los criterios establecidos por el CDC para reconocer a dicha enfermedad y -- que incluyen la inmunodepresión sin causa aparente, la presencia de neoplasias y/o una o más infecciones oportunistas no -- frecuentes.
- Evaluar la función inmune mediante pruebas de laboratorio, -- basándose en los ensayos funcionales de la inmunidad celular y -- humoral, los cuales se emplean comúnmente en los enfermos con -- inmunodeficiencia, autoinmunidad y cáncer.

La disminución absoluta y progresiva en la subpoblación de linfocitos T cooperadores así como la inversión de la relación T_c/T_s , son los datos que proporcionan los primeros indicios -- cuando el diagnóstico clínico hace sospechar SIDA. Sin embar-- go, la relación T_c/T_s invertida puede presentarse en algunas -- infecciones virales (por ejemplo la debida a CMV).

En el diagnóstico de los casos pediátricos la historia epidemiológica es trascendental para excluir desórdenes congénitos de la función inmune. La dificultad de la evaluación clínica e inmunológica aumenta a causa de que los recién nacidos son inmunológicamente inmaduros y pueden presentar infecciones oportunistas sin tratarse de SIDA.

Por lo tanto, las características de inmunodeficiencia no son un prerrequisito necesario, puesto que se ha visto que en los niños muchas de las manifestaciones clínicas ocurren en una etapa final de la enfermedad. La linfopenia en niños no es tan marcada como en adultos (cuentas menores de $1,500/\text{mm}^3$ sólo en 3 casos), originando que en 15% de los casos la relación Tc/Ts sea mayor de 1.0.

Para el diagnóstico diferencial de SIDA se han señalado como componentes esenciales, al aislamiento del retrovirus y a la demostración de anticuerpos dirigidos contra el mismo.

En la actualidad se han desarrollado varias pruebas inmunodiagnósticas usadas para probar la exposición al HTLV-III en pacientes y donadores de sangre, Estas incluyen: el ensayo inmunoenzimático (ELISA), para el que los distintos fabricantes de los equipos comerciales estiman un rango de 93.0 a 99.0% de sensibilidad y de más de 99.0% de especificidad. Proporciona resultados rápidos, confiables y reproducibles.

Para aquellos casos en los que el ELISA dé resultados difíciles de interpretar, se han desarrollado pruebas confirmatorias que por ser más sensibles permiten descartar falsos negativos. De éstas, el ensayo de inmunoelectrotransferencia se considera la prueba confirmatoria estándar, obteniéndose 100% de positividad en sujetos con SIDA y sin embargo, es más complicado que la prueba de ELISA ya que necesita una fuente de células infectadas.

Otro ensayo, el de radioinmunoprecipitación, al igual que el anterior es específico y más sensible y se utiliza como prueba confirmatoria, aunque también necesita la fuente de células infectadas con el virus y tiene el riesgo adicional de trabajar con radiactividad. Es positiva en 97 a 100% de los pacientes con SIDA o complejo relacionado al SIDA, pero es una prueba complicada y cara.

Por último, la inmunofluorescencia indirecta de membrana es una prueba sencilla como el ensayo inmunoenzimático a excepción de la dificultad de mantener la fuente de células infectadas. 96% de los casos de SIDA probados en este estudio resultaron positivos con ella, en comparación con la anterior, es una prueba barata y rápida.

De todas, la única prueba bien estandarizada es la de ELISA y puede emplearse como prueba diagnóstica en el laboratorio de rutina, las otras 3 pruebas sólo se utilizan en investigación y no será hasta que se estandaricen, que pasen al empleo co-

rriente.

No obstante la especificidad y sensibilidad de las pruebas, la de tección de anticuerpos sólo es un indicador de exposición al HTLV III y se desconoce en qué proporción las personas seropositivas - presentarán alguna de las condiciones clínicas del síndrome.

El otro componente esencial del diagnóstico es el aislamiento vi-
ral, que constituye una prueba importante en aquellos casos de -
personas asintomáticas que no han desarrollado anticuerpos, y en -
los que se encuentran en etapas iniciales de la infección, y en -
los de SIDA pediátrico e hipogammaglobulinemia, así como en niños
menores de 6 meses de edad, en quienes la presencia de anticuer -
pos contra el retrovirus puede representar una transferencia pasí -
va de IgG materna.

Se ha visto que el aislamiento correlaciona directamente con la -
positividad en los ensayos de ELISA e inmunoelectrotransferencia,
aunque el virus es difícil de aislar en los casos muy avanzados -
del síndrome totalmente manifestado.

En México, por consiguiente, es necesario realizar investigacio -
nes empleando estas pruebas que permitirán conocer la prevalencia
de anticuerpos en los grupos de riesgo en diferentes partes del -
país, para así establecer los programas de prevención y control -
en dichos grupos.

CAPITULO 5

5. CONCLUSIONES

- 1.- Se trata de una enfermedad nueva presentada en forma epidémica, que ha tenido un incremento exponencial acorde con su naturaleza infecciosa, con un período de incubación largo, en una población altamente susceptible.
- 2.- Los grupos de población en riesgo de contraer la enfermedad son: hombres homosexuales y bisexuales, adictos a drogas de administración intravenosa, haitianos, hemofílicos y receptores de transfusión, parejas sexuales femeninas de personas pertenecientes a los grupos anteriores y niños nacidos de madres pertenecientes a estos mismos.
- 3.- Las vías de transmisión son: por contacto sexual y a través de sangre o sus productos. La infección no puede transmitirse fácilmente por contacto casual. Los casos pediátricos tienen como posibles mecanismos de transmisión el transplacentario y el postnatal.
- 4.- El agente etiológico es un retrovirus linfotrópico y citopático para la subpoblación de linfocitos T cooperadores/inductores, cuyo período de incubación se estima entre 15- y 20 meses.

