

870127

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DETERMINACION DE LA INCIDENCIA DE PROSTITUTAS Y
HOMOSEXUALES DE TIJUANA, B. C. Y GUADALAJARA,
JAL. INFECTADOS CON EL VIRUS DEL SIDA, MEDIANTE
UNA PRUEBA INMUNOENZIMATICA

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA:

MARIA EUGENIA ACEVEDO MARQUEZ

ASESOR: MA. DEL SOCORRO PULIDO

GUADALAJARA, JALISCO, A 11 DE ABRIL DE 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

Introducción	6
Capítulo I: GENERALIDADES DE LOS RETROVIRUS.	
1.—Antecedentes históricos	9
2.—Origen de los retrovirus	10
3.—Biología Molecular del HTLV-III/LAV	12
4.—Ciclo de multiplicación del HTLV-III/LAV...	18
Capítulo II: EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR HTLV-III/LAV.	
1.—La incidencia en Estados Unidos	22
2.—La incidencia internacional	29
Capítulo III: ESPECTRO CLINICO DE LA INFECCION POR HTLV-III/LAV.	
1.—Patogénesis	36
2.—Manifestaciones clínicas	41
3.—Signos y síntomas del SIDA	54
4.—Alteraciones inmunológicas	61
Capítulo IV: ASPECTOS PSICOSOCIALES SOBRE EL SIDA.	
Capítulo V: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HTLV-III/LAV.	
1.—Diagnóstico	73

2.—Tratamiento	75
3.—Profilaxis	81

Capítulo VI: MATERIAL Y METODO

1.—Muestreo	95
2.—Reactivos e instrumentos	95
3.—Técnica Inmunoenzimática	98

Capítulo VII: RESULTADOS.

1.—Resultados	107
2.—Discusión	110
3.—Conclusión	112

Bibliografía	114
--------------------	-----

Introducción

Las enfermedades tienen su origen con el hombre mismo, desde los tiempos más remotos han existido haciendo que el hombre luche por conservar su especie.

En nuestros días se presenta una enfermedad compleja y multifacética, que podría desarrollarse más allá de lo previsible. La importancia que ha tomado el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es creciente y absoluta desde 1981, año en el que se reportaron los primeros casos en los Estados Unidos, como lo es el inquietante interés que se muestra en lo que respecta a múltiples aspectos de este síndrome.

Es de gran relevancia saber lo que es la realidad clínica del SIDA y el procedimiento a seguir en el laboratorio clínico, pues ambos se encuentran en estrecha relación y son imprescindibles para el diagnóstico, tratamiento y prevención.

Las interpretaciones e ideas falsas sobre el SIDA por gran parte de la población mundial, además de la indiferencia de muchos profesionales de la salud contribuyen a dificultar aún más la labor de los especialistas interesados en establecer medidas preventivas. No obstante, es definitivamente necesaria la documentación y orientación sobre la problemática que presenta esta enfermedad, sin lo cual es virtualmente imposible tomar conciencia de que es un problema de salud de cada país, en unos más grave que en otros por el mayor número de casos.

El SIDA fue definido primeramente por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, como una enfermedad caracterizada por infecciones oportunistas y enfermedades malignas en pacientes con una causa desconocida de inmunodeficiencia. El patrón clínico ha sido asociado con ciertas características epidemiológicas y anormalidades inmunológicas.

La infección por HTLV-III/LAV causa actualmente un amplio espectro clínico, el SIDA es sólo un ejemplo y por supuesto, la forma más severa; aunque la historia natural de la enfermedad todavía no ha sido claramente definida, sí se sabe que la infección por HTLV-III/LAV persistente puede ser evidenciada en personas asintomáticas por la presencia de anticuerpos específicos para el virus.

Conociendo la creciente morbi-mortalidad del SIDA en otros países, es apremiante la necesidad de precisar el estado actual de este síndrome en nuestro país, por lo que inicio esta investigación para establecer la incidencia de infección por HTLV-III/LAV en determinadas poblaciones (homosexuales y prostitutas) mediante pruebas serológicas, así como para ayudar a precisar la magnitud del SIDA en México, lo cual contribuirá a establecer una vigilancia epidemiológica e iniciar medidas profilácticas (preventivas) que a la postre son el único recurso efectivo contra el SIDA.

CAPITULO I

Generalidades de los Retrovirus

ANTECEDENTES HISTORICOS

El origen de la Oncología Viral se inicia a principios de este siglo con el trabajo realizado por Ellerman y Bang (1908) sobre la inducción de leucemias en pollos utilizando un filtrado libre de células de tejidos de pájaros leucémicos (31). Poco después, en 1910, los retrovirus entran en la historia de la medicina cuando P. E Rous descubrió que un cáncer en el tejido conectivo de los pollos era causado por un virus (Virus del Sarcoma de Rous). Posteriormente en los años 30's fue reportada la participación de los virus en la etiología del fibroma y papiloma de conejo, y carcinoma de ratón, además se descubrieron numerosos virus ADN y ARN con propiedades oncogénicas para diversas especies de animales.

Gracias a ellos comenzamos a entender mejor el génesis de ciertos cánceres y algunos mecanismos de la diferenciación celular, además, proporcionan información sobre el origen de una parte del genoma de las células y sobre el sentido de la información genética en los organismos superiores. En el año de 1970 fue publicado el descubrimiento de la Reverso Transcriptasa (ADN-Polimerasa dependiente de un ARN viral), la cual proporciona una explicación de cómo el ARN del genoma de los retrovirus puede ser copiado en forma de ADN en la célula infectada. Esta enzima descubierta por Temin-Mizutani-Baltimore asegura "un flujo de regreso" de la información genética del estado de ARN hacia el estado de ADN, cuando lo que se admitía en esta época era que

la información genética no podía pasar más que en el sentido inverso, este descubrimiento fue considerado durante algún tiempo como un atentado contra el dogma central de la Biología Molecular. En nuestros días el proceso de transcripción inversa es la piedra angular de las interpretaciones de una fracción importante del genoma (66).

Finalmente durante el año de 1979 fue posible la detección, aislamiento y caracterización del primer retrovirus humano HTLV, Human T-Lymphotropic Virus (Virus Linfotrópico de Células T Humanas); a partir de esta fecha más de 100 aislamientos de retrovirus humanos agrupados en tres especies distintas han sido reportados por muchos laboratorios en el mundo (31).

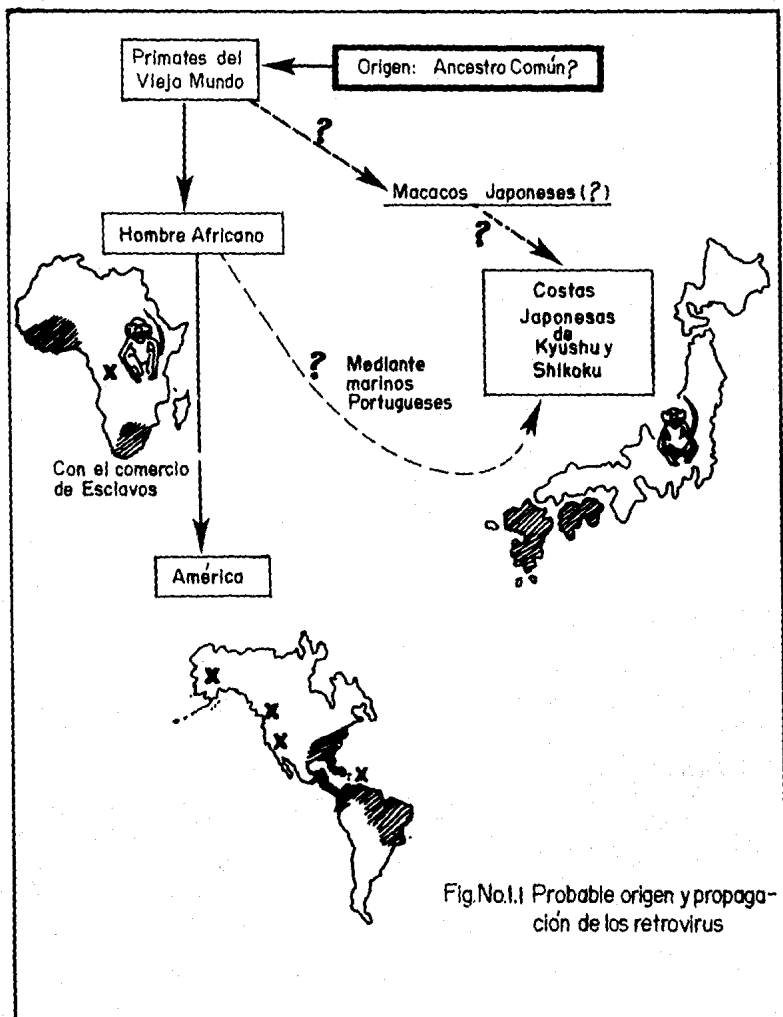
ORIGEN DE LOS RETROVIRUS

En la actualidad se han reconocido tres especies de retrovirus humanos: HTLV-I, HTLV-II y HTLV-III. Estos virus tienen capacidad para infectar células T maduras y como su nombre lo indica son linfotrópicos, además inducen la formación de células gigantes multinucleadas y dañan las funciones de las células T y en algunos casos les causan la muerte. A pesar de existir entre ellos algunas similitudes, los virus de esta familia están asociados a dos enfermedades que son opuestas por naturaleza. HTLV-1 es el agente etiológico de la leucemia de células T de adultos (ATL) y es endémico en Africa, Centro y Suramérica, el Caribe y una pe-

queña región del suroeste de Japón; el virus HTLV-II fue aislado de un paciente con leucemia de células "peludas", aunque no se ha comprobado que éste sea el agente etiológico y HTLV-III/LAV es el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (69).

Estas tres especies probablemente tengan un ancestro común, sin embargo la trayectoria evolucionaria exacta no se conoce. (Fig. 1.1).

Evidencias substanciales mantienen la hipótesis de que HTLV-I se originó en Africa. Probablemente este virus fue llevado a las islas de Japón en el siglo XVI por marinos portugueses que estuvieron en Africa Central, quizás llegó a América por el comercio de esclavos y posiblemente fue introducido a Europa por otros grupos entre los siglos XVIII y XX (28). Estudios epidemiológicos sugieren que el SIDA se originó en Africa Central. Un virus estrechamente relacionado con HTLV-I se encontró en algunos monos del Viejo Mundo, especialmente en los monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*) creyéndose que el virus estuvo presente en los primates por mucho tiempo, Essex y col., han demostrado que el mismo mono del Viejo Mundo, aparentemente sano también está infectado naturalmente con un virus relacionado con HTLV-III, por lo que se cree que el virus no es patógeno para esta especie (28). Este virus STLV-III (Simian T-Lymphotropic Virus, Type III) posee características morfológicas, estructurales, de crecimiento y proteínas virales similares con los de HTLV-III/LAV.



HTLV-III fue aislado también de cuatro "macacos" enfermos, tres con Síndrome de Inmunodeficiencia y uno con linfoma, estos *Macacus rhesus* son originarios de ciertas regiones de Asia donde se han reportado algunos casos de SIDA, por lo tanto, esto es una prueba preliminar para creer en la posibilidad de que un virus relacionado con HTLV-III de primates del Viejo Mundo pudo haber sido transmitido al hombre (40).

Recientemente Saxinger y col., examinaron sueros obtenidos de un estudio realizado en 1972 en niños de una zona rural de Uganda y encontraron que el 65% de los niños aparentemente saludables presentaban anticuerpos anti-HTLV-III/LAV. Este es el dato más antiguo que se tiene de sueros positivos y la incidencia fue inesperadamente alta. Probablemente estos anticuerpos son el resultado de infecciones con el mismo virus o uno parecido al que encontramos en la actualidad. Estas observaciones sugieren, además, que el virus que se originó en Africa Central ha sido propagado recientemente (28).

BIOLOGIA MOLECULAR DEL HTLV-III/LAV

HTLV-III/LAV es un tipo de retrovirus que no se había reconocido antes de la emergencia del SIDA, pero la experiencia previa con otros retrovirus y las técnicas modernas en Biología Molecular permitieron la rápida caracterización de este virus, y en la actualidad tenemos una imagen pre-

cisa de las características estructurales y de sus propiedades biológicas.

Aunque no se ha reproducido directamente la enfermedad en animales, sí hay evidencias indirectas de que la infección con este virus en humanos puede desencadenarse en el llamado "Complejo Relacionado con SIDA" y, menos frecuentemente, en un SIDA.

Por otra parte, a pesar de las similitudes que existen entre las tres especies de HTLV mencionadas, la estructura y biología molecular del HTLV-III/LAV es diferente en muchos aspectos. Por ejemplo, mientras que la infección de linfocitos T humanos con HTLV-I y HTLV-II produce frecuentemente transformación e inmortalización de estas células, la infección con HTLV-III/LAV generalmente origina la muerte celular; debido al propósito de este trabajo, sólo se describirá la estructura y propiedades del genoma de HTLV-III/LAV.

El HTLV-III/LAV está clasificado de la siguiente manera:

Familia:	Retroviridae
Género:	Lentivirus
Especie:	HTLV-III

El genoma del HTLV-III/LAV está compuesto por dos cadenas sencillas e idénticas de ARN (35s) unidas por un enlace covalente estructural localizado cerca de la terminal

5' y por uniones hidrógeno que se encuentran en varios puntos a lo largo de las cadenas para formar un genoma ARN 70s (DIPLOIDE). La unidad 35s (HAPLOIDE) de ARN es genéticamente autousuficiente y puede iniciar la infección viral si se introduce en la célula huésped. El virión del HTLV-III/LAV tiene una envoltura y contiene tres clases de proteínas: Proteínas estructurales internas (p), Glicoproteínas de la envoltura (gp) y la Reverso-transcriptasa. Por lo tanto, tres genes estructurales (*gag*, *pol* y *env*) son necesarios para la multiplicación del virus (Fig. 1.2)

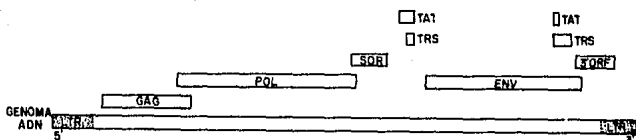


FIG.12 GENOMA DEL HTLV III/LAV.

El gen *gag* codifica una poliproteína de aproximadamente 55 Kd (p55), esta poliproteína no glicosilada está presente en gran cantidad de células infectadas por el virus, fragmentándose para formar las siguientes proteínas: p17, una fosfoproteína de la posición amino terminal; p24 que es adyacente a p17 y un péptido *gag* de la posición carboxilo terminal de aproximadamente 15 Kd (p15), el cual posteriormente debe fragmentarse para formar dos pequeños péptidos. Aunque p24 y p17 son detectables tanto en el virus extracelular como en fragmentos de células infectadas por el

virus, la proteína p55 no está presente en cantidades significativas en el virus (23).

El segundo es el gen *pol*, que codifica la enzima Reverso Transcriptasa cuya actividad describiremos más adelante.

El tercer gen es *env*, codifica una glicoproteína de aproximadamente 160 Kd (gp160) que se encuentra en las células infectadas. A pesar de que gp160 no está presente en la partícula viral, proporciona una amino terminal para la glicoproteína gp120 (sirviendo como proteína de fijación para las espículas del virus), y un grupo carboxilo terminal para una proteína gp41 del pelyos y membrana celular. Tanto gp120 como gp41 están presentes en las partículas virales y en las células infectadas.

Además, el genoma de HTLV-III/LAV contiene otros genes que codifican tres proteínas adicionales, las cuales no son comunes para todos los retrovirus: el gen *sor* codifica una proteína de peso molecular aproximado de 23 Kd (p23) cuya función no está determinada y el gen *orf* que codifica a una proteína miristilada de 27 Kd que se encuentra en las células infectadas (23, 64). El gen *trans*-activador "*tat* III", codifica una proteína nuclear de 14-Kd cuya función es intensificar la expresión de los genes unidos a la secuencia terminal (LTR) del HTLV-III. Este gen "*tat*-III" se ha demostrado que es esencial para la replicación del virus y también se le ha relacionado con la capacidad de transformación celular. Probablemente la proteína "*tat*" no sólo interactúa

con LTR sino también con elementos específicos que regulan el crecimiento y función de linfocitos (28,4); así, la expresión de este factor (proteína "tat") en subpoblaciones específicas de linfocitos T₄ puede producir la expresión inapropiada de genes supresores del crecimiento y muerte celular (61).

Evidencias de un séptimo gen en el genoma de HTLV-III/LAV han sido reportadas recientemente por Haseltine y col; este es un segundo gen *trans*-activador necesario para la activación de la expresión de los genes *gag* y *env*, pero no para el gen *tat*-III. En ausencia de este factor, la síntesis de las proteínas codificadas por *gag* y *env* están marcadamente atenuadas, sin tener ningún cambio aparente en la producción de ARN mensajero viral. Este descubrimiento junto con la observación de que la expresión de *tat*-III no depende de la función del segundo *trans*-activador indican que este nuevo gen ejerce su efecto en un nivel post-transcripcional (64).

La región del genoma requerida para esta segunda función *trans*-activadora es distinta, pero parcialmente superpuesta, entre los genes *tat*-III y *env*; esta región bipartita está presente en todas las variantes de HTLV-III/LAV y el gen es llamado provisionalmente *art* (64).

Por lo tanto, la expresión de los genes estructurales de HTLV-III/LAV está gobernada en forma post-transcripcional por el producto de los genes *tat*-III y *art*. Así, HTLV-III/LAV puede establecer un estado de latencia en las células

T que no han sido activadas y la carencia de la función de los genes *tat-III* o de *art* puede producir un estado de infección caracterizado por la acumulación de ARN viral sin la síntesis de las proteínas estructurales del virus; pero una rápida liberación del estado de latencia puede llevarse a cabo en ausencia de la síntesis de ARN nuevo, si la función de *tat-III* o de *art* son reconstituídas. Puede inferirse de esto, que la diferenciación celular dependiente de la actividad de *tat-III* y *art* pueden explicar la relación entre latencia de HTLV-III y la activación de células T (64).

Alternativamente, reguladores post-transcripcionales pueden jugar un papel importante en el ciclo lítico del virus. Un período temprano de la infección caracterizado por la acumulación de ARN viral, pero no de las proteínas del virión, representa a una fase de latencia en la cual son producidas proteínas virales tóxicas para las células T₄ y el paso de un estado temprano a uno tardío de la infección reflejaría la activación de una o de ambas funciones de los genes *tat-III* y *art*, tal paso de temprano-tardío permitiría antes, la acumulación de ARN mensajero, que de componentes virales tóxicos. También hay evidencias de que la modulación de la actividad de *tat-III* puede resultar en la producción incrementada de virus o muerte celular prematura atribuida a los altos niveles de productos del gen *tat-III* (lo cual puede explicar también la disminución de los títulos del virus); tanto los productos de *tat-III* como los de *art* proporcionan un blanco atractivo para agentes antivirales, ya que ambos operan en un nivel

post-transcripcional y son requeridos para la multiplicación del virus (64).

Todas estas proteínas o antígenos virales (p55, p24, gp 160, etc.) se denominan de acuerdo a sus pesos moleculares que son determinados mediante electroforesis en gel de poli-acrilamida, por ejemplo; el gen *gag* que codifica una proteína de 55 Kd se nombra p55. La prueba confirmativa de infección por HTLV-III/LAV llamada Western Blot, está basada precisamente en la búsqueda de anticuerpos específicos contra estos antígenos de HTLV-III/LAV.

CICLO DE MULTIPLICACION

La multiplicación del HTLV-III/LAV se inicia con:

1.—ADSORCION:

El virión se une específicamente a los receptores T_4 expresados en la membrana celular de linfocitos T_4 principalmente (11, 22).

2.—PENETRACION Y DESNUDAMIENTO:

La penetración del virus ocurre cuando la envoltura de éste se fusiona con la membrana del linfocito, liberándose la nucleocápside desnuda hacia el citoplasma, donde posteriormente el ARN es liberado.

3.—FASE DE SINTESIS:

Una vez que el ARN se encuentra libre en el citoplas-

ma de la célula huésped (linfocito) se transcribe o copia en un ADN de cadena lineal por medio de la enzima Reverso Transcriptasa, la cual asegura una reversión en el sentido usual de transferencia de información genética. El ADN se hace circular y pasa del citoplasma hacia el núcleo de la célula (5-12 horas después de la infección).

Después de 24 horas uno de los ADN circulares se integra a los cromosomas celulares constituyendo un provirus. Todas las formas de ADN (lineal, circular y provirus) contienen una copia completa del genoma y son infecciosas.

Los nuevos ARN se formarán por la transcripción del provirus integrado. La cadena de ARN (+) 35s servirá como plantilla para la síntesis de poliproteínas *gag*. Las glicoproteínas *env* se formarán de un ARN (+) 21s derivado del ARN 35s por ruptura de un fragmento de 500 bases. La proteína *pol* resultará de la lectura ocasional del gen en el ARN 35s produciendo una poliproteína *pol - gag*. Todas estas poliproteínas son después fracturadas en polipéptidos finales.

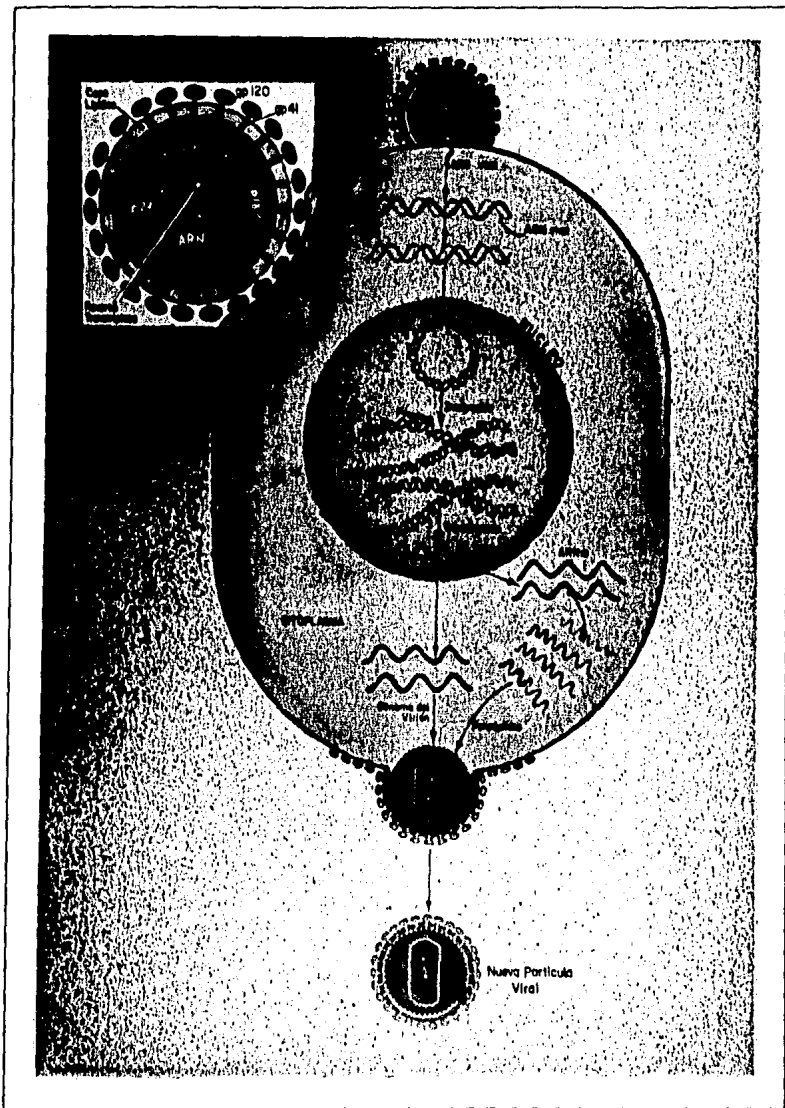
4.—MADURACION:

Algunos de los ARN 35s presentes en el citoplasma son ensamblados con las nuevas proteínas *gag* de centro (o "core") formando nucleocápsides nuevas, mientras que las glicoproteínas *env* codificadas por el virus, son incorporadas en ciertos sitios de la membrana de la célula huésped durante el ensamble de la nucleocápside.

5.—LIBERACION:

Esta nucleocápside recién formada emerge en los sitios de la membrana con glicoproteínas y queda envuelta en ellas, formando de esta manera la nueva partícula viral, la cual se desprende hacia el medio ambiente.

CICLO DE MULTIPLICACION DEL HTLV-III/LAV



CAPITULO II

Epidemiología de la Infección por HTLV-III/LAV

LA INCIDENCIA EN ESTADOS UNIDOS

El SIDA fue reportado por primera vez en mayo de 1981. A partir de esta fecha y hasta enero de 1986, 16,458 casos de SIDA se han presentado en los Estados Unidos, de los cuales cerca del 49% han muerto. Para enero de 1987 se calculaba que este número aumentaría a 30,000 casos (Fig. 2.1).

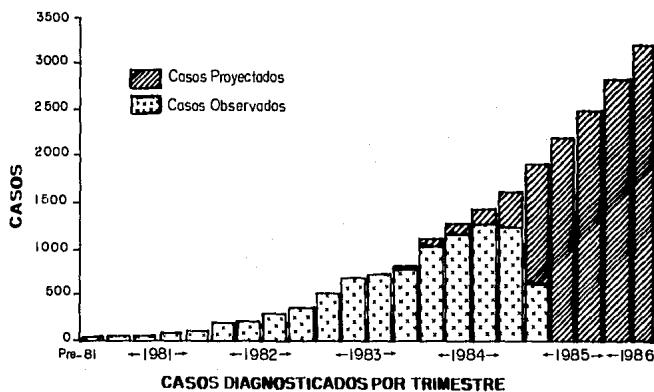


Fig.No.2.1 Incidencia de SIDA en los Estados Unidos hasta Abril de 1985 y número de casos esperados hasta Marzo de 1986

Actualmente el SIDA es el mayor problema de salud entre la población homosexual de la Unión Americana (37), presentándose en ellos cerca del 75% de los casos reportados (Fig. 2.2); (el 12% además son drogadictos por vía intravenosa); el 17% de los casos de SIDA se presentaron entre hombres y mujeres heterosexuales consumidores de drogas por vía intravenosa; 1.5% en pacientes con hemofilia que han recibido transfusiones de sangre o algún otro derivado en los

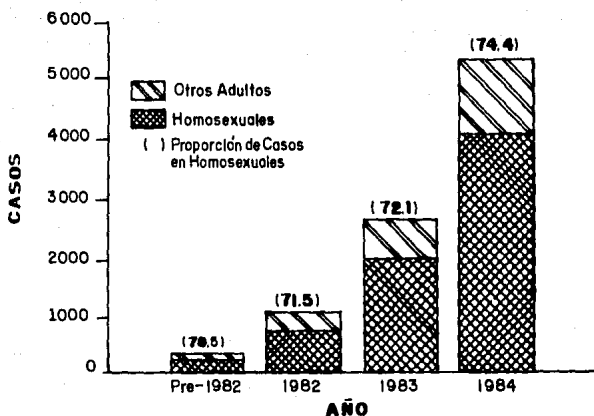


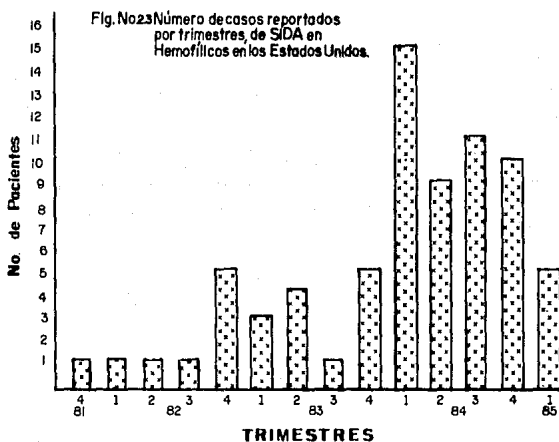
Fig.No.2.2 Número de Casos Diagnosticados de SIDA en Homosexuales y Otros Adultos en los Estados Unidos hasta 1984.

últimos cinco años y el 0.7% son personas con hemofilia que han recibido concentrados de factor VIII ó IX. El resto (6.4%) son pacientes sin ningún factor de riesgo. Este grupo incluye 341 personas nacidas fuera de Estados Unidos, en países donde el SIDA no está asociado con algún factor de riesgo conocido (la mayoría son haitianos) (17, 22). Todos estos casos se han presentado en 46 estados de la Unión Americana, observándose una incidencia mucho mayor en California, Nueva York, Nueva Jersey y Florida.

En poblaciones de alto riesgo se ha observado que la infección por HTLV-III/LAV es considerablemente más común que el SIDA. En 1980, el rango de seropositividad de una persona a una persona con SIDA fue de 825:1; en 1984 el 68% de los hombres homosexuales presentaron anticuerpos anti HTLV-III/LAV de los cuales más del 2.4% se les ha diag-

notificado SIDA, indicando esto que la infección por HTLV-III/LAV es 28 veces más común que el SIDA (17).

Hasta mediados de 1985 había en Estados Unidos 72 personas con hemofilia que además presentaban SIDA (fig. 2.3).



Un mínimo de cien pacientes diferentes reciben material de cada lote de concentrado de factor VIII ó IX por lo que se estima que cuando menos 7,200 de 10,000 hemofílicos de ese país han sido infectados con derivados de plasma (45).

Hasta 1985, 1'000,000 de americanos aproximadamente fueron infectados por HTLV-III/LAV de los cuales se espera que del 1% al 27% de esas personas infectadas desarrollen SIDA durante ese año (17, 18).

Entre los hombres homosexuales que habitan en áreas de alto riesgo como Nueva York y San Francisco, el principal

factor predisponente para la seropositividad son las numerosas parejas sexuales y la frecuente relación receptiva anal. En un estudio realizado en Nueva York, entre 50% y 70% de los hombres que tienen más de diez parejas por año son seropositivos. Entre los hombres que son la mayoría de las veces receptivos anales, el índice de seropositividad fue similar. Cuando estos dos factores fueron considerados juntos había una clara interacción que amplificó el riesgo para la seropositividad. Es de interés saber que aquellos hombres de áreas de alto riesgo quienes fueron primariamente activos (insertivos) en sus prácticas sexuales tienen un riesgo significativamente menor (39% de seropositivos) de seropositividad comparado con hombres receptivos analmente primarios (pasivos).

GRUPOS Y FACTORES DE RIESGO PARA LA SEROPOSITIVIDAD
(VIRUS LINFOTROPICO DE CELULAS T HUMANAS TIPO III,
HTLV-III)

Grupos y Factores de Riesgo	Seropositividad para HTLV-III
Homosexuales	
Número de parejas	↑
Relación receptiva anal (pasivo)	↑
Relación insertiva anal (activo)	↓
Contacto homosexual en áreas de alto riesgo	↑
Uso de drogas por vía parenteral	
Proximidad a áreas endémicas	↑
Inyecciones frecuentes	↓
Hemofílicos	
Dosis de concentrado de factor	↑
Productos de plasma no comerciales	↓
Receptores de sangre	
Número de transfusiones de sangre	↑
Donadores de grupos de riesgo	↑
Otros grupos*	
Contacto heterosexual con miembros de grupos de riesgo	↓
Número de contactos heterosexuales	↓
Contacto frecuente con prostitutas	↓
Transfusiones de sangre	↓
Heridas con agujas	↓
Padres que pertenecen a grupos de riesgo	↓

* Haitianos, Africanos, Pacientes Heterosexuales y Miembros de Familias.

Fuera de los epicentros para el SIDA, un factor de riesgo importante para la seropositividad es el contacto homosexual con miembros de grupos de riesgo de áreas donde la prevalencia del SIDA es alta. El número de parejas y la frecuencia de la relación receptiva anal pueden ser menos significativas para la transmisión del virus en esas áreas donde la prevalencia de la infección por HTLV-III/LAV es baja o intermedia.

Se tiene poca información acerca de la transmisión de HTLV-III/LAV entre consumidores de drogas por vía parenteral; sin embargo estudios recientes han demostrado una fuerte correlación entre la seropositividad y la proximidad a áreas con alta incidencia de SIDA, así mismo la frecuencia de inyecciones está también asociada con el aumento de la seropositividad.

Entre las personas con hemofilia el riesgo a la seropositividad aumenta de acuerdo a la severidad de la enfermedad y a la dosis de factor VIII concentrado. En un estudio realizado, 90% de los pacientes con hemofilia que utilizaban el concentrado al menos dos veces por mes fueron seropositivos. El riesgo de positividad entre pacientes deficientes de factor IX fue menor que entre receptores de factor VIII, esto puede reflejar la diferencia entre la preparación del producto que favorece la transmisión del virus en el factor VIII más que en el factor IX. Las personas que utilizan productos de plasma no comercial tienen menos riesgo a la seropositividad.

El número de transfusiones de sangre recibidas por una persona determina un factor de riesgo importante para la seropositividad por HTLV-III/LAV. Además, se ha observado que receptores de sangre de donadores de alto riesgo están fuertemente asociados con el desarrollo de SIDA.

Parejas sexuales femeninas de consumidores de drogas por vía parnteral, las cuales no son adictas, tienen un riesgo substancialmente alto para la seropositividad, debido a la transmisión heterosexual hombre a mujer. También en la transmisión mujer a hombre, el número de contactos heterosexuales y las frecuentes relaciones con prostitutas pueden aumentar el riesgo de seropositividad.

Las heridas producidas por agujas pueden ser un modo de transmisión viral que implica principalmente al personal de laboratorio y hospitales.

Aproximadamente 230 (1,4%) de los casos de SIDA en U.S.A. se han presentado en individuos menores de 13 años; el 75% de estos casos pediátricos ocurren en niños cuyos padres tienen SIDA o pertenecen a un grupo de riesgo para SIDA. En el resto de los casos, el 5% se ha presentado en niños con hemofilia u otro desorden de coagulación y el 14% en niños que han recibido sangre o alguno de sus derivados, mientras que el 6% no pertenece a ninguno de estos grupos. Los reportes de los casos pediátricos sugieren un período de incubación menor de un año en la mayoría de los casos de transmisión perinatal (68). Las estimaciones de las tazas de

incidencia sugieren que los niños receptores de productos sanguíneos poseen un riesgo mayor de desarrollar SIDA que los adultos.

La transmisión de HTLV-III/LAV de madre a hijo puede ocurrir por tres rutas: transplacentaria, exposición a sangre infectada durante el parto y exposición post-natal a la leche materna u otra clase de contacto cercano madre-infante.

Jovais et al., demostró la presencia de antígenos de HTLV-III/LAV en los órganos de un feto de 20 semanas. Ziegler et al., ha reportado un caso donde una mujer recibió una transfusión sanguínea (de un donante que desarrolló SIDA) después del parto; tanto la madre como el niño son seropositivos 17 meses después de la exposición, sugiriendo este caso que la alimentación materna es un modo de transmisión de HTLV-III/LAV.

La magnitud del riesgo de la transmisión materno-fetal del virus todavía no está clara. En un estudio de 20 infantes cuyas madres son seropositivas, 13 niños (65%) presentaron seroconversión o desarrollaron evidencias clínicas de infección por HTLV-III/LAV en un año.

Recientemente se ha reportado que la inseminación artificial puede transmitir al HTLV-III/LAV. Por esta razón todos los donantes de esperma deben ser probados y excluirse como donadores aquellos que resulten repetidamente positivos. Es recomendable guardar el esperma por un período de 3 a 6 meses y utilizarse únicamente el que continúe negativo después de este tiempo. Así mismo, debido a la posibilidad

post-natal de transmisión del virus, todos los centros que utilicen donadores de leche materna deben excluir como donantes a aquellas personas que pertenezcan a un grupo de riesgo o tengan una prueba para anticuerpos positivos. (68).

Los servicios de salud pública de los Estados Unidos estiman que 235,000 casos nuevos de SIDA serán diagnosticados en los próximos cinco años; dando un total de entre 270,000 y 311,000 casos, de los cuales 74,000 corresponderán sólo a 1991 (30), además, el número de SIDA aumentará de 300 que hay en la actualidad a 3000 en 1991. Así mismo, se esperaba que para diciembre de 1986, 18,000 personas deben haber muerto y que para 1991 el número total de muertes ascenderá a 179,0000.

No hay forma de estimar el número de personas que serán infectadas por el virus del SIDA en los próximos cinco años, ya que el porcentaje de la población general infectada por HTLV-III/LAV es aún desconocido y los datos que se tienen corresponden únicamente a grupos de alto riesgo.

Según unas estimaciones hechas por McDonald en 1991 el costo del cuidado médico de los pacientes con SIDA será entre ocho y dieciseis billones de dólares (únicamente en ese año) (30).

LA INCIDENCIA INTERNACIONAL

Cuatro años después de la primera descripción del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, muchos casos han si-

do reportados en aproximadamente cuarenta países de los cinco continentes.

La situación internacional es difícil de valorar por dos razones importantes. En primer lugar, por la falta de información; la presencia del virus del SIDA en Africa fue posible observarla debido a un estudio belga y francés ya que una gran proporción de casos en esos países se encontró que eran de inmigrantes africanos originarios principalmente de Zaire y del Congo; además varios estudios se han realizado en esas áreas, aunque el alcance total de este fenómeno aún es desconocido. En segundo término, los distintos sistemas nacionales de control no reúnen datos al respecto, así las comparaciones precisas entre países son difíciles.

Citadas estas dificultades, está claro que describir la incidencia internacional del síndrome es un proyecto con posibilidades limitadas. Por lo tanto, sólo se revisará la información disponible.

Estos datos fueron obtenidos principalmente de tres regiones: Norte y Sudamérica, Europa y Australia (tabla 2.1, 2.2).

Las estadísticas disponibles de Europa y Australia hasta diciembre de 1984 proporcionan un total de 784 casos de SIDA, mientras que en América hasta 1985 se presentaron 17,815 casos, de los cuales el 90.5% corresponden a Estados Unidos.

La tasa por millón de habitantes hasta 1984 variaba en cada país. Haití y Estados Unidos tienen el número más alto (59 y 36 casos por millón respectivamente) seguidos por Grenada (20 por millón). La situación en Canadá con cerca de siete casos por millón parece ser similar a la de otros países de Europa Occidental. En Europa, Dinamarca, Bélgica y Suiza tienen las tasas más altas. La situación en Bélgica es diferente a la de otros países europeos, ya que el 83% de los casos se han presentado en inmigrantes africanos.

En Checoslovaquia dos casos fueron reportados en octubre de 1983, poco después, las autoridades locales de salud informaron que la definición proporcionada por el CDC no coincidía con la totalidad de la sintomatología de los pacientes. Lo más sorprendente es que excepto en Australia, no han sido identificados casos de SIDA en la región occidental del Pacífico, particularmente en ciudades donde la prostitución y el homosexualismo están fuertemente desarrollados.

Los altos índices observados en las ciudades más grandes de los Estados Unidos, las cuales tienen altas concentraciones de grupos de riesgo, también se han visto en capitales de Europa Occidental. En Francia, 90% de los casos se originaron en París; 76% de los casos daneses son de Copenhague; y 73% de los casos de Inglaterra son de Londres. En países federalistas estos porcentajes están distribuidos más equitativamente. En Suiza, Zurich y Ginebra representan el 39% y el 23% de los casos reportados. En la República Federal

de Alemania, Berlín y Frankfort tienen el 30% y el 20% de los casos reportados.

En los Estados Unidos la tasa de incidencia por períodos de seis meses fue de 0.3 por millón a principios de 1981 y de 10.4 a finales de 1984. De acuerdo con datos proporcionados por la Organización Panamericana de la Salud, un bajo pero continuo incremento se presentó en Canadá (de 0.3 a finales de 1981 a 1.8 en 1984) y Brasil (0.04 a finales de 1982 a 1.4 a finales de 1984). En Dinamarca, Francia, Holanda, Alemania Occidental, Suiza e Inglaterra la tendencia en general de incidencia muestra un incremento continuo. Este aumento no se presenta en Australia, Finlandia, Grecia, Italia, Noruega y España.