- 5.- El síndrome incluye un espectro de condiciones: un período de latencia entre la infección viral y el desarrollo de anticuerpos; un período de latencia entre el desarrollo de anticuerpos y la enfermedad; alteraciones inmunológicas subclínicas/linfadenopatía, un complejo relacionado al SIDA y el SIDA completamente manifestado.
- 6.- Las diversas manifestaciones clínicas reflejan el daño profundo del sistema inmune. Las alteraciones inmunológicas involucran a linfocito T, linfocitos B y monocitos; muchas de ellas son consecuencia de la falta de función cooperadora e inductora de los linfocitos T, otras son causadas por un defecto intrínseco de la función de los linfocitos B.
- 7.- El diagnóstico del SIDA se debe basar en la presencia de factores de riesgo, y en manifestaciones clínicas, en la evaluación de la competencia inmune (alteraciones características pero no exclusivas) y en dos pruebas componentes esenciales, la de detección de anticuerpos antivirales y la de aislamiento del virus.
- 8.- Las pruebas inmunológicas para detección de anticuerpos (ELISA, inmunoelectrotransferencia, radioinmunoprecipitación e inmunofluorescencia) no son por sí mismas diagnósticas de enfermedad pero sí de infección con el virus del SIDA.

- 9.- En la evaluación de pacientes y donadores de sangre se emplea el ensayo de ELISA, que proporciona resultados rápidos y reproducibles con alto nivel de sensibilidad y especificidad. Los resultados dudosos o positivos deberán confirmarse con un ensayo de inmunoelectrotransferencia o de radioinmunoprecipitación; siendo la primera, la prueba confirmatoria estándar, más sensible que el ensayo inmunoenzimático. Sin embargo, los ensayos de inmunoelectrotransferencia, radioinmunoprecipitación e inmunofluorescencia no están bien estandarizados, son complicados y caros por lo que su uso se ha visto limitado.
10. El aislamiento del virus es primordial en los casos pediátricos, sobre todo en niños menores de 6 meses, en quienes la detección de anticuerpos puede representar una transferencia pasiva de IgG materna.
11. En México no es un problema grave de salud a nivel nacional, pero es necesario establecer medidas de prevención y control, emprendiendo estudios de prevalencia de infección en diferentes poblaciones.
12. El éxito en el tratamiento requiere de una terapia combinada de agentes inmunomoduladores y antivirales.

V
R E S U M E N

El SIDA es un padecimiento complejo con un amplio espectro de alteraciones clínicas e inmunológicas. Se denomina así por la supresión severa del sistema inmune observada en estos pacientes. Se han identificado varios grupos de población en riesgo de contraer el síndrome, cuyo agente etiológico es un retrovirus que se transmite por contacto sexual y a través de sangre o sus productos, transmisión similar a la del virus de la hepatitis B. Por contacto casual la infección no puede transmitirse fácilmente. Los casos pediátricos tienen además, como mecanismos posibles de transmisión, la vía transplacentaria y la postnatal.

Las diversas manifestaciones clínicas provienen de un sistema-inmunológico dañado críticamente debido a la infección selectiva de la subpoblación de las células T cooperadoras con el virus del SIDA, siendo así necesaria la combinación de terapia antirretroviral e inmunomoduladora.

Se han reportado varias alteraciones inmunológicas que involucran ambos componentes del sistema inmune, el celular (linfocitos T) y el humoral (linfocitos B); para establecer el diagnóstico es indispensable comprobar dichas alteraciones, considerando que a pesar de que son características del síndrome no son por sí mismas diagnósticas del mismo ya que no son exclusivas de él.

Las pruebas de evaluación del sistema inmune incluyen: la cuenta de linfocitos T, las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, la estimulación de linfocitos con mitógenos y antígenos,

VI

ensayos de citotoxicidad para células asesinas naturales y la valoración funcional de las células B (activación con mitógenos y biosíntesis de inmunoglobulinas).

En los casos en que se sospecha este padecimiento, la disminución, absoluta y progresiva de la subpoblación de linfocitos T-cooperadores proporciona gran información, pero no lo suficiente para el diagnóstico diferencial del síndrome y es esencial para ello, la combinación del aislamiento viral y las pruebas de detección de anticuerpos antirretrovirales.

El progreso en la técnica para la producción masiva del virus del SIDA permitió el desarrollo de métodos para la detección de anticuerpos en suero contra antígenos virales.

Dicha respuesta de anticuerpos puede medirse con varias pruebas inmunodiagnósticas que se emplean para comprobar la infección en pacientes y donadores de sangre.

Estas pruebas son : el análisis inmuno enzimático (ELISA) cuya sensibilidad y especificidad es de 93.0 a 99.0% y de más de 99.0%, respectivamente, los ensayos de inmunoelectrotransferencia y radioinmunoprecipitación, que se toman como pruebas confirmatorias; y que son positivas; la primera en 100% de los sujetos con SIDA y la segunda en 97 a 100 % de los pacientes con SIDA y con el complejo relacionado al SIDA. Por último, la inmunofluorescencia indirecta de membrana que en los casos de SIDA --

resulta positiva en un 96%.