En Bélgica las tasas permanecieron estables en 1981 y 1982, hubo un incremento en 1983 y un descenso en 1984. En 1983, el incremento se debió a la presencia del síndrome en Zaire y al arribo de estos pacientes a Bélgica. En 1984, la atención médica fue más accesible en Zaire y menos pacientes tuvieron que viajar a Bélgica para ser atendidos; por lo que, si se excluyen los casos africanos, en Bélgica no se ha incrementado la tasa por millón (12).

La distribución de los casos de acuerdo a los grupos de riesgo en Europa y América es similar a la de Estados Unidos a excepción de Haití (12).

A partir de 1979 fueron diagnosticados en Haití algunos casos de SIDA. En contraste con la experiencia obtenida en

Estados Unidos, los factores de riesgo (homosexualidad, transfusiones de sangre y abusos de drogas por vía intravenosa) no se han identificado en la mayoría de los pacientes haitianos.

Los hallazgos clínico y de laboratorio encontrados en pacientes haitianos son similares en la mayoría de los casos a los reportados en pacientes de Estados Unidos. Una marcada diferencia se observó en la proporción de pacientes de sexo femenino con SIDA; 23% de los pacientes haitianos con SIDA eran mujeres comparado con un 7% de los pacientes en Estados Unidos. Las mujeres constituyen del 35% al 48% de los casos de SIDA en Zaire y Ruanda.

Un factor de riesgo para la infección por HTLV-III/LAV muy importante en Haití es la utilización repetida por vía intramuscular de agujas y jeringas no esterilizadas. Al igual que en Africa, la transmisión heterosexual en Haití puede ser un modo predominante de diseminación del síndrome debido a que los pacientes haitianos con SIDA tienen un número alto de relaciones heterosexuales, lo que incrementa el riesgo de infección con HTLV-III/LAV; las mujeres con SIDA en Haití representan un alto porcentaje, además de que en el 54% de ellas no se ha identificado ningún otro factor de riesgo. Finalmente se observó que la incidencia de anticuerpos anti-HTLV-III/LAV en hombres y mujeres heterosexuales estudiados era del 60%.

Hasta la fecha no hay evidencias de que el síndrome en

haitianos sea transmitido por algún mecanismo diferente a los citados aquí (actividades homosexuales y heterosexuales, transfusiones de sangre y el uso de agujas y jeringas contaminadas) (56).

En un estudio realizado en julio de 1984 en 33 prostitutas de Ruanda, se encontró que 29 (88%) de estas prostitutas activas presentaron anticuerpos anti HTLV-III/LAV; además, de 27 hombres aparentemente saludables que tuvieron contacto con prostitutas, 7 (26%) fueron también positivos. Esto nos indica nuevamente que HTLV-III/LAV puede ser transmitido por contacto heterosexual y también que en Africa central las prostitutas representan un grupo de alto riesgo para la infección por HTLV-III/LAV (67).

Diariamente se habla de varios cientos de casos de SIDA en México y de un incremento en el número de personas infectadas por HTLV-III/LAV, sin embargo aparte de los 33 casos reportados hasta diciembre de 1985, ante la OMS en la República Mexicana no hay un número oficial por lo que no se tiene ningún fundamento para citarlos.

**TABLA INCIDENCIA INTERNACIONAL DE SIDA-OMS
HASTA DIC. DE 1984**

PAISES	CASOS	CASOS POR MILLON
AUSTRALIA	22	1,44
EUROPA		
Austria	13	1,7
Bélgica	65	6,6
Checoslovaquia	0	/
Dinamarca	34	6,6
Copenhage	26	45,5
Finlandia	5	1
Francia	260	4,8
Paris	37	77,6
Alemania Occidental	135	2,2
Berlin	41	21,5
Frankfort	28	38,6
Grecia	6	0,6
Islandia	0	/
Italia	14	0,3
Roma	3	1,3
Milán	4	4,0
Holanda	42	2,9
Amsterdam	28	41,4
Noruega	5	1,2
Oslo	6	1,1
Polonia	0	/
España	28	0,5
Madrid	15	4,7
Barcelona	8	4,5
Suecia	16	1,9
Suiza	41	6,3
Ginebra	10	62,0
Zurich	17	46,0
Reino Unido	108	1,9
TOTAL	702	2

Tabla 2.2 Vigilancia epidemiológica del SIDA en las Américas -

Subregión/País	Casos confirmados (No)	Muertes (No)
AMERICA LATINA		
Grupo andino		
Bolivia	1	1
Colombia	5	3
Ecuador	4	3
Perú	9	4
Venezuela	32	22
Subtotal	51	33
Cono Sur		
Argentina	26*	13*
Chile	7	4
Uruguay	10	4
Subtotal	43	21
Brasil	540	252
Istmo centroamericano		
Costa Rica	6*	2*
El Salvador	1	1
Guatemala	2	2
Honduras	1	1
Panamá	0	3
Subtotal	10	9
México	33	11
Caribe Lptino		
Haití	377*	88*
República Dominicana	39	22
Subtotal	416	110
Caribe no Latino		
Bahamas	38	7
Barbados	4	4
Guayana Francesa	31	15
Grenada	2*	0*
Guadalupe San Martín y San Bartolomé	12*	0*
Jamaica	2*	1*
Martínica	2*	0*
San Cristóbal y Nieves	1	0
Santa Lucía	10	2
San Vicente y las Granadinas	1*	1*
Suriname	3	1
Trinidad y Tabago	16*	0*
Subtotal	122	31
AMERICA DEL NORTE		
Bermudas	27**	17**
Canadá	435	207
Estados Unidos	16 130	8 216
Subtotal	16 592	8 440
Total	17 815	8 907

- Hasta el 31 de Diciembre de 1985

* No informó el último semestre de 1985

*/ Hasta Abril de 1985

** Hasta el 31 de Octubre de 1985

CAPITULO III

Espectro Clínico de la Infección por HTLV-III/LAV

PATOGENESIS

El agente etiológico del SIDA es capaz de infectar linfocitos B, macrófagos, células neurales (27) y todas aquellas células que expresen el antígeno T_4 . (29, 19) principalmente la subpoblación de linfocitos T_4 .

En algunos linfocitos la infección puede conducir a la multiplicación intracitoplasmática del virus produciendo un efecto citopático principalmente. En otras células la infección produce la incorporación de la secuencia proviral en el ADN celular con una multiplicación restringida o ausente, manteniendo la viabilidad celular, pero con alteraciones en su función (11, 39) (fig. 3.1).

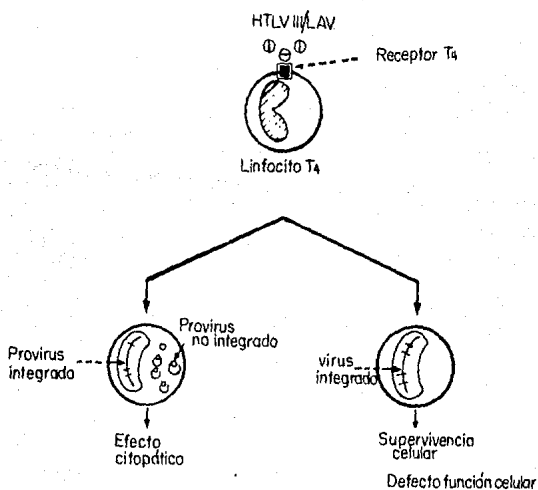


Fig.3.1 Representación esquemática de la infección selectiva de Linfocitos T_4 con HTLV III/LAV.

Parte de esta especificidad para la subpoblación de linfocitos T_4 reside en la relativa eficiencia con que el HTLV-III/LAV infecta estas células, como resultado de una específica interacción entre el antígeno T_4 y las glicoproteínas del peplos del virus. Además, el efecto citotóxico producido por la multiplicación del HTLV-III/LAV es dependiente del tipo de células, ya que ciertos linfocitos y células mieloides pueden ser infectados sin producir un efecto citopático notable. La expresión del gen para sintetizar las glicoproteínas de la envoltura del HTLV-III/LAV en niveles altos induce a la formación de células sinciciales y a la muerte celular en la línea de linfocitos T_4 pero no en los linfocitos B. La formación de un sincitio depende de la interacción entre células que contienen virus que expresen el gen de la envoltura con células cercanas que presenten en su superficie el antígeno T_4 . Esto explica, al menos en parte, el efecto citopático específico de la infección por HTLV-III/LAV (62).

La infección primaria generalmente induce una respuesta inmune y menos frecuentemente un signo clínico. La respuesta inmune celular, particularmente la formación de una reacción citotóxica específica no ha sido bien estudiada; es probable que la linfadenopatía persistente sea debida a una respuesta citotóxica contra las células T_4 infectadas en los ganglios linfáticos de pacientes infectados. Por otro lado, la respuesta inmune humoral se produce tempranamente (un mes después de la infección con HTLV-III/LAV).

El efecto citopático está relacionado directamente con la acumulación de formas provirales circulares y lineales no integradas en el genoma de las células infectadas (47). La formación de células gigantes multinucleadas es una de las manifestaciones características del efecto citopático inducido por el retrovirus en las células T infectadas. Estas células pueden resultar de la fusión de células infectadas o del desacoplamiento del mecanismo normal que sincroniza la replicación y la división celular. Las células gigantes multinucleadas inicialmente producen una gran cantidad de virus, y luego mueren en un periodo de unos cuantos días, este proceso puede contribuir a la disminución de células T observada en pacientes con SIDA (48).

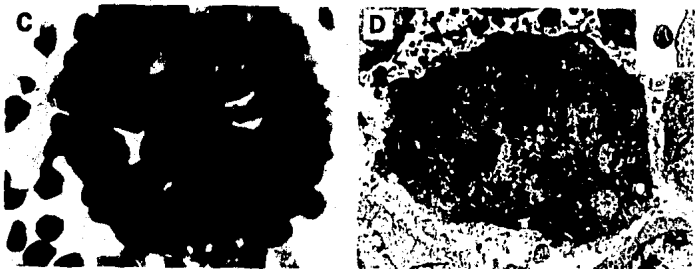


Fig. C Célula gigante multinucleada infectada por HTLV-III/LAV.

FIG. D Célula sincicial gigante que muestra la producción de partículas virales de su membrana plasmática.

Las consecuencias de la reducción de la población de linfocitos T4 reflejan la función capital de estas células en el sistema inmunológico; al faltar la ayuda de los linfocitos T4, los linfocitos B son incapaces de producir las cantidades adecuadas de anticuerpos protectores específicos contra el virus del SIDA o contra cualquier otro agente infeccioso nuevo. De manera semejante queda impedida la respuesta de los linfocitos T citotóxicos y linfocitos T supresores. Los linfocitos B de los pacientes con SIDA secretan sin cesar, grandes cantidades de inmunoglobulinas inespecíficas, ya que los linfocitos T8 (supresores) no producen el factor supresor que frenaría su actividad.

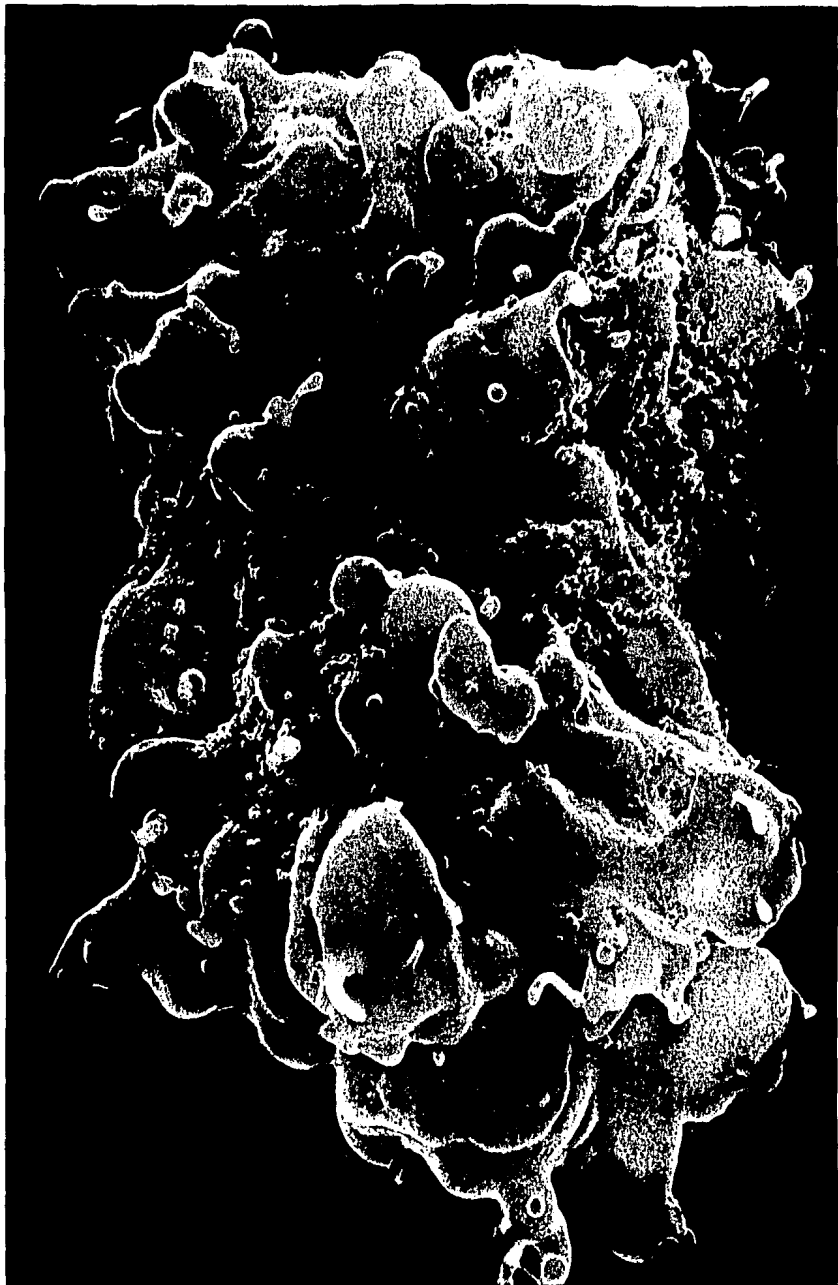
Con la pérdida de linfocitos T4 disminuye el nivel de Interleucina-2 lo cual frenará la expansión clonal de células T maduras, normalmente inducidas por esta linfocina. La baja producción de Interleucina-2 y de gamma-Interferón disminuye la actividad de las Células Asesinas Naturales (células NK) y de los macrófagos, a los que normalmente activan estas proteínas (44). Además, el macrófago es incapaz de presentar antígenos a las células T auxiliares que poseen receptores para el antígeno; también la subpoblación de linfocitos T8 con actividad citotóxica por falta de IL-2 no pueden realizar su función de rechazo de trasplantes ni destruir células tumorales (9).

Algunos estudios han demostrado que los macrófagos alveolares humanos también son susceptibles a la infección por el retrovirus, sin embargo la infección parece ser diferente a

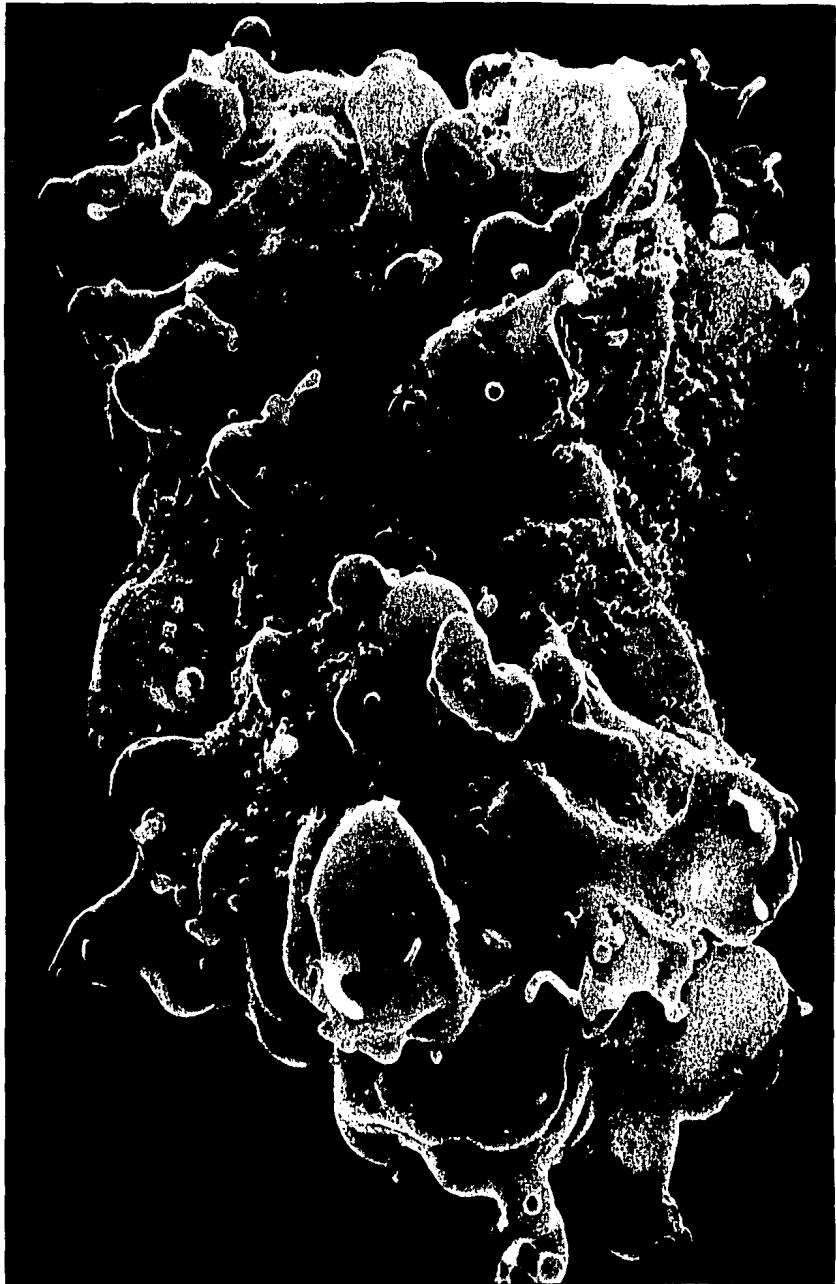
la producida en las células linfocíticas, y que la viabilidad de los macrófagos infectados no es afectada por HTLV-III/LAV y no se ha demostrado efecto citopático alguno, por lo que es posible que los macrófagos infectados in vivo puedan propagar la infección viral en el huésped por transferencia del virus a los linfocitos. También se ha demostrado in vitro, que algunos monocitos-macrófagos que expresan el antígeno T4 pueden ser infectados con HTLV-III/LAV y debido a que los elementos extraños que penetran al organismo son combatidos primeramente por los fagocitos mononucleares, estas células representan un blanco accesible para el virus. Además, la alta multiplicación del HTLV-III/LAV en los macrófagos infectados puede jugar un papel importante en la diseminación y persistencia del virus (29).

Las macrófagos juegan un papel importante en la defensa contra ciertas neoplasias y procesos infecciosos, por lo tanto, las alteraciones en su actividad pueden contribuir a la inmunodeficiencia del huésped y predisponerlo al desarrollo de procesos malignos e infecciones oportunistas. (60)

Recientes estudios realizados indican que el retrovirus del SIDA no únicamente invade al cerebro, sino que además produce daño en algunas regiones y tipos celulares específicos de éste. Hay evidencias de que el virus se encuentra frecuentemente en la sustancia blanca y en las zonas profundas de la sustancia gris del cerebro y que la mayoría de las partículas virales se encuentran en células gigantes multinucleadas que son derivadas de macrófagos aunque los astrocitos y las



Linfocito T₄ invadido por el virus del SIDA (azul)



Linfocito T₄ invadido por el virus del SIDA (azul)

neuronas también los presentan. La infección del cerebro por este virus puede causar problemas neurológicos severos que incluyen diferentes grados de demencia y algunos disturbios motores (7).