La etapa de latencia antes del desarrollo de anticuerpos puede ser causa de resultados falsos negativos. En niños menores de 6 meses debe de aislarse el virus para establecer un diagnóstico de SIDA - pediátrico, esto se ha logrado por cultivo mixto de linfocitos en una clona específica de células T o bien, cultivando los linfocitos del paciente en un medio de crecimiento libre de células.

La epidemia ha mostrado un incremento exponencial acorde con la diseminación típica de una enfermedad infecciosa, con un período de incubación largo, en una población altamente susceptible. Sin embargo, en nuestro país aún no constituye un problema grave de salud, pero dado el gran flujo migratorio con Estados Unidos, es necesario establecer programas de prevención y control.

VIII.

GLOSARIO

- *Ataxia-telangiectasia*: inmunodeficiencia heredada como carácter autosómico. Tiene un comienzo clínico a los 2 años de edad aproximadamente. El síndrome completo consiste en ataxia, telangiectasia e infección senopulmonar crónica con anomalías de la inmunidad de células T y B; deficiencia selectiva de IgA presente en 40% de los pacientes.

- *Inmunodeficiencia combinada grave*: comienzo de los síntomas alrededor de los 6 meses con infección recurrente viral, bacteriana, por hongos y por protozoarios. Incluye la ausencia completa de inmunidad por células T y por células B. Ocurre en las formas autosómica y ligada al sexo.

- *Síndrome de DiGeorge*: trastorno por inmunodeficiencia asociado con síntomas que aparecen inmediatamente después de haber nacido, las características inmunitarias principales son: aplasia congénita o hipoplasia del timo, linfocitopenia que refleja números disminuidos de células T, ausencia de la función de las células T en sangre periférica.

- *Síndrome de Wiskott-Aldrich*: el síndrome completo consiste en eccema, infección piógena recurrente (otitis media, neumonía y meningitis) y trombocitopenia. El nivel de IgM en el suero habitualmente es bajo, con niveles altos de IgA e IgE. El padecimiento se hereda ligado al sexo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ablin, R. J., Gonder, M. J. "Possibly Immunosuppressive Factors in Blood Products". Ann Intern Med. 100/1/155-156 (1984).
2. Allan, J., Coligan, J. E. "Major glycoprotein antigens that induce antibodies in AIDS patients are encoded by HTLV-III". Science. 228/4703/1091-4 (1985)
3. Allen, J.V., Mellin, G.C. "The New Epidemic. Immune Deficiency, Opportunistic Infections, and Kaposi's Sarcoma". Am J Nursing. 82/11/1718-1722 (1982)
4. Allen, R.J. "Epidemiology of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in the United States". Seminars in Oncology. 11/1/4-11 (1984)
5. Altema, R., Bright, L. "Only homosexual haitians, not all haitians". Ann Intern Med. 99/6/877-878 (1983)
6. Ammann, A.J. "The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants and Children". Ann Intern Med. 103 /5/734-737 (1985)
7. Antonen, J. "Immunological Findings Associated with HTLV-III Antibody Positivity". Ann Clin Research. 17/81-85 (1985)
8. Barin, F., McLane, M.F. "Virus Envelope Protein of HTLV-III Represents Major Target Antigen for Antibodies in AIDS Patients". Science. 228/4703/1094-1096 (1985)

9. Beach, C.D., DeShazo, R.D. "Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)". Postgraduate Medicine. 70/1/167-179 (1984)
10. Bedry, J., Weinstein, W. "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Acquired Immunodeficiency Syndrome". N Engl J Med. 309/8/491-493 (1983)
11. Belsito, D. J. "Reduced Langerhans' cell IA Antigen and -ATPase Activity in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome". N. Engl J Med. 310/20/ 1279-1282 (1984)
12. Benítez, L. B. "Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, -SIDA): una nueva entidad nosológica". Rev Med. IMSS. 21/-6/527/535 (1983).
13. Berkman, S.A. "Infectious Complications of Blood Transfusions". Seminars in Oncology. 11/68/-76 (1984).
14. Biggar, R. H. "Thymosin α_1 Levels and Helper: Suppressor Ratios in Homosexual Men". N Engl J Med. 309/1/49 (1983)
15. Blaser, M.J. "Acquired Immunodeficiency Syndrome Possibly Anthropod-Borne". Ann Intern Med. 99/6/877 (1983).
16. Blattner, W.A., Biggar, R.J. "Epidemiology of Human T - Lymphotropic Virus Type III and the Risk of the Acquired - Immunodeficiency Syndrome". Ann Intern Med. 103/5/665-670 (1985)
17. Bloom, A. L. "Acquired immunodeficiency syndrome and other possible immunological disorders in European haemophiliacs". Lancet. 1/ 8392/1452-1454 (1984)

18. Bowen, D. L., Lane, H. C. "Immunopathogenesis of the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Ann Intern Med. 103/5/704 709 (1985)
19. Broder, J. "A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS". N Engl J Med. 311/20/1292-1298 (1984)
20. Brown, F. "Human Immunodeficiency Virus". Science. 232/ 4557/1486 (1986)
21. Brunet, J. B., Ancelle, R. A. "The International Occurrence of the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Ann Intern Med. 103/5/670-674 (1985)
22. Cabane, J. "AIDS in an apparently risk-free woman". Lancet. 2/8394/105/1984
23. Calabrese, L. H., Proffitt, M. R. "Lack of correlation between promiscuity and seropositivity to HTLV-III from a low incidence area for AIDS". N Engl J Med. 312/19/1256--1257 (1985)
24. Cavaille, M. C., Klatzmann, D. "Immunological Evaluation of Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients in France: Preliminary Results". Antibiotics and Chemotherapy. 32/ - 105-111 (1984)
25. CDC. "Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men-New York City and California". MMWR. 30/25/ 305- 308 (1981)