Por todo lo anterior podemos concluir que debido a la afinidad del virus por todas estas células se puede determinar parcialmente tanto la presencia de ciertos síntomas como el curso clínico de la enfermedad. Por otro lado, es importante señalar que la seropositividad puede persistir por años, presentando algunas variaciones en el reconocimiento del antígeno y en el título de anticuerpos.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INFECCION POR HTLV-III/LAV

La infección por HTLV-III/LAV presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que puede incluir lo siguiente:

A).—SIDA: Se aceptan actualmente dos definiciones:

1.—Definición clásica.

Es una enfermedad compleja, al menos predecible de un defecto en la inmunidad celular que ocurre en ausencia de una causa conocida para disminuir la resistencia a enfermedades infecciosas y neoplasias raras (13).

II.—Definición clínica.

Queda establecido que un paciente tiene SIDA cuando presenta uno de los siguientes signos:

- 1.—Un pródromo febril de semanas a meses seguido por infecciones oportunistas.
- 2.—Abrupto inicio de infecciones oportunistas.
- 3.—Presentación de Sarcoma de Kaposi.
- 4.—Progresión de complejo relacionado con SIDA.

III.—Definición actual.

Cualquiera de las siguientes enfermedades es considerada indicativa de SIDA, si el paciente tiene una prueba serológica o virológica positiva para HTLV-III/LAV:

- 1.—Histoplasmosis diseminada.
- 2.—Isosporiasis.
- 3.—Candidiasis pulmonar o bronquial.
- 4.—Linfoma no-Hodgkin de células B o fenotipo inmunológico desconocido.
- 5.—Sarcoma de Kaposi confirmado histológicamente.

b) Un diagnóstico confirmado de pneumonitis intersticial linfoide crónica en niños es considerado indicativo de SIDA, a no ser que las pruebas para HTLV-III/LAV sean negativas.

c) Pacientes quienes tienen una neoplasia linforeticular diagnosticada después de más de tres meses del diagnóstico de una enfermedad oportunista usada como marcador de SIDA.

d) Son excluidos como casos de SIDA.

- 1.—Quienes tienen un resultado negativo para anticuerpos séricos anti-HTLV-III/LAV.

- 2.—Quienes no tienen un número bajo de linfocitos T_4 o una relación invertida de linfocitos (T_4/T_8) (14).

B).—COMPLEJO RELACIONADO CON SIDA (CRS):

Es una entidad clínica y de laboratorio caracterizada por condiciones menores, clínicamente asociado con inmunosupresión y evidencia de laboratorio de inmunosupresión probablemente asociada con infección de HTLV-III/LAV.

Además, púrpura trombocitopénica idiopática, infecciones fúngicas, virales y bacterianas.

C).—LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE (LGP):

Entidad caracterizada por la presencia de ganglios linfáticos agrandados persistentes e inexplicado en varios grupos de ganglios linfáticos extra-inguinales (25).

D).—ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS DEGENERATIVAS CRÓNICAS:

HTLV-III/LAV es neurotrópico y puede causar meningitis aguda y crónica, neuropatía periférica, degeneración de médula espinal y demencia progresiva (49).

Debido a la severidad y al gran número de agentes infecciosos oportunistas, además del defecto en la inmunidad celular del huésped, el SIDA no se limita a infecciones por una sola clase de agentes infecciosos, sino a un amplio espectro y frecuencia de infecciones.

Los organismos que causan estas infecciones son raramente patógenos en un huésped aparentemente sano y son ubicuos en el medio ambiente, ellos son llamados oportunistas, ya que generalmente infectan a un huésped inmunocomprometido.

Los agentes infecciosos más frecuentes son:

1.—*Pneumocystis carinii*. Esporozoario que frecuentemente causa neumonía intersticial difusa (NPC) en pacientes con SIDA, y es probablemente la infección oportunista más común que se presenta en estos pacientes. El 50% de los casos de SIDA reportados al CDC y el 90% de las autopsias practicadas han presentado *pneumocystis carinii*.

Pneumocystis carinii únicamente es patógeno cuando hay un defecto tanto en la Inmunidad Humoral como Celular; y puede producir neumonía fulminante que se desarrolla en unos cuantos días o un proceso caracterizado por disnea con o sin tos productiva y fiebre. En un paciente con SIDA la neumonía es un proceso insidioso el cual puede desarrollarse en semanas o meses. Con el examen clínico generalmente no se detecta, pero puede demostrarse en sangre arterial una hipoxia mínima o substancial. La radiografía de tórax generalmente demuestra un patrón simétricamente difuso que progresa a consolidación alveolar, sin embargo sí se observa radiográficamente la presencia de simetría, infiltración lobular, derrame pleural, cavitación o un examen normal no debe excluirse el diagnóstico.

El diagnóstico de NPC depende de la demostración del agente etiológico en el material de aspiración bronquial o en cortes histológicos de pulmón. Los cortes de biopsia y tejido pulmonar teñidos con hematoxilina y eosina demuestran un infiltrado celular intersticial característico y material eosinofílico intraalveolar, pero un diagnóstico definitivo requiere el uso de una tinción especial con metenammina para demostrar el microorganismo.

2.—*Toxoplasma gondii*: Es un protozoo que infecta del 20% al 40% de la población adulta de Estados Unidos. Después de la infección inicial los quistes de toxoplasma pueden permanecer en estado latente, induciendo su actividad metabólica una inmunosupresión severa. En el paciente con SIDA la toxoplasmosis generalmente se presenta como una lesión cerebral, debido a la inmunocompetencia de este tejido; sin embargo, la diseminación hacia otros órganos como pulmón, corazón e hígado también ha sido reportada. Los signos y síntomas clínicos incluyen fiebre, cefalea, anemia, alteraciones neurológicas locales y complicaciones pulmonares.

Las pruebas serológicas no son útiles para el diagnóstico de toxoplasmosis en SIDA. El diagnóstico depende de la demostración de los taquizoítos en segmentos de tejidos.

3.—*Isospora belli*: Este esporozooario ha sido reconocido recientemente como un patógeno oportunista en pacientes con SIDA. A pesar de que *Isospora belli* raramente causa diarrea en pacientes norteamericanos con SIDA (0.2%), se ha

observado isosporiasis en el 15% de los pacientes haitianos. La infección produce diarrea líquida crónica asociada con mala absorción y pérdida de peso. Clínicamente es indistinguible de la enfermedad causada por *Cryptosporidium*.

Se cree que el pobre saneamiento en Haití y la frecuente contaminación fecal del agua y alimentos, así como el continuo contacto de la población con gallinas y perros son factores que contribuyen a la incidencia observada de *Isospora belli* en pacientes haitianos con SIDA (2).

4.—*Cryptosporidium*: A partir de 1982 existen muchas publicaciones que señalan a *Cryptosporidium* como el responsable de la producción de diarrea extremadamente severa y prolongada en humanos inmunocomprometidos, sobre todo en pacientes con SIDA. En estos pacientes la infección puede prolongarse de meses a años sin responder a ninguna terapia, presentando regularmente diarreas voluminosas, mala absorción y anomalías en las macrovellosidades intestinales (observables en biopsias). En los homosexuales con una inmunosupresión moderada no se ha presentado infección prolongada indicando esto que una inmunosupresión severa es necesaria para cambiar el curso de una simple infección a una diarrea que amenace de por vida.

El diagnóstico de una Criptosporidiasis se realiza principalmente por un examen histopatológico de una biopsia intestinal, así como por la búsqueda de quistes en heces.

5.—*Cándida albicans*: La candidiasis es la infección fún-

gica más común en pacientes con SIDA, presentándose en 80% a 90% de los casos. Las manifestaciones de infecciones por *Cándida* en pacientes con SIDA están generalmente limitadas a una candidiasis superficial con diferentes grados de severidad en cavidad oral, faringe y esófago (34).

La candidiasis oral se caracteriza por la presencia de placas pseudomembranosas grises o blancas o por úlceras que pueden ser dolorosas o debilitantes y que interfieren con la ingestión de alimentos.

La esofagitis por *Cándida* se ha diagnosticado en el 14% de los pacientes norteamericanos con SIDA, es notable por su persistencia, pero su diseminación parece no ocurrir a partir del esófago. Los pacientes pueden padecer una Candidiasis Mucocutánea Crónica (CMC) en la cual la esofagitis permanece, pero sin diseminarse. Algunos estudios en pacientes con CMC sugieren una fuerte asociación entre las manifestaciones cutáneas de candidiasis y una deficiencia congénita de inmunidad celular; esto explica la alta frecuencia de candidiasis en las membranas mucosas de pacientes con SIDA.

A pesar de que el sitio extra-intestinal más frecuente en el cual se ha encontrado *Cándida albicans* es el pulmón, esta levadura no es una causa común de neumonía primaria en pacientes con SIDA, y al igual que en otros pacientes inmunosuprimidos, la mayoría de las infecciones pulmonares por *Cándida* resultan de la aspiración de levaduras situadas en la orofaringe y de la diseminación hematógena desde los si-

tios primarios de infección (mucosas). Existe una fuerte relación entre una granulocitopenia persistente y severa y el riesgo de diseminación de *Cándida*; esto puede explicar en parte la baja incidencia de candidiasis diseminada en pacientes con SIDA ya que la disminución de granulocitos no es significativa ni persistente durante el progreso de la enfermedad (34).

Las sospechas clínicas de una candidiasis oral se basan en la presencia de placas típicas o erosiones en la boca y faringe. El diagnóstico es confirmado por la identificación de levaduras con Blastosporas y Pseudohifas en frotis de exudado de las lesiones. La esofagitis es comprobada mediante endoscopia.

6.—*Cryptococcus neoformans*: Es un hongo cosmopolita que habita en el suelo y excretas de aves y que puede causar enfermedad tanto en personas inmunocompetentes como inmunosuprimidas después de la exposición a basidiosporas. (34)

La infección por *Cryptococcus* en la población general ocurre en el pulmón y es poco común la presencia de una meningitis crónica; sin embargo, los pacientes inmunosuprimidos desarrollan más frecuentemente formas agudas de meningitis o meningoencefalitis. Varios estudios sugieren fuertemente que la inmunidad celular es esencial para la resistencia a la criptococosis (34).

De acuerdo con los reportes epidemiológicos, la incidencia de meningitis criptocócica ha aumentado marcadamente en los últimos años en Europa occidental, Estados Unidos, Ja-

pón y especialmente Africa Central. La casuística sitúa a la criptococosis como la tercera o cuarta infección más común en pacientes norteamericanos con SIDA, después de las infecciones por *Cytomegalovirus*, *Pneumocystis carinii* y *Mycobacterium aviumintracellulare*.

Entre las infecciones micóticas asociadas con el síndrome, criptococosis, es la infección fúngica de tratamiento vitalicio más común, presentando una mortalidad del 17% durante el tratamiento de la infección inicial y del 75%-100% en las recaídas (34).

La presentación clínica inicial de infecciones criptocócicas en pacientes con SIDA es generalmente similar a las manifestaciones observadas en otros pacientes inmunosuprimidos (fiebre, cefalea, neuropatía, etc.) pero el curso es más agudo y fulminante y puede resultar en una encefalitis aguda. Otra diferencia observada es que los criptocomas son raros en pacientes con SIDA. A pesar de que la infección primaria en la criptococosis es siempre pulmonar, las lesiones en pulmón en pacientes con SIDA frecuentemente son inaparentes y cuando esto ocurre sólo una pleuritis o infiltración pulmonar mínima es observada. La embolización hematogena de la criptococosis produce una infección diseminada que puede involucrar a cualquier órgano presentando un extremado tropismo para el SNC, particularmente las meninges. El síndrome neurológico ha sido la manifestación clínica inicial en 3 de cada 4 pacientes.

El cuadro clínico frecuentemente se caracteriza por una

encefalitis debido a un edema cerebral agudo. La diseminación extraneural hacia el riñón, hígado, ganglios linfáticos y bazo son comunes. Las manifestaciones oculares así como las lesiones en piel son otras evidencias de la infección; y éstas pueden presentarse en cara, cabeza y cuello principalmente, así como en el tronco y extremidades. (34)

El diagnóstico puede establecerse por el aislamiento de *Cryptococcus neoformans* en cultivo de líquido cefalorraquídeo y sangre principalmente. Las muestras de líquido cefalorraquídeo presentan numerosas levaduras gemando capsuladas y pocos leucocitos.

7.—*Coccidioides immitis*: La coccidioidomicosis es una enfermedad infecciosa que presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas. La coccidioidomicosis progresiva es la forma más común que se presenta en pacientes con SIDA, observándose signos del proceso infeccioso en toda la economía en un periodo de semanas a meses después del comienzo de la infección primaria. Se presenta en estos pacientes fiebre moderada, anorexia intensa, astenia, adinamia y pérdida de peso rápida. Aparece además, disnea y la cianosis puede ser extrema a medida que aumenta la infiltración pulmonar, el esputo es mucopurulento y a veces hemoptoico y suele contener muchas esférulas características del hongo. A medida que progresa la enfermedad puede ocurrir invasión de huesos, articulaciones, piel, tejido subcutáneo, órganos internos, cerebro y meninges.

Algunos casos reportados sugieren que la coccidioidomycosis diseminada, que generalmente es poco común en la población blanca, debe ser considerada como otra infección fúngica que contribuye con la morbilidad y mortalidad de los pacientes con SIDA (1).

Por examen microscópico *C immitis* puede ser observado en los especímenes infectados como una estructura esférica, de paredes gruesas, sin yemas, de 20-60 μm de diámetro, llena de gran número de pequeñas endosporas de 2-5 μm de diámetro (16).

8.—*Histoplasma capsulatum*: La histoplasmosis diseminada es una infección fúngica oportunista importante que se presenta en pacientes con SIDA y la cual debe sospecharse en todos aquellos pacientes con riesgo de SIDA que residen o visitan áreas endémicas (regiones del sur y centro de los Estados Unidos y Africa principalmente) o que hallan vivido en alguna región endémica.

Las manifestaciones clínicas en estos pacientes son más severas que en otras personas inmunosuprimidas, sin embargo las formas diseminadas de la enfermedad no producen un síndrome clínico específico y clínicamente encontramos fiebre, malestar general, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatomegalia y lesiones en piel. Muchos pacientes pueden desarrollar además neumonía intersticial al mismo tiempo que neumonía por *P. carinii* y/o alguna otra infección oportunista asociada con SIDA.

9.—*Mycobacterium avium - intracellulare* (MAI): Es una bacteria contaminante común que se encuentra en el pollo, agua y aves de corral. Este organismo es un saprófito pulmonar que puede causar en pacientes inmunocomprometidos enfermedad invasiva pulmonar, sin embargo MAI es débilmente patógeno y cuando infecta a pacientes con SIDA indica que ellos tienen una alteración inmunológica no común que selectivamente predispone a esta infección.

El que este organismo participe en pacientes con SIDA, como causante de fiebre prolongada, fatiga, o pérdida de peso no está muy claro.

Por otro lado, *Mycobacterium tuberculosis* se ha presentado como causante de infecciones únicamente en haitianos con SIDA, mientras que algunas micobacterias atípicas generalmente no causan enfermedad en pacientes infectados con HTLV-III/LAV.

La enfermedad producida por MAI se pone de manifiesto por el cultivo del microorganismo de tejido no pulmonar o de fluidos corporales como la sangre. Estudios histopatológicos de biopsias teñidas con coloración de ZIEHL - NEELSEN pueden presentar masas de bacilos "ácido-resistente".

10.—*Herpes simple*: Los pacientes inmunosuprimidos padecen infecciones primarias y recurrentes causadas por el virus *Herpes simple*, las cuales se presentan como lesiones vesiculares con bases eritematosas en zona oral o genital.

Todos los pacientes con SIDA que han presentado una

infección primaria por este virus, tienen un riesgo mayor para infecciones recurrentes en comparación con otras poblaciones inmunocomprometidas, manifestándose como una ulceración genital extensiva o perirectal. También han sido reportados algunos casos de esofagitis herpética y traqueobronquitis.

El diagnóstico de infección por virus *Herpes simple* se realiza mediante la identificación de células gigantes multinucleadas en raspado de la lesión, también el aislamiento del virus es diagnóstico para estos pacientes.

11.—*Cytomegalovirus* (CMV): Infecta a todos los pacientes con SIDA y se puede encontrar en saliva, sangre, semen, secreción cervical, heces y linfocitos de un gran número de pacientes, además puede transmitirse congénitamente a través de la placenta.

Después de la infección inicial el virus permanece en estado latente en los leucocitos y cuando la respuesta inmune es deficiente puede ser reactivada y causar fiebre, neutropenia acentuada y linfopenia, así como varias combinaciones de neumonía intersticial difusa, lesiones gastrointestinales ulcerativas, retinitis, hepatitis, erupciones cutáneas maculopapulares, púrpura trombocitopénica y encefalitis, además varios estudios señalan una gran relación entre CMV y la etiopatogenia del Sarcoma de Kaposi (59).

Un patrón histológico característico junto con el aislamiento del virus o inmunofluorescencia de la biopsia establecen el diagnóstico de la enfermedad por CMV.

SIGNOS Y SINTOMAS

A pesar de que el objetivo de esta investigación no es clínico, considero necesaria la descripción semiológica del SIDA ya que será muy útil para la vigilancia y seguimiento de las personas infectadas con HTLV-III/LAV.

1.—**EPISODIOS FEBRILES.**—Pueden presentarse antes de una infección oportunista o del desarrollo de un tumor, así como después del Sarcoma de Kaposi y posiblemente al concluir el tratamiento de una infección oportunista específica. La fiebre puede ser de grado bajo y persistente o episódica de 39.0°C o más. La fiebre persistente es debilitante y se asocia frecuentemente con malestar o pérdida del 20% al 30% del peso corporal, (la nutrición por vía parenteral es necesaria en estos pacientes con pérdida de peso considerable).

La fiebre y los síntomas asociados son causados por entidades generalmente difíciles de identificar con certeza.

2.—**NEUMONIA DIFUSA.**—Los pacientes con SIDA frecuentemente desarrollan disnea e hipoxia progresiva. Estos síntomas pueden desarrollarse rápidamente en varios días o insidiosamente en semanas o meses. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron descritos anteriormente. La evaluación diagnóstica rápida mediante lavado bronquial o biopsia de pulmón son muy importantes, pero la técnica precisa para el diagnóstico depende de las condiciones clínicas del paciente y de la habilidad técnica disponible.

3.—**DIARREA.**—La evacuación líquida, copiosa y persis-

tente es un problema frecuente entre los pacientes con SIDA, además puede presentarse náusea moderada.

Los homosexuales con SIDA pueden tener un amplio espectro de infecciones intestinales por microorganismos entéricos que incluyen *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella*, *Shigella* y *Cryptosporidium* (que en raras ocasiones causa diarreas en humanos saludables con exposición a este parásito).

4.—RETINITIS.—A pesar de que muchos pacientes son asintomáticos es común encontrar en ellos retinitis, algunos padecen vértigo, otros sufren alteraciones severas en la agudeza y campo visual y unos cuantos pierden la vista. En autopsias se ha demostrado que en la población homosexual una causa frecuente de retinitis se debe a *Cytomegalovirus*, se han descrito también otros casos por *Toxoplasma*; en algunos pacientes puede indicarse una biopsia vítrea cuando el tipo de retinitis sea potencialmente tratable.

5.—ALTERACIONES NEUROLOGICAS.—En los pacientes con SIDA los desórdenes neurológicos son frecuentes y pueden influir de una manera negativa en el bienestar y duración de la vida. Las consecuencias del SIDA en el cerebro son devastadoras y aunque la incidencia exacta aun no se conoce, se cree que más del 60% desarrollan demencia (7) mientras que el 10% presentan encefalopatía progresiva crónica. (6, 5).