26. Chamberland, M.E., Castro, K.G. "Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States: An Analysis of Cases Outside High-Incidence Groups". Ann Intern Med. 101/617-623 (1984)
27. Chermann, J.C., Barré-Sinoussi, F. "Isolation of a New Retrovirus in a Patient at Risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome". Antibiotics and Chemotherapy. 32/48-53 (1984)
28. Clumeck, N. "Acquired Immunodeficiency Syndrome in African patients". N Engl J Med. 310/8/492-497 (1984)
29. Clumeck, N., VandePerre, P. "Heterosexual Promiscuity among African Patients with AIDS". N Engl J Med. 313/3/182 (1985)
30. Cohen, J. "AIDS- a review". British Journal of Hospital Medicine. 31/4/250-259 (1984)
31. Cohen, R. J., Samoswk, M.K. "Occult infections with M. Intracellulare in bonemarrow biopsy specimens from patients with AIDS". N Engl J Med. 308/24/1475 (1983)
32. Collier, A. C., Handfield, H. H. "Acquired Immune Deficiency Syndrome". Urol Clin North Am. 11/1/187-197 (1984)
33. Conant, M. A. "Speculations on the Viral Etiology of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Kaposi's Sarcoma". J. Invest Dermatol. 83/1/057s-162s (1984)
34. Conte, J. E., Hadley, W. K. "Infection-Control Guidelines for Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome- (AIDS)". N Engl J Med. 309/12/740-744 (1983)

35. Curran, J. W. "AIDS-two years later". N Engl J Med. 309/10/
609-611 (1983)
36. Curran, J. W. "Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
associated with transfusions". N Engl J Med. 310/2/69-76
(1984)
37. Curran, J. "The Epidemiology and Prevention of the Acquired
Immunodeficiency Syndrome" Ann Intern Med. 103/5/657-622 -
(1985)
38. Curran, J. M., Morgan, W. M. "The Epidemiology of AIDS: Cu
rrent Status and Future Prospects". Science. 229/1352-
1357 (1985)
39. Dardenne, M., Bach, J. F. "Low Serum Thymic Hormone Levels
in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome". N.-
Engl J Med. 309/1/48-49 (1983)
40. Davis, B. D., Dulbecco, R. MICROBIOLOGY. Harper and Row,-
Publishers. USA (1980)
41. Destegano, E., Friedman, R. M. "Acid-Labile Human Leukocy
te Interferon in Homosexual Men with Kaposi's Sarcoma and
Lymphadenopathy". J. Infect Dis. 146/4/451-455 (1982)
42. Dotz, W.I., Berman, B. "Kaposi's Sarcoma, Chronic Ulcera
tive Herpes Simplex, and Acquired Immunodeficiency". Arch
Dermatol. 119/93-94 (1983)
43. Durack, D. T. "Opportunistic Infections and Kaposi's Sar
coma in Homosexual Men". N Engl J Med. 305/24/1465-1467 -
(1981).

44. Elkin, Ch. M., León, E. "Intracranial Lesions in the Acquired Immunodeficiency Syndrome". JAMA. 253/3/ 393-396- (1985)
45. Essex, M., Allen, J. "Antigens of Human T-Lymphotropic - Virus Type III/Lymphadenopathy Associated Virus". Ann Intern Med. 103/5/700-703 (1985)
46. Evatt, V.L. "Coincidental Appearance of LAV/HTLV-III - antibodies in hemophiliacs and the onset of the AIDS epidemic". N Engl J Med. 312/8/483-483-486 (1985)
47. Eyster, M. E., Goedert, J. J. "Acid-Labile Alpha Interferon: A Possible Preclinical Marker for the Acquired Immunodeficiency Syndrome in Hemophilia". N Engl J Med. 309/10/583-586 (1983)
48. Fauci, A. S., Machre, A. M. "NIH-Conference- Acquired - Immunodeficiency Syndrome: Epidemiologic, Clinical, Immunologic, and Therapeutic Considerations". Ann Intern Med. 100/92-106 (1984)
49. Fauci, A. S., Masur, H. "NIH-Conference. The Acquired - Immunodeficiency Syndrome: An Update". Ann Intern Med. 102/800 813 (1985)
50. Fenner, F., White, D. O. VIROLOGIA MEDICA. La Prensa Médica Mexicana. México (1984)

51. Feorino, P.M. "Transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome.- evidence for persistent infection in blood donors". N Engl J Med. 312/20/1293-1296 (1985)
52. Forgacs, P., Tarshis, A. "Intestinal and Bronchial Cryptosporidiosis in an immunodeficient homosexual man". Ann Intern Med. 99/6/793-794 (1983)
53. Francioli, P., Clement, F. "Beta-2microglobulin in Acquired Immunodeficiency Syndrome". Antibiot Chemother. 32/147-152 (1984)
54. Francioli, P., Clement, F. "Beta-2-Microglobulin: A Sensitive Non Specific Marker of Acquired Immune Deficiency Syndrome". Eur. J. Clin. Microbiol. 3/68-69 (1984)
55. Gallo, R. C. "Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS". Science. 224/500-502 (1984)
56. Gallo, R. C., Wong, F. S. "A Human T-Lymphotropic Retrovirus (HTLV-III) as the Cause of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Intern Med. 103/5/679 (1985)
57. Gamsu, G., Hecht, S. T. "Pneumocystis carinii pneumonia - in homosexual men". Am J Roentgenology. 139/647-651 (1982)

58. Gerstoft, J., Nielsen, J. D. "AIDS in Denmark and Immunological Parameters among Homosexual Danish Men with Special Reference to the Prognosis of Patients with Low H/S-Ratios. A Report from the CAID". Antibiot Chemother. 32/127 (1984)
59. Gilmore, N.J., Beaulieu, R. "AIDS: acquired immunodeficiency syndrome". Can Med Assoc J. 128/1281-1284 (1984)
60. Gillin, J. J., Shike, M. "Malabsorption and Mucosal Abnormalities of the Small Intestine in the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Ann Intern Med. 102/619-622 (1985)
61. Giraldo, G., Beth, E. "Kaposi's Sarcoma: a Natural Model of Interrelationships between Viruses, Immunologic Responses, Genetics, and Oncogenesis". Antibiot Chemother. 32/1-11 (1984)
62. Goedert, J. J. "Blood Donation by Persons at High Risk of AIDS". N Engl J Med. 312/18/1190 (1985)
63. Goldsmith, M. F. "HTLV-III testing of donor blood imminent; complex issues remain". JAMA. 253/2/173-181 (1985)
64. González, A. A. "Inmunodeficiencia Adquirida". Gaceta Médica de México. 121/1-2/1-17 (1985)
65. Gordon, S.M., Valentine, F. T. "Acquired Immune Deficiency Syndrome Possibly Related to Transfusion in an Adult - without Known Disease-Risk Factors". J Infect Dis. 149/6 1030-1032 (1984)

66. Gottlieb, M.S. "Nonneoplastic AIDS Syndromes". Seminars in Oncology. 11/1/40-46 (1984)
67. Gottlieb, M. S., Fahye, J. L. "Immunologic Alterations in Acquire Immune Deficiency Syndrome". Antibiot Chemother. 32/99-104 (1984)
68. Gottlieb, M. S., Schroff, R. "Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men" N.Engl J Med. 305/24/1425-1431 (1981)
69. Goudsmit, J., Wertheim-van Dillen, P. "Acquired Immune Deficiency Syndrome Altered T cell Subset Ratios, and Cytomegalovirus Infections among Male Homosexuals in The Netherlands" Antibiot Chemother. 32/138-146 (1984)
70. Grieco, M. H., Reddy, M. M. "Elevate B₂-Microglobulin and Lysozyme Levels in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome". Clin Immunology and Immunopathology. 32/174 184 (1984)
71. Grim. "Projections for AIDS Epidemic" Science. 232/4758/ - 1589-1590 (1986)
72. Grady, W. W., Fligiel, S. "Thymus Involution in the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Am J Clin Pathol. 84/1/85 95 (1985)
73. Grossman, J. E. "Virologic Studies in a case of transfusion associated AIDS" N. Engl J Med. 311/22/1419-1422 - 1984)

74. Groopman, J. E., Chen, F. W. "Serological Characterization of HTLV-III Infection in AIDS and Related Disorders". J. - Infect Dis. 153/4/736-742 (1986)
75. Groopman, J. E., Sarngadharan, M. G. "Apparent Transmission of Human T-Cell Leukemia Virus Type III to a Heterosexual - Woman with the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Ann - Intern Med. 102/1/63-66 (1985)
76. Guinan, M. E., Thomas, P. A. "Heterosexual and Homosexual - Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. A - Comparison of Surveillance, Interview, and Laboratory Data". Ann Intern Med. 100/2/113-118 (1984)
77. Gupta, S. "Circulating immune complexes in AIDS". N Engl - J Med. 310/23/1530-1531 (1984)
78. Handsfield, H. H. "Acquired Immunodeficiency in Homosexual Men". Am J Roentgenology. 139/8/832-833 (1982)
79. Hardy, A. M., Allen, J. R. "The Incidence Rate of Acquired Immunodeficiency Syndrome in Selected Populations". JAMA. 253/2/215-220 (1985)
80. Henrickson, R. V., Osborn, K. G. "Epidemic of Acquired - Immunodeficiency in Rhesus Monkeys". Lancet. 1/8321/388-390 (1983)
81. Hersh, E. M., Reuben, J. M. "Elevated serum Thymosin α_1 Levels Associated with evidence of immune Dysregulation - in male homosexuals with a history of infectious diseases or Kaposi's Sarcoma". N. Engl J Med. 308/45-46 (1983)

82. Hirsch, M S. "Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic virus III (HTLV-III)". N Engl J Med. 312/1/ 1-4 (1985)
83. Hirsch, M. S., Kaplan, J. C. "Prospects of therapy for infections with Human T-Lymphotropic Virus type III". Ann Intern Med. 103/5/750-755 (1985)
84. Ho, D. D. "Antibody to lymphadenopathy-associated virus - in AIDS". N Engl J Med. 312/10/ 649-650 (1985)
85. Holmberg, K., Meyer, R. D. "Fungal Infections in Patients with AIDS and AIDS-related Complex". Scan J Infect Dis. 18/179-192 (1986)
86. Homma, T., Kanki, P. H. "Lymphoma in Macaques: Association with of Human T Lymphotropic Family". Science. 225/4663/716-718 (1984)
87. Ioachim, H. L. "Acquired Immune Deficiency Disease after Three Years- The Unsolved Riddle". Lab Invest. 51/1/1-6 (1984)
88. Izazola, J.A. Dirección General de Epidemiología, S.S. Comunicación personal Diciembre /1986
89. Jones, P., Hamilton, P. "HTLV-III Antibodies in Haematology Staff". Lancet. 1/8422/217 (1985)
90. Kalyanaraman, V.J., Cabradilla, C.D. "Antibodies to the Core Protein of Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) in Patients with AIDS". Science. 225/4659/321-312 (1984)