Es común encontrar lesiones focales mediante una tomo-

grafía computarizada, así como también lesiones inflamatorias y linfomas de etiología desconocida. Otros desórdenes neurológicos observados incluyen: meningitis criptocócica, hemorragia cerebral, linfoma epidural neuropatías periféricas, meningitis aséptica y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Mientras que la infección cerebral por toxoplasma y el linfoma primario producen lesiones bien definidas, la alteración más común del SNC en pacientes con SIDA es una encefalopatía no focal que incluye demencia como característica principal. Los pacientes se vuelven olvidadizos, apáticos, tienen dificultad para concentrarse, hay retardo psicomotor, disminución del interés en su trabajo y pérdida de la libido. Algunos meses después presentan confusión, desorientación, mutismo, coma y la muerte. La encefalopatía generalmente se desarrolla después de varios meses del diagnóstico de SIDA (49, 33).

6.—NEOPLASIAS

A) Sarcoma de Kaposi (SK): es el proceso maligno más grave que padece el 27% de los pacientes con SIDA, de los cuales el 97% son homosexuales o bisexuales jóvenes.

Antes de la aparición de la epidemia del SIDA, el Sarcoma de Kaposi se consideraba una neoplasia relativamente rara, propia de hombres de origen judío o mediterráneo y se presentaba en pacientes mayores de 50 años.

Las manifestaciones clínicas primarias del Sarcoma de

Kaposi son nódulos vasculares múltiples en la piel y otros órganos que parecen originarse de células endoteliales vasculares pluripotenciales.

Esta enfermedad es multicéntrica/multifocal, presenta un curso crónico e indolente con manifestaciones cutáneas únicamente o fulminantes, con complicación visceral extensiva. La enfermedad clásica en judíos mayores se manifiesta como una enfermedad localizada indolente mientras que los pacientes con SIDA presentan un proceso diseminado, linfadenopático, rápidamente fatal.

Las características más importantes de las lesiones mucocutáneas es una apariencia no uniforme de un color morado. El complejo de síntomas en el momento del diagnóstico inicial es muy diverso en SK/SIDA presentando una variedad de lesiones de piel únicamente (50%), lesiones de piel con linfadenopatía (20%), lesiones de las mucosas únicamente (5%) y lesiones no dérmicas (25%). El paciente con lesiones no dérmicas puede presentar fiebre, pérdida de peso y linfadenopatía y tiende a desarrollar lesiones cutáneas posteriormente, en el curso de la enfermedad. Un alto porcentaje de los pacientes presentan SK visceral y en el aparato gastrointestinal.

Desafortunadamente esta forma epidémica de SK asociado con SIDA es agresivo, generalmente diseminado, rápidamente progresivo y tiene un curso clínico fulminante que es refractario a las medidas terapéuticas usuales (20).

Hay una gran relación entre *Cytomegalovirus* y la etiopatogenia de SK. Una hipótesis sugiere que el Sarcoma de Kaposi es un proceso multicéntrico originado por CMV, que transforma las células endoteliales a causa de la inmunosupresión asociada con SIDA (59).

El Sarcoma de Kaposi es diagnosticado en base a las características histopatológicas.

B) Linfomas en pacientes con SIDA: Durante los últimos dos años la incidencia de linfomas en homosexuales ha tenido un continuo incremento. Los linfomas en pacientes con SIDA son altamente agresivos y envuelven múltiples órganos. El fenotipo son células B sin excepción. Las linfadenopatías no neoplásicas preceden a los linfomas en la mayoría de los casos y demuestran los típicos cambios morfológicos relacionados con SIDA e involucración de los centros germinales con alta proliferación vascular. Debido al tipo celular inmaduro de la mayoría de los tumores y a la respuesta inmune defectuosa, el curso de los linfomas en pacientes con riesgo de SIDA es altamente maligno. Como consecuencia de los pobres resultados obtenidos en su tratamiento, los linfomas relacionados con SIDA deben ser considerados como un grupo separado y no deben incluirse en estudios clínicos generales o de quimioterapia (36).

Los principales linfomas que se presentan en pacientes con SIDA son:

1.—LINFOMA DE BURKITT:

Este tipo de linfoma se descubrió inicialmente en Africa donde es endémico en algunos lugares. Los tumores presentan células con dimensiones de 10 a 25 μ m de diámetro, con núcleos redondos u ovalados que contienen de dos a cinco nucleolos prominentes. Hay cantidad moderada de citoplasma débilmente basófilo, que a menudo contiene vacuolas llenas de lípidos. El índice mitótico alto es muy característico de este tumor, al igual que la muerte celular, lo cual explica la presencia de abundantes macrófagos tisulares con restos nucleares ingeridos.

En los casos africanos el cuadro clínico consiste en ataque al maxilar superior o inferior, en tanto que en los casos americanos son más frecuentes los tumores abdominales (intestinal, región retroperitoneal).

Existen pruebas que relacionan al virus de Epstein Barr con la forma africana de linfoma. Este virus puede transformar linfocitos normales en líneas celulares linfoblastoides inmortales.

El cultivo de las células de linfoma ha demostrado que la neoplasia es monoclonal, por lo que cada tumor nace de un linfocito único transformado. Un trastorno en la regulación inmunitaria parece ser característica común concomitante con linfomas malignos en diversas circunstancias clínicas.

2.—LINFOMA DE HODGKIN:

La enfermedad de Hodgkin, es un trastorno que afecta principalmente tejidos linfoides. Nace en un ganglio aislado o en una cadena de ganglios y se propaga a ganglios anatómicamente adyacentes. Se caracteriza morfológicamente por la presencia de células gigantes llamadas células de Reed-Sternberg (CR-S), en los ganglios linfáticos. Estas células poseen abundante citoplasma ligeramente eosinofílico, un núcleo multilobulado con nucléolos grandes y redondos.

Se desconoce el origen de la enfermedad de Hodgkin; en pacientes jóvenes la enfermedad puede iniciarse por un agente infeccioso, en tanto que en individuos de mayor edad quizá sea fenómeno neoplásico espontáneo. Los pacientes con linfoma de Hodgkin pueden presentar trastornos de las células T, lo cual se manifiesta por anergia cutánea y aumento de la susceptibilidad a diversas infecciones micóticas y oportunistas; además el ataque de ganglios linfáticos comienza en las áreas paracorticales que dependen del timo.

La enfermedad de Hodgkin suele manifestarse con aumento de volumen indoloro de ganglios linfáticos que se propaga a cadenas adyacentes de ganglios y por último a vísceras. Pueden presentarse además algunas manifestaciones generales como fiebre, pérdida de peso inexplicable, prurito y anemia (58).

3.—LINFOMA NO HODGKIN:

Los linfomas No-Hodgkin nacen en el tejido linfoide, ge-

neralmente en los ganglios linfáticos y en el tejido linfoide de órganos parenquimatosos. Todas las variaciones pueden propagarse a otros ganglios linfáticos y a diversos órganos y tejidos, especialmente hígado, bazo y médula ósea. En algunos casos el ataque de la médula ósea va seguida de paso de las células en proliferación a la sangre periférica, lo cual produce un cuadro semejante a la leucemia. Aunque se habla de linfomas No-Hodgkin como grupo, es necesario percatarse de que abarca una amplia gama de trastornos que difieren con la edad del comienzo, células de origen y reacción al tratamiento (58).

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

El agente etiológico del SIDA es capaz de infectar células B, Macrófagos y Neuronas, pero tiene una preferencia especial para infectar la subpoblación T4 de linfocitos. Este tropismo o afinidad por células T4, asociado con el efecto citopático son los responsables de la pérdida de la función inmunológica que es la raíz del síndrome.

Varias anomalías inmunológicas de los componentes humoral y celular del Sistema Inmunológico han sido reportadas en pacientes con SIDA.

Para explicar mejor las alteraciones producidas en el Sistema Inmunológico, veremos primeramente cuál es el comportamiento normal de este sistema ante la presencia de un virus (Fig. 3.2).

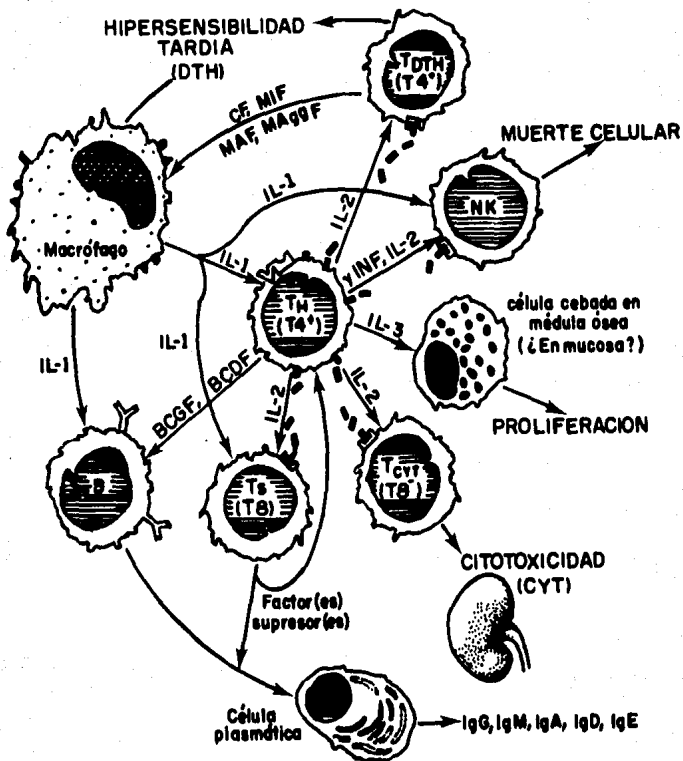


Fig.3.2A CONTECIMIENTOS CELULARES QUE CONSTITUYEN LA ETAPA Terciaria de las reacciones inmunitarias mediadas por células en el humano ilustrando el papel central de la célula T en la red inmunorreguladora.

Las células infectadas por el virus secretan ciertas proteínas denominadas interferones, que estimulan una primera línea de defensa contra la infección; las Células NK (Ase-
 sinas Naturales). Los macrófagos no sólo estimulan la res-
 puesta inmune alterando el antígeno viral para que sea reco-
 nocido por las Células T auxiliares e inductoras, sino también
 secretando monocinas. Una de las monocinas secretadas por
 algunos macrófagos es el gamma-Interferón; otra, la Inter-
 leucina-1, capaz de activar Células T que hayan reconocido al
 antígeno viral sobre la superficie de una célula, preparándo-
 las para diferenciarse y dividirse. Las propias Células T acti-
 vadas producen linfocinas. La "Interleucina-2" secretada por
 Células T_4 y T_8 regula el siguiente paso de la respuesta in-
 mune. Bajo la influencia de esta linfocina, las Células 1 esti-
 muladas por el antígeno y la Interleucina-1 proliferan en clo-
 nas mayores de células maduras: Células T citotóxicas, su-
 presoras y cooperadoras. Las Células T citotóxicas lisan las
 células infectadas por el virus, la eliminación de las células
 que están infectadas en ese momento pueden detener rápida-
 mente la infección.

Las Células T supresoras, cuyo número aumenta más des-
 pacio que el de las células T auxiliares, contribuye a que la
 respuesta de Células T cese. Tras la supresión persiste una
 población de Células T de memoria, que probablemente se
 mantenga de por vida. Las Células T de memoria, como las
 Células B de memoria, intervienen en la memoria inmunoló-
 gica frente a posteriores encuentros con el mismo virus (an-
 tígeno).

De importancia capital en esa actividad son las células T_4 cooperadora e inductoras. Sin su influencia, ejercida a través de linfocinas o por contacto directo, no funcionarían las células citotóxicas ni las supresoras. Las Células T_4 influyen también en otros aspectos de la respuesta inmune. La Interleucina-2 que secretan mantienen las Células NK y producen gamma-Interferón que estimula a los macrófagos en su misión de fagocitar virus y presentar al antígeno.

Las Células T_4 también son importantes en la producción de anticuerpos. Para responder al antígeno produciendo anticuerpos, las Células B requieren una señal por parte de las Células T cooperadoras ya sea en forma de linfocinas o por contacto directo.

En el caso del SIDA la inmunosupresión es a consecuencia de la infección viral de los Linfocitos T_4 quienes no desempeñan su papel de células inductoras o cooperadoras, ni orquestan gran parte de la respuesta inmune (44) (Fig. 3.3.)

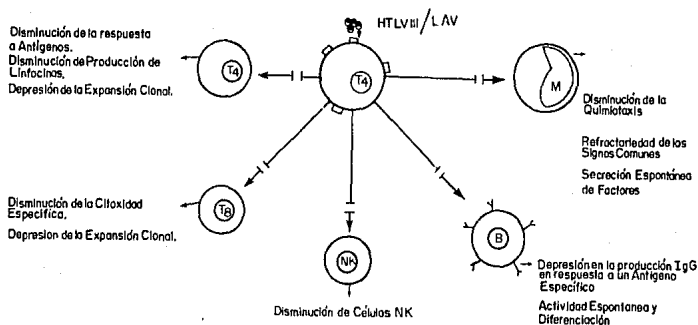


Fig No.3.3 Modulación del Sistema Inmunitario por Linfocitos T_4 Infectados con HTLV III/LAV

De ordinario, las Células T_4 constituyen del 60% al 80% de la población de Células T circulantes en sangre; en el SIDA llegan a escasear de tal modo que no se detectan. El HTLV-III/LAV altera y en última instancia suprime el crecimiento de las Células T_4 infectadas, mientras que otras clases de Células T se multiplican normalmente. El rango de la relación T_4 / T_8 está marcadamente invertido como resultado de la predominancia de células supresoras en sangre periférica.

Las principales anormalidades inmunológicas que se presentan en pacientes con SIDA son las siguientes:

1.—ANORMALIDADES CUANTITATIVAS DE LINFOCITOS T

- Disminución de Células T_4 inductoras/auxiliares en sangre periférica.
- Incremento en el número de Células T_2 supresoras / citotóxicas.

2.—ANORMALIDADES EN LA FUNCION DE LINFOCITOS T

- Susceptibilidad del huésped a infecciones oportunistas y neoplasias raras.
- Disminución de la ayuda a los Linfocitos B para la producción de anticuerpos.

- Disminución en la población de linfocitos, especialmente en respuestas a la estimulación de antígenos específicos.
- Disminución de la proliferación clonal de Linfocitos T_4 y T_8 como consecuencia de la disminución de Interleucina-2.
- Disminución de la función de Linfocitos citotóxicos específicos para Citomegalovirus. Es probable que el defecto en la función de células T_4 (inductoras) se refleje en el defecto citotóxico observado ya que las células citotóxicas requieren de una señal de las Células T_4 para expresar su función.
- Proliferación espontánea elevada.

3.—ANORMALIDADES EN LA FUNCION DE LINFOCITOS B

- Niveles elevado sde inmunoglobulinas séricas inespecíficas, ya que no reciben la señal de las Células T que de ordinario frenaría su actividad.
- Circulación de complejos inmunes.
- Elevada proliferación espontánea.
- Inhabilidad para responder serológicamente a nuevos antígenos.
- Refractariedad a las señales normales para la activación de Células B.

4.—ANORMALIDADES EN LA FUNCION DE MONOCITOS Y MACROFAGOS

- Quimiotaxis disminuida.
- Disminución in vitro de la muerte extracelular de *Giardia lamblia*.
- In vitro, la muerte intracelular disminuida de *Toxoplasma gondii* es incrementada por cultivos con gamma interferón.
- Falta de respuesta a los inductores de la producción de Interleucina-1.
- Incremento espontáneo de la secreción de Interleucina-1 y prostaglandina E₂

5.—ANORMALIDADES SEROLOGICAS

- Aumento de factores supresores en suero.
- Presencia de sustancias supresoras derivadas de las Células T.
- Posibles anticuerpos anti-linfocitos.
- Elevación de beta-2-Microglobulina.
- Elevación de alfa-1-Timosina.

Todas estas anomalías inmunológicas pueden ser explicadas por las funciones alteradas de la subpoblación de Linfocitos T₄ inductores/auxiliares. Debido a su papel central, en la inducción y modulación de la función protectora normal por otras células efectoras (Células T, Células B, Monocitos y Células NK) es fácil observar cómo una selectiva

disminución o alteración en la función de linfocitos T_4 causada por HTLV-III/LAV puede resultar en una disfunción inmunológica tan severa (11).

Así, el espectro completo de disfunciones inmunológicas en el síndrome pueden ser explicadas por la infección preferencial de linfocitos T_4 y los cambios funcionales de la inmunidad debido a las alteraciones específicas de esta célula tan importante (44).

CAPITULO IV

Consecuencias Psicosociales

ASPECTOS PSICOSOCIALES DE PERSONAS CON SIDA

La combinación de varios factores psicosociales, la ignorancia por parte de la sociedad, creencias y falsos conceptos, hacen que el paciente al que se le ha diagnosticado SIDA además de sufrir graves problemas biológicos, se vea envuelto por conflictos emocionales que se manifiestan en diversos patrones conductuales, indiferencia total, fatalismo o determinaciones dramáticas como el suicidio. Es importante conocer por separado aunque de manera general el comportamiento del paciente y las variables psicopatológicas (15).

A.—CRISIS INICIAL

Un paciente al ser diagnosticado con SIDA, puede asumir una actitud de indiferencia total que puede conducirlo al rechazo de las medidas terapéuticas necesarias y de los distintos programas de atención y asesoramiento. En la etapa de crisis los pacientes pueden no entender su enfermedad o distorsionar la información proporcionada por el médico y tomar actitudes y conductas de frustración, autocensura, depresión, ira y temor al momento en que sea revelada su enfermedad a su familia y a la sociedad a la que pertenece.

B.—ESTADO TRANSICIONAL

Este período inicia cuando se apoderan del paciente sentimientos de ansiedad, ira y culpa en lugar de rechazo o indiferencia. Esta etapa de transición se caracteriza por la desvalorización del interés personal, desolación y confusión, ade-

más, el rechazo social los afecta profundamente, así como la carencia de estímulos afectivos.

El paciente puede tener frecuentes deseos o intentos de suicidio; sin embargo aún ante este complejo panorama la mayoría se muestra más accesible a la intervención médica y psicológica, aunque algunos continúan renuentes a enfrentar su enfermedad, evitan a su familia, amigos y médicos y proyectan su ira y frustración en el continuo abuso de las drogas exponiendo al contagio a otras personas.

El "stress" y la continua ansiedad pueden ocasionar al paciente la pérdida de su empleo y en consecuencia de ingresos económicos e incluso del hogar.

C.—ACEPTACION DEL ESTADO DE DEFICIENCIA

La aceptación describe la existencia de un ajuste en el que los pacientes aprenden a aceptar las limitaciones que el SIDA impone, hay además la formación de una nueva identidad más estable y manejan su enfermedad de una manera razonable; así, se hacen responsables de su salud; pero la depresión puede ser recidivante, estableciendo de nuevo una crisis hasta llegar otra vez a la aceptación.

D.—PREPARACION PARA LA MUERTE

La mayoría de los pacientes consideran que el suicidio es preferible a sobrellevar el estigma de la enfermedad y a esperar su fatal desenlace; pero algunos pueden hablar fácilmente de la muerte inevitable y siguen luchando por la vida.

La importancia de la evaluación psicológica dentro del estudio del paciente con SIDA es innegable, proporciona ayuda para la adaptación y aceptación de la enfermedad.

Las pruebas psicológicas investigan el estado emocional y la adaptabilidad social de los pacientes, proyectan sus sentimientos y emociones relacionados con el medio ambiente que los rodea; dando así la imagen interna que tienen de sus vivencias (53).

La discriminación ha hecho que los pacientes con SIDA se aislen y en ellos se perciben sentimientos de culpa, vergüenza, abandono, sentimiento de inferioridad, minusvalía, menosprecio al no ser aceptado; estos sentimientos pueden manifestarse en hostilidad y conductas agresivas hacia sí mismo o hacia los demás; en conclusión el deterioro psicológico agrava el estado físico del paciente ocasionándole rápidamente la muerte (15, 53).

CAPITULO V

Diagnóstico y Tratamiento

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El desarrollo de una prueba para la confirmación de individuos sospechosos de tener una infección por el virus del SIDA, está evolucionando rápidamente en el área de la ciencia. La prueba inmunológica para detectar anticuerpos anti-HTLV-III/LAV empieza a ser rutinaria y la necesidad de entender el impacto de la infección en el Sistema Inmune del huésped cada vez es más importante.