91. Karpar, A., Bevan, P.C. "Lytic Infection by British AIDS virus and Development of Rapid Cell Test for Antiviral Antibodies". Lancet. 2/8457/695-696 (1985)
92. Katzman, M., Elmets, C. A. "Molluscum Contagiosum and the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Ann Intern Med. 102/3/413-414 (1985)
93. Kitchen, L. W., Barin, F. "Aetiology of AIDS -antibodies to human T-cell leukemia virus (type III) in haemophiliacs". Nature. 312/5992/367-369 (1984)
94. Klein, R.S. "Oral Candidiasis in High-Risk patients as the initial manifestation of the Acquired immunodeficiency syndrome". N Engl J Med. 311/6/554-558 (1984)
95. Kreiss, J. K., Kitchen, L.W. "Antibody to Human T-Lymphotropic Virus Type III in Wives of Hemophiliacs". Ann Intern Med 102/623-626 (1985)
96. Kreiss, J. K., Lawrence, D.N. "Antibody to Human T- Cell Leukemia Virus Membrane Antigens, Beta-2-Microglobulin Levels, and Thymosin Alpha 1 Levels in Hemophiliacs and their Spouses". Ann Intern Med. 100/2/178-182 (1984)
97. Koneman, E. W., Allen, S. D. DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO. Ed.- Médica Panamericana. Argentina (1983)
98. Landy, A., Poon, T. "Immunologic Studies in Asymptomatic Hemophilia Patients. Relationship to Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)". J Clin Invest. 71/1500-154 (1983)
99. Landesman, S. H. "The AIDS epidemic". N Engl J Med. 312/8/521-525 (1985)
100. Lane, H.C. "Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome; evidence for a selective defect in soluble antigen recognition". N Engl J Med. 313/2/79-84 (1985)
101. Lance, H. C., Masur, H. "Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". N. Engl J Med. 309/8/453-459 (1983)
102. Lapointe, N. "Transplacental transmission of HTLV-III virus". N Engl J Med. 312/20/1324 (1985)

103. Letvin, N. L., Hunt, R. E. "Animal Models of AIDS". Seminars in Oncology. 11/1/18-28 (1984)
104. Levine, A. M., Meyer, P. R. "Development of B-cell Lymphoma in Homosexual Men". Ann Intern Med. 100/7-13 (1984)
105. Levy, R. M. "Intracerebral-mass lesions in the acquired-immunodeficiency Syndrome (AIDS)". N Engl J Med. 309/23/1454-1455 (1983)
106. Lind, J.E., Gross, P. L. "Malignant Lymphoma Presenting as Kaposi's Sarcoma in a Homosexual Man with Acquired Immunodeficiency Syndrome". Ann Intern Med. 102/3/338-340 (1985)
107. Macher, A. M. "Death in the AIDS patients: role of Cytomegalovirus". N Engl J Med. 309/23/1454 (1983)
108. Macher, A.M. "Acquired Immunodeficiency Syndrome". Am FamPhysician. 30/6/131-144 (1984)
109. Maloney, M. J. "AIDS in a child 5 1/2 years after a transfusion". N Engl J Med. 312/19/1256 (1985)
110. Marche, C., Neguesse, Y. "Histopathological Studies of Lymphadenopathy in AIDS: Tentative Classification. Preliminary Report". Antibiot Chemoth. 32/76-86 (1984)
111. Margolick, B., Volkman, D. J. "Clonal Analysis of T-Lymphocytes in the Acquired Immunodeficiency Syndrome". J. Clin Invest. 76/709-715 (1985)
112. Marmor, M., Lyden; M. "Containing the AIDS Epidemic". JAMA 254/15/2059-2060 (1985)
113. Marx, J. L. "Strong new candidate for AIDS agent". Science 224/475-477 (1984)
114. Masur, H., Michelis, M. A. "An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia". N Engl J Med. 305/24/1431-1438 (1981)
115. Mathur, U. W., Spigland, I. "Longitudinal study of persistent generalised lymphadenopathy in homosexual men: relation to acquired immunodeficiency syndrome". Lancet. 1/8385/1033-1038 (1984)
116. McEvoy, M., Tillett, H. "AIDS for all by the year 2000". British Medical Journal. 290/453 (1985)

117. McLena, J. M., Thomas, I. K. "Acquired immune deficiency syndrome". British Medical Journal. 286/1651 (1983)
118. Melbye, M. "Anal intercourse as a possible factor in heterosexual transmission of HTLV-III to spouse of hemophiliacs". N Engl J Med. 312/13/857. (1985)
119. Melbye, M., Biggar, R. J. "Immunologic Studies in Healthy Danish Homosexual Men". Antibiot Chemother. 32/117-126 (1984)
120. Mildvan, D., Mathur, U. "Opportunistic Infections and Immune Deficiency in Homosexual Men". Ann Intern Med. 96/1/700-704 (1982)
121. Millard, P. R. "AIDS: Histopathological Aspects". J. Pathol. 143/223-239 (1984)
122. Miller, R. D., Dove, J. R. "Acquired Immunodeficiency -- Syndrome (AIDS) and Blood Products". Anesthesiology. 58/6/493-494 (1983)
123. Montagnier, L. "Lymphadenopathy-Associated Virus From Molecular Biology to Pathogenicity". Ann Intern Med. 103/5/689-693 (1985)
124. Murphy, M. F., Metcalfe, P. "Immune Neutropenia in Homosexual Men". Lancet. 1/8422/217-218 (1985)
125. Murray, H. W. "Impaired production of lymphokines and immune (Gamma) interferon in the acquired immunodeficiency syndrome". N Engl J Med. 310/14/883-889 (1984)
126. Murray, J. F. "Pulmonary Complications of the acquired immunodeficiency syndrome: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop". N Engl J Med. 310/25/1682-1688 (1984)
127. Ollé-Going, J. E. "Groups at High Risk for AIDS". N Engl J Med. 311/2/124 (1984)
128. Osborn, K. G., Phahalada, S. "The Pathology of an Epizootic of Acquired Immunodeficiency in Rhesus Macaques". Am J Pathology. 114/1/94-103 (1984)
129. Osterholm, M. T., Bowman, R. J. "Screening Donated Blood and Plasma for HTLV-III Antibody: Facing More than One - Crisis?". N Engl J Med. 312/18/1137 (1985)
130. Pape, J. W. "Characteristic of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti". N Engl J Med. 309/16/-

945-950 (1983)

131. Pape, J. W., Mellors, J. W. "Malnutrition or AIDS in Haiti". N Engl J Med. 310/17/1119-1120 (1984)
132. Payne, P. "Identification of *Cryptosporidium* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". N Engl J. Med. 309/10/513-514 (1983)
133. Pearce, R. B. "AIDS and parasitism". Lancet. 1/8391/1411 (1984)
134. Pearl, T. C. Y., Reid, M. E. "Positive Direct Antiglobulin Test Associated with Hyperglobulinemia in Acquired-Immunodeficiency Syndrome (AIDS)". Am J. Hematology. 19/145-150 (1985)
135. Pepose, J.J., MacRae, J. "The Impact of the AIDS Epidemic on Corneal Transplantation". Am J Ophthalmol. 100/4/610-613 (1985)
136. Petriccioni, J. C. "Licensed Test for Antibody to Human Lymphotropic Virus Type III. Sensitivity and Specificity". Ann Intern Med. 103/5/726-729 (1985)
137. Pinching, A. J. "The acquired immune deficiency syndrome". Clin Exp Immunol. 56/1-13 (1984)
138. Piot, P., Taelman, H. "Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Heterosexual Population in Zaire". Lancet. 2/8394/65-69 (1984)
139. Pitchenik, A. E., Cole, C. "Tuberculosis, Atypical Mycobacteriosis, and the Acquired Immunodeficiency Syndrome Among Haitian and Non-haitian Patients in South Florida". Ann Intern Med. 101/5/641-645 (1984)
140. Pitchenik, A. E., Shafron, R. D. "The Acquired Immunodeficiency Syndrome in the Wife of a Hemophiliac". Ann Intern Med. 100/52-65 (1984)
141. Popovic, M., Sarngadharan, M. G. "Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and Pre-AIDS". Science. 224/497-500 (1984)

142. Quagliarello, V. "The Acquired Immunodeficiency Syndrome: Current Status". The Yale Journal of Biology and Medicine. 55/443-452 (1982)
143. Quinn, T.H., Goodell, S. E. "Infections with Campylobacter jejuni and Campylobacter-like Organisms in Homosexual Men". Ann Intern Med. 101/187-192 (1984)
144. Quinan, G. V., Siegel, J. P. "Mechanism of T-Cell functional Deficiency in the Acquired Immunodeficiency Syndrome" Ann Intern Med. 103/5/710-714 (1985)
145. Ragni, M. V., Kiernan, S. "Acquired Immunodeficiency Syndrome in the child of a haemophiliac". Lancet. 1/842/17133-135 (1985)
146. Reichert, C. M., O'Leary, T. J. "Autopsy Pathology in the Acquired Immune Deficiency Syndrome". Am J Pathol. 112/357-382 (1983)
147. Rozenbaum, W., Seux, D. SIDA- Realidades y Fantasmas. Ed. Kat n. México (1985)
148. Rubinstein, A. "Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants". Am J Dis Child. 137/825-827 (1983)
149. Safai, B. "Clinical features of Kaposi's sarcoma/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Its Management". Antibiot Chemother. 32/54-70 (1984)
150. Safai, B. "Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome". Lancet. 1/8392/1438-1440 (1980)
151. Sandor, E. "Herpes zoster Ophthalmicus in patients at risk for AIDS". N Engl J Med. 310/17/1118 (1984)
152. Sarngadharan, M. G. "Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS". Science. 224/506-508 (1984)
153. Schiff, I. "HTLV-III antibody testing in Sperm donors". N Engl J Med. 312/25/1638 (1985)
154. Schupbach, J. "Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS". Science. 224/503-505 (1984)