Las pruebas de laboratorio útiles para hacer un diagnóstico de SIDA son:

1.—ELISA

El ensayo inmunoenzimático (ELISA) es el procedimiento de rutina para detectar individuos que han sido infectados con el virus. El procedimiento será descrito en el siguiente capítulo.

2.—INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

Es una prueba más específica empleada para confirmar un resultado de ELISA positivo.

Se utilizan portaobjetos recubiertos con células infectadas con HTLV-III/LAV. La muestra problema y el suero control positivo reaccionan con el antígeno (células infectadas con HTLV-III/LAV) y células control (células no infectadas). Si los anticuerpos específicos anti-HTLV-III/LAV están presentes en el suero problema, se unirán al antígeno y no a las células control. La presencia de IgG es detectada

mediante la adición de un anticuerpo anti-IgG conjugado con fluoresceína y observando la presencia y localización de antígenos en las células infectadas mediante un microscopio de luz ultravioleta (34).

3.—WESTERN-BLOT (INMUNOTRANSFERENCIA)

Los sueros que son repetidamente positivos con ELISA pueden también ser confirmados con Western Blot (W. B.) (24, 43).

La especificidad de la técnica de W. B. se debe a que utiliza el virus completo como antígeno y en el suero del paciente se buscarán anticuerpos específicos para todas las proteínas del virus.

El antígeno utilizado se puede obtener del sobrenadante que resulta de la centrifugación de un concentrado de células infectadas o directamente por lisis de una línea celular infectada (43).

Los antígenos de HTLV-III/LAV purificados se separan en gel de poliacrilamida mediante electroforesis, de acuerdo al peso molecular específico de cada uno. Las proteínas o antígenos que se encuentran en el gel se transfieren a papel de nitrocelulosa, el cual se corta después en tiras de 2 a 3 cm.

Estas tiras de papel que contienen los antígenos son incubadas con los sueros control y problema. Si los anticuerpos específicos están presentes en el suero del paciente reaccionan con los antígenos del papel.

La presencia del antígeno unido al anticuerpo es detectada por la adición de un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa que se unirá al complejo antígeno-anticuerpo; a continuación se agrega un substrato para la peroxidasa que producirá oxidación de un cromógeno indicador que cambiará de color, lo que nos indica que la enzima está presente y por lo tanto el anticuerpo anti-HTLV-III/LAV también.

Por W.B. las bandas p24 y p25 aparecen generalmente en la etapa temprana de la seroconversión, mientras que p41 se observa frecuentemente en personas con SIDA. Sin embargo la presencia de gp110 y gp160, parece ser uno de los indicadores más estables de una infección anterior y de la producción de anticuerpos (51, 43).

TRATAMIENTO

En la actualidad no disponemos de un tratamiento efectivo para corregir el estado inmunológico y clínico del paciente con SIDA. Las investigaciones al respecto dividen el tratamiento en tres partes:

a) RECONSTITUCION DEL SISTEMA INMUNE:

Debido a que el SIDA comparte muchas características clínicas e inmunológicas con ciertas formas de inmunodeficiencias congénitas, se ha intentado reconstituir el sistema inmunológico de estos pacientes mediante la sustitución con células inmunes. Además se han utilizado transfusiones de lin-

focitos de un gemelo idéntico para inducir un aumento en el número de linfocitos T_4 en la sangre periférica de pacientes con SIDA. La mejoría de estos pacientes es transitoria y a pesar de las continuas transfusiones de linfocitos, no fue posible mejorar el curso clínico de la enfermedad (42).

A partir de 1968, el trasplante de médula ósea ha sido utilizado para tratar la inmunodeficiencia severa combinada en niños. Algunos pacientes con SIDA se les ha tratado recientemente con trasplantes de médula ósea, cuatro de ellos la recibieron de sus gemelos idénticos sanos, pero aun así no se observó un beneficio clínico satisfactorio (42).

En otro estudio realizado, se obtuvo tejido epitelial tímico de un niño durante una cirugía de corazón y el tejido fue trasplantado en el antebrazo de un paciente con SIDA. Este procedimiento mostró un incremento transitorio del número de linfocitos de sangre periférica, pero como sucedió en el trasplante de médula ósea, no se observaron resultados relevantes.

b) INMUNOMODULADORES

b. 1.) gamma-Interferón: es una glicoproteína producida por linfocitos T activados con propiedades antivirales. Entre estas propiedades inmunológicas está la capacidad para aumentar la función citotóxica de los macrófagos e incrementar la expresión del HLA Clase I. Esta última propiedad teóricamente modula la capacidad de los macrófagos para presentar el antígeno a los linfocitos T citotóxicos por esta razón,

el gamma Interferón se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con SIDA.

b.2.) Interleucina -2: es una glicoproteína producida por linfocitos T activados que posee potentes propiedades para aumentar la inmunidad in vitro. Está disponible tanto como producto natural o como producto de recombinación genética y es capaz de aumentar considerablemente la actividad de las células "Asesinas Naturales" (células NK) en pacientes con SIDA.

Debido a estas observaciones in vitro y al importante papel sobre las células T citotóxicas se cree que puede tener una función importante en la defensa del huésped contra las infecciones virales y neoplásicas. Cuando se administra Interleucina -2 de 5 a 7 días durante cuatro semanas consecutivas, aumenta el número total de eosinófilos, y de linfocitos, además causa una reducción en los niveles de inmunoglobulinas séricas totales.

Estos resultados sugieren que la Interleucina -2 puede ser de gran valor terapéutico cuando se utiliza como inmunoestimulante (42, 32).

c) QUIMIOTERAPIA ANTIVIRAL

Muchas de las fases del ciclo de multiplicación del HTLV-III/LAV son un blanco apropiado para la acción de los agentes antivirales, siempre y cuando los inhibidores sean específicos y causen una toxicidad mínima a las críticas funciones del huésped.

La adsorción y la penetración pueden prevenirse por el bloqueo de los receptores celulares para HTLV-III/LAV con anticuerpos monoclonales específicos, subunidades proteicas del virus y oligopéptidos con secuencias de aminoácidos homólogos a ciertas regiones de la superficie del virus. Además, la adición de ciertos inhibidores de la Reverso-transcriptasa en etapas tempranas del ciclo infeccioso puede selectivamente inhibir la multiplicación de los retrovirus. Algunos otros antivirales actúan inhibiendo la guanil transferasa, relacionada con el "capping" (fenómeno vital de los linfocitos) en la cadena terminal 5' del ARN-m y disminuyendo la metilación del ARN-m por inhibición de la S-adenosil homocisteinhidroxilasa (fig 5.1) (32).

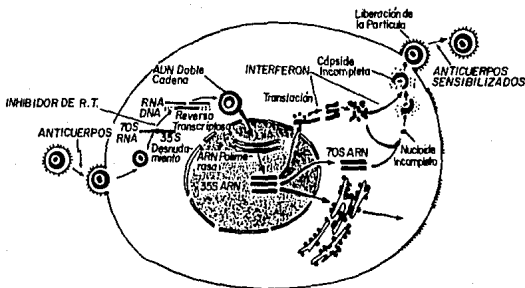


Fig.No.5.1 Diagrama esquemático de los posibles sitios de acción de los agentes antivirales para HTLV-III./LAV

1.—SURAMIN

Suramin sódico es una sal hexasódica derivada del ácido naftalentrissulfónico que inhibe fuertemente la actividad de la Reverso-transcriptasa en algunos retrovirus animales, probablemente por interacción con el primer sitio de unión.

Recientes estudios indican además que Suramin induce la protección contra la inefectividad y citopatogenicidad del HTLV-III/LAV. Dosis mayores de 100 mg/ml inhiben el crecimiento normal de las células T.

El Suramin presenta una considerable toxicidad (daño renal, hepático, fiebre, fotosensibilidad y erupciones cutáneas) en pacientes con enfermedades parasitarias. Debido a su posible toxicidad, en pacientes con SIDA se requiere un cuidadoso control.

2.—RIBAVIRIN

Ribavirin (1-Beta-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3 carboxamida) ha demostrado tener una amplia actividad entre virus ARN y ADN, inhibiendo la multiplicación de los retrovirus in vitro e in vivo.

Los resultados del uso de este antiviral indican que con dosis de 50 a 100 mg/ml en un período de 9 a 10 días se inhibe la actividad de la Reverso-transcriptasa; una dosis adicional de Ribavirin cinco días después, retrasa la expresión viral, pero no la previene.

Su toxicidad principal en humanos es una supresión reversible de la síntesis de hemoglobina.

3.—FOSFONOFORMATO TRISODICO

Es un substrato que actúa como inhibidor no competitivo de la Reverso-transcriptasa de varios retrovirus animales. Este pirofosfato también inhibe la actividad de la Reverso-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

transcriptasa en células H9 infectadas con HTLV-III/LAV a dosis de 0.1 a 0.5 μM .

Las dosis altas (680 μM) inhiben la replicación cuando se administran de 48 a 96 horas después de la infección viral. Además algunos estudios clínicos han demostrado que dosis de 132 a 680 μM no son tóxicas.

4.—ANTIMONIOTUNGSTATO (HPA-23)

Actúa como un inhibidor competitivo de la Reverso-transcriptasa de retrovirus humanos.

5.—ANSOMICINA

Es un derivado de rifamicina S que tiene considerable actividad contra micobacterias humanas. Posiblemente actúe en la multiplicación de retrovirus inhibiendo la actividad de la Reverso-transcriptasa.

6.—AZIDOTIMIDINA

Es un análogo de timidina que dentro de las células infectadas, es fosforilada y compete con el nucleótido natural durante la síntesis de DNA catalizada por la Reverso-transcriptasa.

Esta droga tiene una especial afinidad por la enzima-viral. Recientes estudios in vitro han demostrado que es un potente inhibidor de la replicación y del efecto citopático producido por HTLV-III/LAV (26, 70).

Una combinación de inmunomoduladores y terapia antiviral pueden proporcionar al paciente un control viral más efectivo.

PROFILAXIS

I RECOMENDACIONES DE LA OPS EN RELACION CON EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda adoptar la definición de casos establecida por el CDC como base para la notificación regular, pero prevé la necesidad de revisiones periódicas que tengan en cuenta las características especiales que se observen en América Latina y el Caribe. Se recomienda realizar estudios epidemiológicos locales a fin de perfeccionar la definición de la gama de manifestaciones clínicas del SIDA en la región.

Debe mantenerse estrictamente el carácter confidencial de todos los casos. Dado el sensacionalismo que ha rodeado a la enfermedad y las relaciones adversas del público mal informado, no debe divulgarse la identidad de los pacientes. Se recomienda emplear un número para cada persona, en lugar de su nombre. Se debe proporcionar solamente información estadística resumida a las autoridades de salud pública, sin ningún elemento que permita la identificación del individuo.

El tratamiento médico de los pacientes con SIDA es complejo, costoso y, en gran medida, ineficaz. La asistencia apropiada incluye no sólo atención médica individual, sino también apoyo psicológico y social del paciente y el examen apropiado de las personas más allegadas a él. En la medida en que los recursos del país lo permitan, se deberá estable-

cer una red de servicios de salud que incluya consultorios externos, laboratorios, hospitales y otros establecimientos y recursos comunitarios a fin de permitir la remisión apropiada de casos y la atención de los pacientes con SIDA y de sus allegados (54).

1.—PRECAUCIONES PARA EL PERSONAL DE SALUD

A) PERSONAL DE HOSPITALES Y CONSULTORIOS:

- 1.—Evitar heridas accidentales con instrumentos punzantes o cortantes (agujas, bisturíes, hojas de afeitar) contaminadas e impedir el contacto de lesiones cutáneas abiertas con material proveniente de pacientes infectados.
- 2.—Jeringas y agujas desechables, hojas de bisturí y de más instrumentos cortantes deben guardarse en recipientes irrompibles. A fin de evitar pinchazos, las agujas no se deben tapar, doblar, romper, separar de las jeringas desechables ni manipular.
- 3.—Al efectuar procedimientos que impliquen contacto con sangre o líquidos corporales potencialmente infecciosos, tales como endoscopias, operaciones odontológicas o necropsias es necesario usar bata, cubrebocas y gafas protectoras.
- 4.—Las muestras de sangre y de otro tipo deben rotularse claramente con un advertencia especial por ejemplo, "precaución, contiene muestra de sangre".

Si la parte externa del recipiente se mancha de sangre, debe limpiarse con un desinfectante recién preparado (cuadro 2).

CUADRO 2- GERMICIDAS QUE INACTIVAN EL HTLV-III/LAV

PRODUCTO	Concentración (%)
Agua oxigenada	0.3
Etanol	50.0
Alcohol isopropílico	35.0
Paraformaldehído	0.5
Blanqueador de uso doméstico	0.1

- 5.—Los objetos manchados de sangre deben colocarse en una bolsa impermeable rotulada “precaución, contiene sangre”, antes de enviarlos para su limpieza o destrucción.
- 6.—Se prefieren las jeringas y agujas desechables en toda ocasión.
- 7.—En las personas infectadas por HTLV-III/LAV o con SIDA no se indican precauciones como el aislamiento.
- 8.—A fin de no verse obligado a proporcionar respiración de boca a boca en casos de urgencia, es necesario tener a mano boquillas, bolsas para respiración artificial u otros dispositivos de ventilación.

B) PERSONAL DE LABORATORIO:

- 1.—Emplear dispositivos mecánicos para la aspiración de líquidos con pipeta. Nunca se debe permitir la succión directa.
- 2.—Las agujas y jeringas se deben manipular según lo explicado anteriormente.
- 3.—Al trabajar con materiales potencialmente infecciosos debe usarse bata, blusón o uniforme de laboratorio. Utilizar guantes para evitar el contacto de la piel con sangre y otros líquidos corporales, excreciones y secreciones, así como superficies, materiales y objetos expuestos a ellos.
- 4.—Toda manipulación de material potencialmente infeccioso debe realizarse con sumo cuidado para limitar al mínimo la formación de aerosoles.
- 5.—Utilizar gabinetes de seguridad biológica y otros dispositivos de contención primaria cuando se realicen procedimientos capaces de generar aerosoles, y cuando se manipulen los materiales que pudieran contener microorganismos infecciosos concentrados en mayores cantidades que las previstas en nuestras clínicas.
- 6.—Limpiar las superficies de trabajo del laboratorio con un desinfectante (véase cuadro 2) después de cualquier derrame de material potencialmente infeccioso y al terminar el trabajo.
- 7.—Esterilizar, de preferencia en autoclave, todos los materiales que puedan estar contaminados.

8.—Lavarse las manos después de quitarse la ropa protectora y antes de salir del laboratorio.

C) EXPOSICION PARENTERAL Y DE MUCOSAS DEL PERSONAL DE SALUD

En caso de exposición parenteral (ej., pinchazo o cortadura) o de mucosas (ej., salpicadura en ojos o boca) a sangre u otros líquidos corporales por parte de un miembro del personal de salud se debe realizar un examen clínico o epidemiológico del paciente a fin de determinar si está infectado con HTLV-III/LAV. Si las pruebas serológicas dan resultado negativo, deben repetirse seis semanas después y, posteriormente con regularidad (ej., tres, seis y doce meses después de la exposición).

D) ESTERILIZACION Y DESINFECCION:

Los procedimientos recomendados para los centros asistenciales y odontológicos son apropiados para esterilizar o desinfectar instrumentos, dispositivos y otros objetos contaminados con sangre o líquidos corporales de personas infectadas con HTLV-III/LAV. El personal que se ocupe de ella debe estar debidamente capacitado, vestir ropas protectoras y utilizar germicidas apropiados (véase cuadro 2).

2.—PRECAUCIONES RELACIONADAS CON LA SANGRE Y SUS DERIVADOS

A) PACIENTES HEMOFILICOS:

El riesgo de transmisión de HTLV-III/LAV por concen-

trados de los factores VIII y IX se debe reducir concentrados con calor u otro método de inactividad de eficacia comprobada. Si se importan preparados comerciales, sólo deben adquirirse los que hayan recibido tratamiento térmico.

Para los pacientes hemofílicos que hayan recibido tratamiento con concentrados de factores a partir de 1979, se recomiendan los estudios seroepidemiológicos y los procedimientos de vigilancia ya señalados.

B) TRANSFUSIONES SANGUINEAS:

Se debe examinar sistemáticamente a los donantes de sangre. A manera de selección preliminar, se debe entrevistar con cuidado a cada candidato para identificar a los que pudieran formar parte de un grupo de riesgo mayor (ej., varones homosexuales, toxicómanos que usan drogas por vía intravenosa).

Todos los donantes con resultados positivos repetidos con cualquiera de las pruebas deben ser remitidos a un lugar apropiado para someterlos a un reconocimiento más completo.

3.—RECOMENDACIONES PARA LAS PERSONAS CON RESULTADOS POSITIVOS REPETIDOS

- 1.—No deben donar sangre, plasma, órganos, tejidos o semen. Aconsejar a los varones que no fecunden a ninguna mujer.**
- 2.—Abstenerse estrictamente de compartir con otras personas los cepillos de dientes, hojas de afeitar u otros objetos susceptibles de contaminarse con sangre.**

- 3.—Someter a examen clínico a los niños cuya madre haya tenido resultados positivos en la prueba de detección de HTLV-III/LAV.
- 4.—Las mujeres con pruebas positivas o antecedentes de contacto sexual con un individuo de riesgo mayor cuyos resultados también hayan sido positivos, están expuestas al riesgo de contraer el SIDA o la infección por HTLV-III/LAV, y los hijos que tengan correrán el mismo riesgo.
- 5.—No es necesario examinar a las personas que conviven con ellas, salvo si mantienen relaciones sexuales con alguna.
- 6.—Después de cualquier accidente que cause hemorragias es preciso limpiar con blanqueador de uso doméstico las superficies contaminadas (véase cuadro 2).
- 7.—Los instrumentos que hayan perforado la piel (ej., agujas hipodérmicas y de acupuntura) deben esterilizarse debidamente o desecharse con cuidado. En lo posible, emplear agujas y equipo desechable.
- 8.—Cuando necesitan atención médica o dental por cualquier motivo, deben informar al personal de salud de sus resultados positivos en la prueba de detección de HTLV-III/LAV para que se les someta a un examen apropiado y el personal tome las precauciones necesarias.

- 9.—La mayoría de las personas con resultados positivos en la prueba de detección de HTLV-III/LAV no tienen por qué cambiar de empleo. Si trabajan en el campo de la atención médica o dental y realizan procedimientos penetrantes o tienen lesiones cutáneas, deben tomar precauciones similares a las recomendadas para hepatitis B, a fin de proteger del contagio a los pacientes.
- 10.—Recomendar a cualquier persona con quien haya tenido contacto sexual o compartido con aguja, que se someta a un examen clínico y a pruebas de laboratorio para detección de infección por HTLV-III/LAV.
- 11.—Deben tener claro que la prevalencia de resultados falsamente positivos, en especial en los grupos pocos expuestos al riesgo, puede ser elevada, así que el resultado particular del paciente puede ser dudoso. Así mismo, un resultado positivo verdadero sólo indica la presencia de anticuerpos contra el virus, que pueden corresponder a una infección pasada o presente con HTLV-III/LAV con un virus similar. Estos sujetos no padecen SIDA y el riesgo de contraer dicha enfermedad en el curso de los cinco años siguientes es inferior a 20%.
- 12.—Deben someterse a un examen médico cada seis meses para identificar cualquier cambio del estado de salud o para recibir nuevas indicaciones.

4.—INFORMACION APROPIADA AL PUBLICO

En la actualidad, la forma más promisorio de limitar la propagación de la infección por HTLV-III/LAV es mediante la educación orientada a modificar los hábitos sexuales de ciertas personas. Tanto entre la comunidad como entre los grupos más expuestos a la infección, convendría difundir ampliamente información sobre la enfermedad, las posibles vías de transmisión y la forma de reducir el riesgo. Esa información debe presentarse de una manera que sea fácil de comprender. Es preciso aclarar al público que no hay pruebas de que la enfermedad se propague por el contacto social ordinario con personas infectadas, incluso en el hogar, ni tampoco mediante los alimentos.