155. Schupbach, J. "Antibodies to HTLV-III in swiss patients with AIDS and pre-AIDS and in Groups at risk for AIDS". N Engl J Med. 312/5/265/270 (1985)
156. Scott, G.B. "Acquired immunodeficiency syndrome in infants" N Engl J Med. 310/2/76-82 (1984)
157. Seligman, M. "AIDS- a immunologic reevaluation". N Engl J Med. 311/20/1286-1292 (1984)
158. Shanon, K. M., Ammann, A. J. "Acquired immune deficiency syndrome in childhood". J Pediatrics. 106/2/332-342- (1985)
159. Sherear, G. M. "Allogenic Leukocytes as a possible factor in induction of AIDS in homosexual men". N Engl J Med. 308/4/223-224 (1983)
160. Shearer, G. M. "Blood transfusion and susceptibility to AIDS". N Engl J Med. 310/24/1601 (1984)
161. Shearer, G. M. "Other factors to consider in infantile-AIDS". N Engl J Med. 311/3/189-190 (1984)
162. Siegal, F. P. "Immune Function and Dysfunction in AIDS" Seminars in Oncology. 11/1/29-39 (1984)
163. Siegal, F. P., López, C. "Severe Acquired Immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perinatal ulcerative Herpes simplex lesions". N Engl J Med. 305/24/1439-1444 (1981)
164. Sierra, M. J., Ponce de León, S. R. "Prevalencia de anticuerpos contra el virus asociado a linfadenopatía/virus linfotrópico humano tipo III de células T (LAV/HTLV-III) en una población de homosexuales en México". Salud Pública de México. 28/2/180-186 (1986)
165. Sinkovics, J. C., Gyorkey, F. "Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): Speculations About Its Etiology and Comparative Immunology". Reviews of Infectious Diseases. 6/5/745-760 (1984)
166. Soskolne, C. L. "The Acquired Immunodeficiency Syndrome and Female Sexual Partners of Bisexual Men". Ann Intern Med. 100/2/312 (1984)

167. Stanisławski, E. C., Ibarra, P. C. "Un caso de síndrome de Inmunodeficiencia adquirida de sujeto homosexual masculino en México. I. Aspectos microscópicos y ultraestructura". Rev. Med. IMSS. 22/2/121-126 (1984)
168. Stites, D. P., Fudenberg, H. H. INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA. El Manual Moderno. México (1985)
169. Tapper, M., Rotterdam, H. Z. "Adrenal Necrosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Ann Intern Med. 100/2 239-241 (1984)
170. Taube, S., Goldberg, M. "The Science Base Underlying Research on Acquired Immune Deficiency Syndrome". Public Health Reports. 98/6/559-565 (1983)
171. Tsoukas, C. "Association of HTLV-III antibodies and cellular immune status of hemophiliacs". N Engl J. Med. 311/23/1514-1515 (1984)
172. Urteaga, D. B. AIDS, LA PLAGA DEL SIGLO XX. Ed. SIBI. -- Miami (1985)
173. Van Den Akker, R., Hekker, A.C. "Heat Inactivation of serum may Interfere with HTLV-III/LAV serology". Lancet: 2/8456 672 (1985)
174. Vanley, G. T., Huberman, R. "Atypical Pneumocystis carinii Pneumonia in Homosexual Men with Unusual Immunodeficiency". Am J Roentgenology. 138/1037-1041 (1982)
175. Vieira, J., Frank, E. "Acquired Immune Deficiency in Haitians. Opportunistic Infections in Previously Healthy - Haitian Immigrants". N. Engl J. Med. 308/3/125-129 (1983)
176. Weiss, S. H., Goedert, J. J. "Screening Test for HTLV-III (AIDS-agent) Antibodies: Specificity, Sensitivity, and - Applications". JAMA. 253/2/221-225 (1985)
177. Wong, S. F., Gallo, R.C. "The family of Human T-Lymphotropic Leukemia Viruses: HTLV-I as the cause of Adult T-Cell Leukemia and HTLV-III as the cause of Acquired Immunodeficiency Syndrome". Blood. 65/2/253-263 (1985)

178. Wormser, G. P. "Needle-Stick injuries during the care of patients with AIDS". N Engl J Med. 310/22/1462 (1984)
179. Zakowski, P., Fligiel, S. "Disseminated Mycobacterium avium intracellulare Infection in Homosexual Men Dying of Acquired Immunodeficiency". JAMA. 248/22/2980-2982 (1982)
180. Ziegler, J. L. "Non-Hodgkins Lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome". N Engl J Med. 311/9/565-571 (1984)
181. Ziegler, J.L., Templeton, A. C. "Kaposi's Sarcoma: A comparison of classical, Endemic, and Epidemic Forms". Seminars in Oncology. 11/1/47-52 (1984)
182. Zimmerman, D. "AIDS Roundup: The Diagnosis & Etiology. Investigating B₂M as a Marker in detection, Blood Screening". Medical Tribune. 24/26/17 (1983)
183. Zolla, S. P. "B₂-Microglobulin and the Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Low-Incidence Area". JAMA. 253/1/43-44 (1985)
184. Zolla, S. P. William, D. "Quantitation of B₂-Microglobulin and Other Immune Characteristics in a Prospective Study of Men at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome". JAMA. 251/22/1951-1955 (1984)
185. "Immunocompromised Homosexuals". Lancet. 2/8259/1325-1326 (1981)
186. "Neurological Complications now characterizing many AIDS-victims". JAMA. 248/22/1941-1942 (1982)
187. "Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's Sarcoma and opportunistic infections". N Engl J Med. 306/4/ 248-252 (1982)
188. "Clinical Summary". Pharmacia Diagnostic AB (1984)
189. "Acquired Immunodeficiency Syndrome: An Update". Epidemiological Bulletin. Pan American Health Organization. 6/1/11-8 (1985)

190. "Recommendations for preventing possible HTLV-III/LAV virus from tears". JAMA. 254/11/1429 (1985)
191. "Revised Definition of Persons Who Should Refrain from Donating Blood and Plasma". JAMA. 254/14/1886 (1985)
192. "EL SIDA y su virus". Mundo Científico. 5/50/860-871 (1985)