No se ha demostrado que el contacto orogenital ni el beso constituyan factores de riesgo; sin embargo, la infección puede propagarse por esos medios y, por tanto, se aconseja que sean evitados por las personas con datos clínicos, serológicos o epidemiológicos de la infección.

En algunos países se han producido casos de discriminación de personas expuestas (por ejemplo, pérdida del empleo y de oportunidades de estudio), incluso de niños. Se debe hacer todo lo posible para reducir la marginación de individuos y grupos, así como para combatir el estigma social asociado con esta enfermedad, mediante la educación apropiada del público. Las autoridades de salud pública y los grupos médicos organizados deben instar a los proveedores de ser-

vicios de salud a emplear pruebas de detección, pero explicando a los pacientes las limitaciones y repercusiones antes de efectuarlas. Las autoridades y la comunidad científica deben hacer todo lo posible para obtener y difundir información epidemiológica y técnica sobre el SIDA y la infección por HTLV-III/LAV que sea fidedigna y apropiada, a fin de contrarrestar ciertas noticias alarmantes y a menudo inexactas o susceptibles de interpretaciones erróneas.

II ESTRATEGIAS PARA EL DESARROLLO DE UNA VACUNA

Partiendo de la premisa de que el HTLV-III/LAV muta rápidamente, y habiéndose aislado varios cientos de mutantes del virus, es probable que la mayoría de los pacientes con SIDA hayan sido expuestos a más de una cepa; por tanto, los esfuerzos para preparar una vacuna contra el SIDA se han intentado utilizando diversos métodos.

La forma tradicional de preparar una vacuna es utilizando una preparación del virus completo atenuado como inmunógeno, esto tiene grandes ventajas porque proporciona al organismo un estímulo muy similar al estímulo inmunogénico que se presenta con la infección natural, y puede generar una inmunidad potente y protectora. Sin embargo, aún utilizando una preparación inactivada de la partícula viral completa no se descarta la posibilidad de una infección, es por eso que están empleando subunidades estructurales proteicas de partículas virales, que tienen menos probabilidades de causar infección.

Debido a su situación externa, la envoltura viral (peplos) es un blanco accesible para el ataque por anticuerpos en un animal inmunizado; pero un inconveniente del uso de estas subunidades estructurales para la preparación de la vacuna es que una sola proteína (como la de la envoltura) puede ser insuficiente para estimular una respuesta de anticuerpos adecuada porque el sistema inmunológico detecta a estos antígenos menos efectivamente que si interactuara con el virus completo. Un segundo problema es que, una combinación de antígenos, en lugar de una proteína sencilla o péptido, puede ser requerida para provocar una respuesta inmune protectora; además una vacuna de una subunidad estructural es específica contra una sola cepa y protege únicamente contra ella.

Actualmente se está trabajando para identificar cuál proteína viral o parte de la proteína, o combinación de proteínas será el mejor inmunógeno que provocará una respuesta inmune protectora. (8)

La preparación de una vacuna a partir de una subunidad estructural puede ser:

- a) Utilizando algunos tipos celulares (células de mamíferos, bacterias o levaduras) se induce la expresión de una glicoproteína gp130 (similar a la glicoproteína gp120 de la envoltura viral). Esta gp130 induce la producción de anticuerpos en modelos animales, además también se comprobó que previene la multiplicación

viral en un cultivo celular. Sin embargo, sólo se ha demostrado que esta proteína neutralizada dos cepas virales norteamericanas y una británica, pero no impide la multiplicación de cepas haitianas, africanas y del estado de California.

- b) También por ingeniería genética colocaron el gen completo del peplos de un HTLV-III/LAV en un virus de la vaccinia. El virus vaccinia codifica proteínas de peplos muy similares a las proteínas glicosiladas del virus del SIDA cuando crece en un cultivo celular. Pero a pesar de las similitudes químicas, las proteínas de vaccinia no inducen niveles altos de anticuerpos en ratones, los cuales son necesarios para la neutralización del virus.
- c) Preparación de una vacuna a partir de la proteína de "centro" (core) del virus en lugar de usar como inmunógeno las glicoproteínas del peplos.

Se ha demostrado que un pequeño segmento de una proteína asociada con las proteínas de "centro" del virus es similar en su composición de aminoácidos a un péptido del timo (alfa-timosina). Por tanto, la actividad neutralizante de los anticuerpos para el virus y alfa timosina, es debido a la similitud química de estos dos péptidos.

- d) La utilización de la glicoproteína de la envoltura gp 120 producida por células infectadas por el virus co-

mo un antígeno potencial para inducir anticuerpos neutralizantes se ha logrado en cabras, caballos y monos rhesus, pero resta aún hacer un estudio completo de la Respuesta Inmune en otros animales.

- e) Preparación de una vacuna anti-idiotipo, utilizando una proteína del virus e induciendo en animales la producción de anticuerpos contra ella, después inmunizando ratones con el primer anticuerpo (Ac_1) para inducir la producción de un segundo anticuerpo (Ac_2). Este segundo anticuerpo es llamado antiidiotipo. El Ac_2 es utilizado como un antígeno para inducir en el animal la producción de una tercera generación de anticuerpos (Ac_3), que debe unirse a la proteína original del virus. Es este tercer anticuerpo el que se espera proteja a las personas inmunizadas del agente etiológico del SIDA.

Por lo tanto, a pesar de todos estos trabajos que se están realizando en distintas partes del mundo, es difícil pensar que se tenga una vacuna para uso general antes de la siguiente década (8).

CAPITULO VI

Material y Método

MUESTREO

Las muestras utilizadas en este estudio se obtuvieron de 100 hombres homosexuales y 100 prostitutas de las ciudades de Guadalajara, Jal. y Tijuana, B. C., respectivamente; dos ciudades importantes de la República Mexicana que cuentan con gran influencia de turistas de la Unión Americana. No fue necesaria ninguna preparación especial de las personas seleccionadas antes de la obtención de la muestra, ni hubo preferencia en edad, estado de salud ni situación económica.

Los 5ml de sangre extraídos con jeringa desechable se dejaron coagular a temperatura ambiente y el suero fue separado por centrifugación, conservándolo en congelación hasta antes de ser probado.

REACTIVOS E INSTRUMENTOS

- Microplacas de poliestireno (Inmunolón II) con 96 celdas recubiertas con antígenos de HTLV-III/LAV inactivados (fase sólida) obtenido de Ortho Diagnostic Systems Inc.
- Anticuerpo monoclonal de murino anti IgG humana conjugado con Peroxidasa de rábano obtenida de Ortho Diagnostic Systems Inc.
- Tabletas de OPD obtenidas de Ortho Diagnostic Systems Inc.
- Peróxido de hidrógeno al 3%.

- Acido sulfúrico 4N (H_2SO_4 4N).
- Hipoclorito de sodio al 5.25% para colocar todo el desperdicio líquido.
- Agua destilada o desionizada.
- Suero humano control positivo (inactivado) obtenido de Ortho Diagnostic Systems Inc.
- Suero humano control negativo obtenido de Ortho Diagnostic Systems Inc.
- Micropipeta de 10 μ l.
- Micropipeta de 200 μ l con distribuidor.
- Pipetas de 10 ml y 1 ml.
- Baño maría a 37°C.
- Puntas de plástico adaptables a las micropipetas.
- Multidistribuidor para 8 canales con jeringa ajustable.
- Agitador con velocidad variable.
- Folios adhesivos para cubrir las placas.
- Lector de placas de micro ELISA.
- Centrífuga.
- Termómetro.
- Tubos de vidrio.
- Pipetas Pasteur.
- Jeringas desechables de 5 ml.
- Guantes de plástico desechable.
- Tabletas de OPD (O-Fenilendiamina 2HCl) obtenidas de Ortho Diagnostic Systems Inc. *

- Tween-20 obtenidos de Ortho Diagnostic Systems Inc.
- Buffer PBS-Tween (Buffer de fosfato-Tween ph 7.4) obtenido de Ortho Diagnostic Systems Inc. **
- Buffer de Carbonato-Bicarbonato (ph 9.6) ***

**** SENSIBILIZACION DE LAS MICROPLACAS

- 1.—Diluir el antígeno en buffer de Carbonato-Bicarbonato 0.05 m (pH 9.6)
- 2.—Agregar 100 μ l a cada una de las celdas de la microplaca. Incubar a 4°C por 18 horas en cámara húmeda.
- 3.—Lavar las placas con PBS-tween 20 tres veces.
- 4.—La estabilidad de la placa se conserva mejor por el lavado después de fijar el antígeno. Se seca a 37°C y se guarda en bolsas de aluminio reforzado con un desecante en refrigeración hasta su utilización (57).

*** BUFFER DE CARBONATO-BICARBONATO (pH 9.6)

Colocar en un matraz 1.59 gr de Na_2CO_3 2.93g de NaHCO_3 , y 0.2g de NaN_3 y aforar a 1 l con agua destilada. El buffer es estable por 2 semanas a 4°C (57,5).

**BUFFER DE FOSFATO-TWEEN (PBS-TWEEN) (pH 7.4)

Diluir 8g de NaCl, 0.2g de KH_2PO_4 2.9g de Na_2HPO_4 $12\text{H}_2\text{O}$ y 0.2g de KCl en un litro de agua destilada. Agregar

0.5 ml. de tween 20 (polioxietilen-(2) sorbitan monolaurado) por litro. Es estable por 60 días a 4°C (57, 35).

*** O P D (O-FENILENDIAMINA 2 HCl)**

Quince minutos antes de finalizar la segunda incubación coloque dos tabletas de OPD en un recipiente ambarino y agregue 6 ml. de agua destilada y agite hasta obtener una solución homogénea. Justo antes de utilizar el OPD, adiciónale 25 µl de peróxido de hidrógeno y mezcle fuertemente.

TECNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMATICO (ELISA)

A) FUNDAMENTO: La celda de poliestireno recubierta con el antígeno (Virus HTLV-III/LAV) se incuba con el suero a probar por un tiempo definido. Si el anticuerpo anti HTLV-III/LAV estuviera presente en el espécimen, se formará un complejo antígeno-anticuerpo. Si no hay anticuerpos anti-HTLV-III/LAV en el espécimen, no se formará el complejo antígeno-anticuerpo y las proteínas libres del suero serán eliminadas en el procedimiento de lavado.

Posteriormente el anticuerpo monoclonal conjugado se añade a cada una de las celdas de la placa. El conjugado se pegará específicamente a la porción Fc de la IgG humana anti-HTLV-III/LAV de los complejos antígeno-anticuerpo presentes, el conjugado libre será eliminado en el procedimiento de lavado.

Por último, el substrato de H_2O_2 -OPD se añade a cada

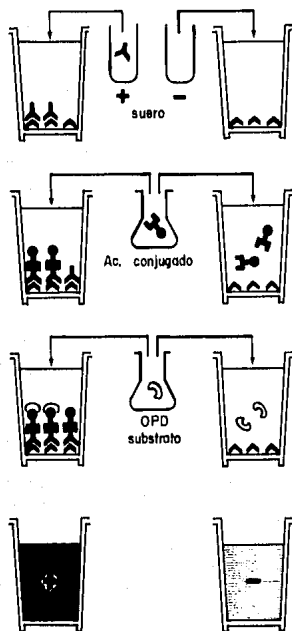
una de las celdas de la placa; si el conjugado está unido a la IgG-Anti-HTLV-III/LAV, el sustrato será descompuesto liberando O_2 que oxidará al OPD, lo cual como consecuencia dará una mezcla coloreada. Se agrega posteriormente Acido Sulfúrico para detener la reacción. La intensidad del color desarrollado es directamente proporcional a la cantidad de conjugado pegado a la IgG del Anti-HTLV-III/LAV y por consiguiente proporcional también a la cantidad de IgG específica anti-HTLV-III/LAV presente en la muestra. La intensidad de color se mide en un espectrofotómetro de iluminación vertical (55).

B) SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD:

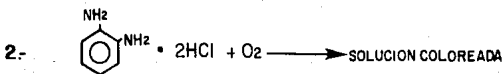
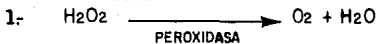
No existe una referencia oficial para confirmar la presencia o ausencia del anticuerpo anti-HTLV-III/LAV en sangre humana. De cualquier manera se hicieron estudios para probar la sensibilidad, basados en diagnósticos clínicos de SIDA y sobre especificidad basándose en un grupo de donadores presumiblemente sanos. Los estudios realizados por Ortho Diagnostic Systems Inc. muestran lo siguiente:

- 1.—La sensibilidad basada en la totalidad de pacientes con SIDA en los cuales el anticuerpo Anti-HTLV-III/LAV prevalece, es de 99.3%.
- 2.—La especificidad basada en una población de donadores presumiblemente sanos con una completa ausencia del anticuerpo Anti-HTLV-III/LAV, está estimada en un 99.8%.

FUNDAMENTO:



DESARROLLO DEL COLOR:



CROMÓGENO

3- La solución coloreada es directamente proporcional a la concentración de anticuerpo en la muestra.

C) PRECAUCIONES:

- 1.—El material antigénico adherido a las microceldas es derivado de un virus que ha sido inactivado. Las microceldas deben ser tratadas como si fuesen capaces de transmitir el virus potencialmente infeccioso.
- 2.—El suero control positivo se inactivó por calentamiento, de cualquier manera deberá tratarse como un agente infeccioso potencial.
- 3.—Utilice guantes desechables cuando maneje los reactivos y muestras de la prueba e inmediatamente después lávese las manos.
- 4.—Todos los sueros deberán manejarse como potencialmente infecciosos.
- 5.—Los desechos tanto de muestras como de reactivos, deben considerarse potencialmente infecciosos, se aconseja que para la destrucción de desechos se introduzcan dentro de una bolsa al autoclave a 121°C durante una hora mínimo. Los envases que contienen ácidos deberán neutralizarse previo a su desecho.
- 6.—El OPD se ha reportado como mutagénico por lo que se recomienda manejar las tabletas y la solución con cuidado. Evite el contacto con los ojos, piel o ropa, ya que el OPD puede causar irritación o alergia en la piel. Si accidentalmente el OPD se pone en contacto con la piel, lave cuidadosamente toda la región con agua.

- 7.—Maneje las tabletas de OPD con pinzas de plástico o de teflón ya que el OPD al ponerse en contacto con metales puede reaccionar e interfiere con el resultado de la prueba.
- 8.—Las tabletas de OPD son sensibles a la luz y son higroscópicas. Mantenga el frasco perfectamente cerrado y consérvelo a temperatura ambiente antes de usarlo. La bolsa de desecante deberá permanecer en el frasco todo el tiempo. No utilizar tabletas rotas o de color amarillo.
- 9.—Deberá utilizarse agua destilada o desionizada para la preparación de reactivos.
- 10.—No utilice los reactivos una vez vencidos.
- 11.—Contaminación cruzada de reactivos ocasionará la invalidación de los resultados, los reactivos deberán revisarse visualmente para corroborar que no exista contaminación bacteriana o micótica. Los reactivos deberán mantenerse constantemente identificados y almacenados en un lugar exclusivo para ellos.
- 12.—Las microplacas se conservan en envases con un desecante indicador. El desecante normalmente tiene una coloración azul púrpura, si la microplaca está húmeda el desecante cambiará a una coloración rosa, si se encuentra el desecante en tono rosa, la microplaca no deberá utilizarse.

- 13.—Las microplacas deberán utilizarse con cuidado y calibrarse regularmente siguiendo las instrucciones del fabricante.
- 14.—Utilice para cada muestra una punta de plástico diferente.
- 15.—Todos los reactivos y las muestras deberán alcanzar la temperatura ambiente antes de usarse.
- 16.—No toque la superficie de la celda, ya que las huellas digitales pueden interferir con la lectura de los resultados.
- 17.—La secuencia de los pasos deberán seguirse al pie de la letra para asegurar el óptimo desarrollo de la prueba.
- 18.—Limpie las tiras de microceldas con papel absorbente de manera cuidadosa antes de leerla, para evitar que polvo o cualquier agente extraño pudiese alterar la lectura.

D) PROCEDIMIENTO:

- 1.—Aproximadamente 30 minutos antes de iniciar el procedimiento, saque los reactivos del refrigerador para que alcancen la temperatura ambiente (15° a 30°C) (Fig. 6.1). Verifique el baño maría y ajústelo a 37°C en caso necesario.
- 2.—Defina el número de celdas que necesitará además de las celdas para muestra uno para la referencia control de substrato, tres para controles negativos y dos para controles positivos.
- 3.—La identificación de los controles debe realizarse de la siguiente manera:

No. de celda:

- A 1 - Referencia control del sustrato.
- A 2 - Control negativo.
- A 3 - Control negativo.
- A 4 - Control negativo.
- A 5 - Control positivo.
- A 6 - Control positivo.

- 4.—Utilizando una micropipeta añadir 200 μ l de diluyente para muestras (PBS) a todas las celdas con excepción de la celda A1.
- 5.—Añadir 10 μ l de sueros control a las celdas correspondientes así como de sueros problema. Enjuague la punta de la pipeta varias veces en cada celda para asegurarse de haber colocado la totalidad del suero (Fig. 6.2).
- 6.—Coloque la placa sobre el agitador y mezcle de 5 a 10 seg. a una velocidad moderada.
- 7.—Cubra la placa con el folio adhesivo e incube por 60 min. (\pm 5 min) a 37° (Fig. 6.3).
- 8.—Tire el contenido de las celdas y lave cada celda cinco veces con 200 μ l de PBS-tween 20 (Fig. 6.4).
- 9.—Añadir 200 μ l de anticuerpo monoclonal conjugado a todas las celdas, excepto el A1.
- 10.—Cubra la microplaca con un folio adhesivo e incúbelo a 37°C por 60 min. (\pm 5 min).
- 11.—Prepare el sustrato OPD 15 minutos antes de usarlo.

- 12.—Después de la segunda incubación lave las celdas como en el paso 8.
- 13.—Agregue 200 μ l del substrato-OPD a todas las celdas incluyendo el A1 (Fig. 6.5).
- 14.—Incube la microplaca a temperatura ambiente y en la oscuridad por 30 min. (\pm 1 min.).
- 15.—Añadir 50 μ l de Acido Sulfúrico 4N (H_2SO_4 - 4N), a todas las celdas incluyendo la A1.
- 16.—Ajuste el espectrofotómetro a 492 nm. y leer el control de referencia para ajustar a cero el lector y posteriormente lea todas las microceldas (Fig. 6.6.).

E) CALCULO DE RESULTADOS:

- 1.—Determine el valor promedio del resultado de los controles negativos (\bar{X} CN). Ejemplo:

Control negativo	Absorbancia (492 nm)
1	.024
2	.018
3	.018

Absorbancia total: .060

Absorbancia total = \bar{X} CN = .020

El valor individual de los controles negativos debe ser menor o igual a 0.10.

- 2.—Cálculo del valor promedio de los resultados de controles positivos (\bar{X} CP):

Control positivo	Absorbancia (492 nm)
1	1.422
2	1.397
	<hr/>
Absorbancia total:	2.819
<hr/>	
Absorbancia total = \bar{X} CP =	1.4095
<hr/>	
2	

El valor individual de los controles positivos deberá ser mayor o igual a 0.50.

3.—Cálculo del valor de referencia (cut off)

$$\text{Valor de referencia} = \bar{X} \text{ CN} + 0.25$$

$$0.02 + 0.25 = 0.27$$

F) INTERPRETACION DE RESULTADOS

- Las muestras con valores de absorbancia menores al valor de referencia (0.27), se consideran negativos.
- Las muestras con valores de absorbancia iguales o mayores al valor de referencia (0.27), se consideran potencialmente positivos y deben repetirse por duplicado. Utilizar la muestra original para realizar la interpretación definitiva.
- Aquellas muestras que se hayan encontrado positivas después de repetir los ensayos se consideran positivas (contienen anticuerpos anti-HTLV-III/LAV).
- Aquellas muestras que fueron potencialmente positivas y que dieron resultados negativos al repetir por duplicado los ensayos, se consideran negativas.

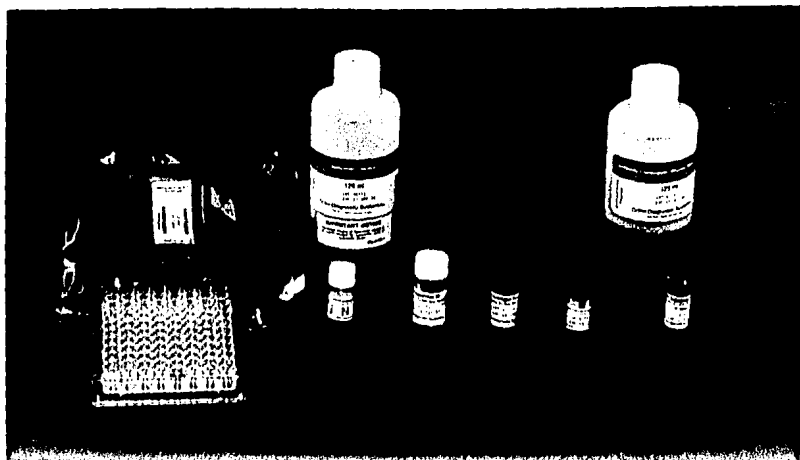


FIG. 6.1 Reactivos utilizados para la realización de la Prueba Inmunoenzimática (ELISA).

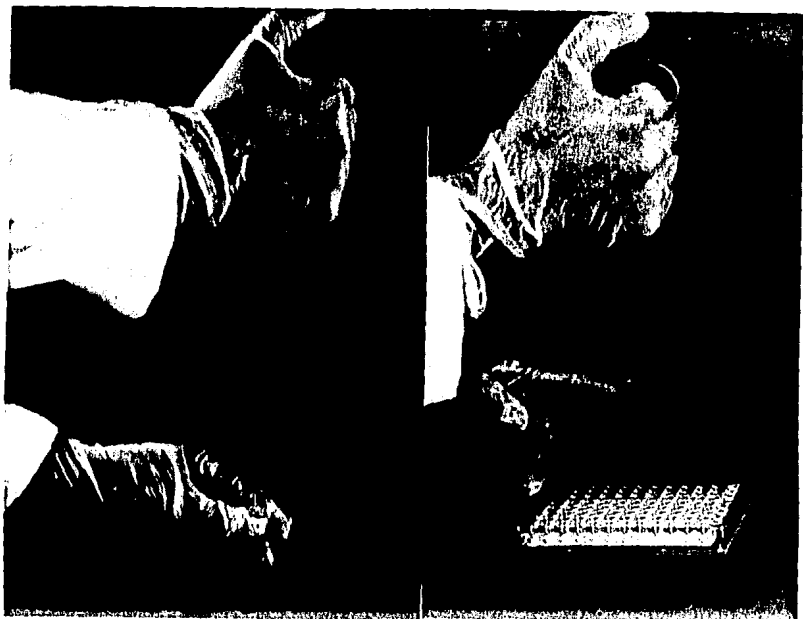


FIG. 6.2 Con una micropipeta se depositan los 10 μ l de suero en cada una de las celdas.

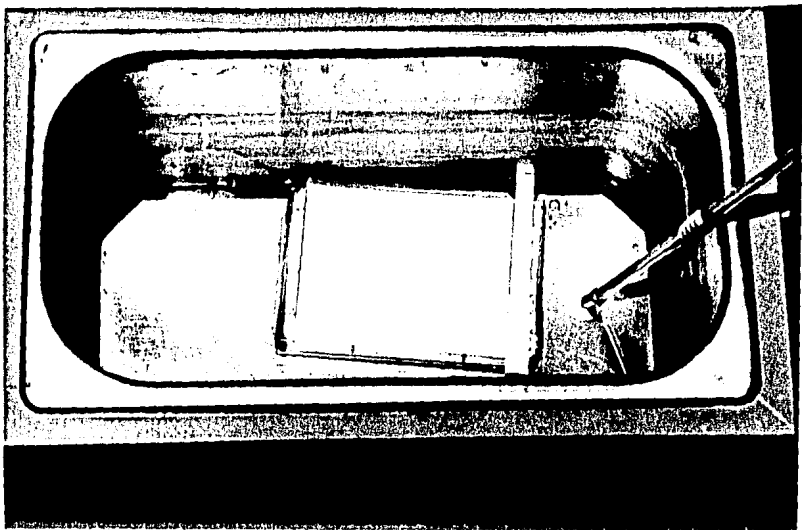


FIG. 6.3 Incubación de la microplaca en un Baño María a 37°C durante 60 min.

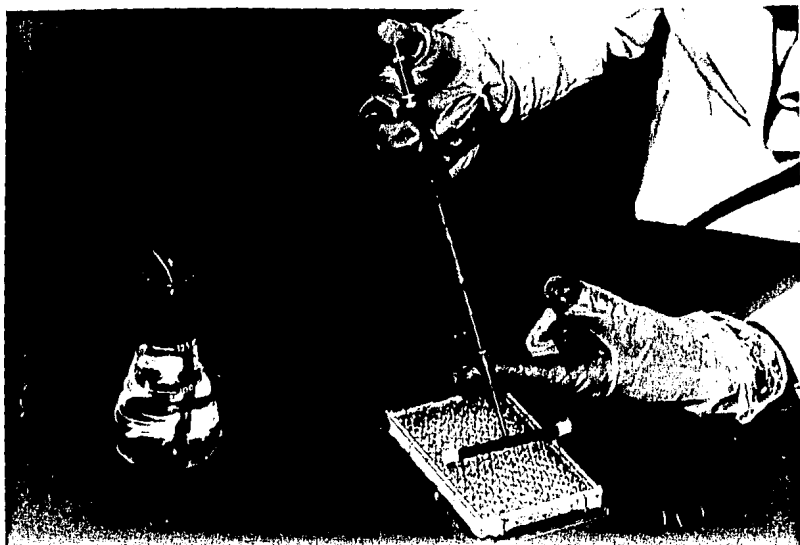


FIG. 6.4 Por medio de un multidistribuidor para ocho canales con jeringa ajustable, realizamos el proceso de lavado de la microplaca con PBS.



FIG. 6.5 Con una micropipeta de 200 μ l con distribuidor se colocan los 200 μ l de sustrato OPD en cada celda.

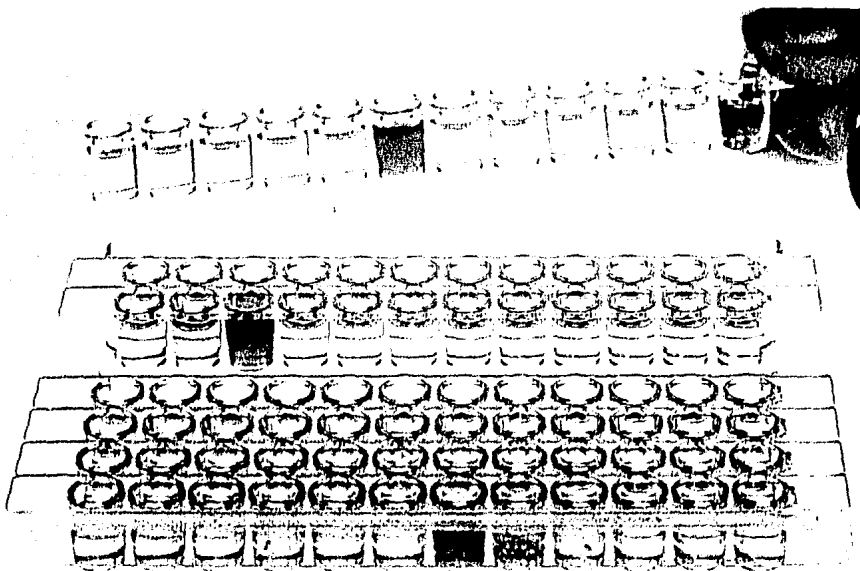


FIG. 6.6 Microplaca que nos muestra en algunas celdas el desarrollo de color obtenido de la oxidación del sustrato, lo cual nos indica la presencia de complejos Antígeno-Anticuerpo (prueba positiva).

CAPITULO VII

Resultados

RESULTADOS

Los sueros seleccionados para este estudio se obtuvieron de personas que pertenecían a dos grupos de alto riesgo sin excluir a ninguna de ellas por presencia o ausencia de algún tipo de manifestación clínica, edad, situación socioeconómica ni grado de educación.

Considerando la mínima presencia de hemólisis en los sueros, se analizaron de nuevo sin tomar en cuenta que los resultados anteriores fueron negativos o positivos y en todos los casos el resultado fue similar.

Mediante la repetición de esta técnica, pude percatarme de la importancia que tiene medir cuidadosamente los 10 μ l de suero para evitar lecturas falsas; así mismo, considero que es preferible utilizar un baño maría para la incubación, ya que la variación de la temperatura es mínima y fácil de regular, además evita la evaporación de las muestras incubadas.

Durante el lavado de las celdas es recomendable agregar el buffer suavemente y contra las paredes de las mismas para evitar formación de espuma producida por la presencia de tween-20 y así garantizar que la cantidad de buffer requerida para cada celda sea la adecuada, además se prefirió lavar seis veces cada celda en lugar de las cinco indicadas porque de esta manera se obtuvo una reacción final más nítida.

Se observó que agregar el ácido sulfúrico en la cantidad adecuada y en el tiempo preciso es muy importante para detener la reacción enzimática uniformemente en todas las cel-

das y además ayudaba a definir mejor el color producido por dicha reacción.

Cada muestra positiva fue repetida dos veces en las mismas condiciones obteniéndose resultados equivalentes y para mayor certeza se comprobaron con técnicas de radioinmuno-precipitado y Western Blot, estas dos últimas pruebas fueron realizadas en los laboratorios de Cambridge Bio Science, MA. U.S.A., gracias a la gentil colaboración de Dante Marciani, Sc. D., Ph. D.

TABLA I

GRUPO PROBADO	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
Homosexuales	15	85	100
Prostitutas	7	93	100

El 15% de los hombres homosexuales probados presentaron resultados repetidamente positivos para la prueba de anticuerpos Anti-HTLV-III/LAV (ELISA); mientras que en el grupo de prostitutas el 7% dieron resultados repetidamente positivos para la misma prueba (fig. 7.1).

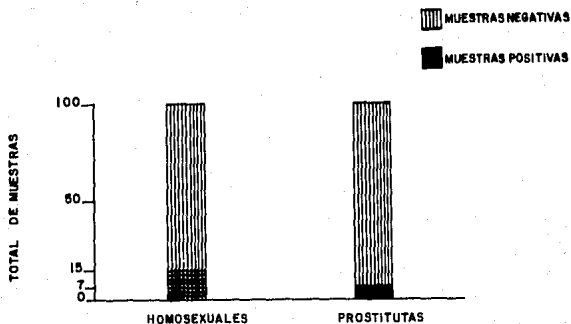


Fig.7.1 Relación de pacientes seropositivos

De entre los 15 homosexuales seropositivos, diez de ellos presentaban por lo menos una manifestación clínica, mientras que en las prostitutas seropositivas no se observó ninguna sintomatología (fig. 7.2).

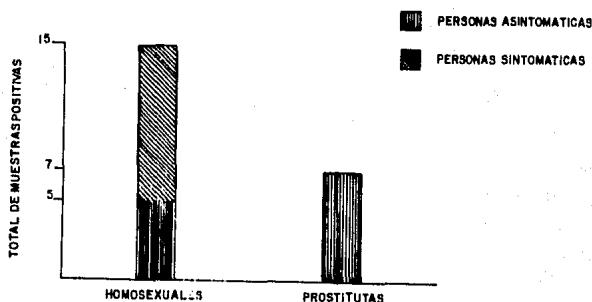


Fig.7.2 Relación de Pacientes seropositivos con manifestaciones clínicas.

De las manifestaciones clínicas más frecuentes observadas en estos pacientes fueron: gastroenteritis recurrente, faringoamigdalitis, colitis, meningitis, Sarcoma de Kaposi, linfadenopatía y neumonía (tabla 2).

Tabla 2

MANIFESTACION		
CLINICA	HOMOSEXUALES	PROSTITUTAS
Gastroenteritis recurrente	4	0
Faringoamigdalitis	3	0
Meningitis	1	0
Colitis	1	0
Sarcoma de Kaposi	1	0
Linfadenopatía	1	0
Neumonía	1	0

DISCUSION

El SIDA es una de las enfermedades infecciosas más agresivas para el sistema inmunológico humano. Este proceso infecto-contagioso que es único por su etiología, patogénesis, manifestaciones clínicas, e inmunopatología se ha convertido en uno de los grandes problemas de salud del siglo XX.

Recientemente fue descrita la incidencia de la infección por HTLV-III/LAV en grupos de alto riesgo entre los que se encuentran hombres homosexuales, drogadictos que abusan de drogas de administración intravenosa, hemofílicos y prostitutas (de Africa principalmente), la mortalidad en estos pacientes oscila entre 50% y 70%.

La infección por HTLV-III/LAV puede producir un amplio espectro clínico que incluye SIDA, complejo relaciona-

do con SIDA, Linfadenopatía generalizada persistente y Neuropatía Degenerativa. El HTLV-III/LAV, es generalmente citopático para Linfocitos T₄. La infección con este virus puede conducir a un defecto selectivo en diferentes subpoblaciones de células que forman el sistema inmune. En algunos linfocitos la infección puede resultar en la multiplicación intracelular del virus con un efecto citopático predominante. En otras células la infección produce la incorporación del genoma en el ADN celular con una multiplicación restringida o ausencia de multiplicación manteniendo la viabilidad celular pero con alteraciones en su función. Las manifestaciones clínicas y las infecciones oportunistas que se presentan regularmente en los pacientes con SIDA se deben a la inmunocompetencia o defecto selectivo de linfocitos T₄ que condicionan un estado de inmunodeficiencia.

La técnica inmunoenzimática (ELISA) constituye el procedimiento de rutina para identificar individuos que han sido infectados con el virus, mediante la detección de anticuerpos ANTI-HTLV-III/LAV.

La técnica de ELISA utilizada tiene como ventaja sobre las demás pruebas de ELISA comerciales el que se haya introducido la utilización de anticuerpos monoclonales, lo cual incrementa la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad así como la nitidez del color desarrollado en la última reacción de la prueba.

Es necesario recordar que un resultado de una prueba positiva no indica que la persona infectada desarrollará necesi-

riamente SIDA o qué tan serio podría llegar a ser el proceso infeccioso.

De las 7 prostitutas seropositivas de la ciudad de Tijuana, B. C. ninguna presentaba manifestación clínica sugestiva de algún grado de inmunodeficiencia. Todas ellas pertenecen a un nivel socioeconómico bajo (la mayoría analfabetas) y tienen contacto con 3 a 5 parejas sexuales diariamente.

La alta incidencia de seropositividad encontrada en este grupo comparada con la presentada en otros países, no indica que la cercanía con los Estados Unidos, así como el gran número de turistas que visitan diariamente Tijuana representan un riesgo importante para la diseminación del virus.

Estos resultados son un índice prematuro aún de la gravedad por el virus del SIDA que puede llegar a representar la infección por HTLV-III/LAV en México si no se implementan las medidas preventivas para controlar y limitar la diseminación de la infección a poblaciones de bajo riesgo.

CONCLUSION

Al término de esta investigación se determinó que la incidencia de personas por HTLV-III/LAV en México es más alta que en algunos otros países latinoamericanos por lo que se considera necesario continuar los estudios serológicos (sobre todo en grupos de alto riesgo) para poder precisar claramente la magnitud de las infecciones por HTLV-III/LAV, principalmente en ciudades fronterizas y turísticas. Además

es sumamente importante analizar los factores de riesgo presentes en la población estudiada ya que éstos no son totalmente iguales a los que se presentan en los Estados Unidos, puesto que existen ciertas prácticas y costumbres sexuales además de otros hábitos que los hacen diferentes, por ejemplo: se reconoce una menor promiscuidad sexual en homosexuales, pero una frecuencia elevada de bisexualismo y un uso menor de drogas de administración intravenosa.

Con la experiencia obtenida en esta investigación se puede afirmar que la utilización de una técnica inmunoenzimática (ELISA) para identificar personas infectadas con HTLV-III/LAV, es accesible a los laboratorios moderadamente equipados, además de ser muy sensible y específica, por lo que no existe obstáculo técnico que impida la realización de un continuo y efectivo programa de vigilancia y control del SIDA que en los últimos años se presenta como el peor padecimiento de la humanidad en este siglo y que sus secuelas podrían ser más terribles y severas que las de cualquier otro mal.

Se espera que este trabajo sea visto como un esfuerzo que se une a algunos otros al dar el paso inicial en el estudio y control del SIDA en nuestro país, y contribuya en algo para prevenir y tratar de una manera más humana a sus futuras víctimas.

Bibliografia

- 1.—ABRAMS, D. I.; ROBIA, M.; BLUMENFELD, W.; *et al.*: Disseminated Coccidioidomycosis in AIDS. *N. Eng. J. Med.* 1984. 310(15): 986-87.
- 20.—AMMANN, A. J.: The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants and Children. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 734-37.
- 30.—ARMSTRONG, D.; GOLD, J. W. M.; DRYJANSKI, J.; *et al.* Treatment of Infections in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 738-43.
- 40.—ARYA, S. K.; GUO, C.; JOSEPHS, S. .; WONG-STAAAL, F.: *Trans*-Activator Gene of Human T-Lymphotropic Virus Type III (HTLV-III). *Science.* 1985. 229:69-73.
- 50.—BARNES, D.: Brain Endothelial Cells Infected by AIDS Virus. *Science.* 1986. 233.
- 60.—BARNES, D.; Brain Function Decline in Children with AIDS. *Science.* 1986. 232: 1196.
- 70.—BARNES, D.: AIDS-Related Brain Damage Unexplained. *Science.* 1986. 232:1091-93.
- 80.—BARNES, D.: Strategies for an AIDS Vaccine. *Science.* 1986. 233: 1149-53.

- 9o.—BELLANTI, J. A.: *Inmunología*. 3a. Ed. México. Interamericana, 1986. p. 195-207.
- 10o.—BLATTNER, W. A.; BIGGAR, R. J.; WEISS, S. H.; *et al*: Epidemiology of Human T-Lymphotropic Virus Type III and the Risk of the Acquired Immunodeficiency Syndrome, *Ann. Intern. Med.* 1985.103(5). 665-70.
- 11o.—BOWEN, D. L.; *et al*: Immunopathogenesis of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5):704-09.
- 12o.—BRUNET, J. B.; ANCELLE, R. A.: The International Occurrence of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 670-74.
- 13o.—CENTER FOR DISEASE CONTROL. 1985: Vol. 31.
- 14o.—CENTER FOR DISEASE CONTROL. 1985. Vol. 34.
- 15o.—CASSENS, B. J.: Social Consequences of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5):768-71.
- 16o.—CONANT, N. F.; SMITH, D. T.; BAKER, R. D.; CALLAWAY J. L. *Micología*. Tercera edición. México. N. E. Interamericana. 1971.
- 17o.—CURRAN, J. W.; MORGAN, M.; HARDY, A. M.; *et al*: The Epidemiology of AIDS: Current Status and Future Prospects. *Science*. 1985. 229: 1352-57.

- 19o.—CURRAN, J. W.: The Epidemiology and Prevention of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 657-62.
- 19o.—DALGLEISH, A. G.; BEVERLEY, P. C. L.; CLAPHAM, P. R. et al: the CD₄ (T₄) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature.* 1984. 312:763-67.
- 20o.—DAUL, C. B.; DE SHAZO, R. D.: Acquired Immune-deficiency Syndrome: An update and interpretation. *Annals of Allergy.* 1983. 51:351-59.
- 21o.—DE HOVITZ, J. A.; PAPE, J. W.; BONCY, M.; JOHNSON, W. D.: Clinical Manifestation and Therapy of *Isospora belli* Infection in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1986. 315(2):87-90.
- 22o.—DES JARLAIS, D. C. FRIEDMAN, S. R.; HOPKINS, W.: Risk Reduction for the Acquired Immunodeficiency Syndrome Among Intravenous Drug Users. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5):755-59.
- 23o.—ESSEX, M.; ALLAN, J.; KANKI, P.; McLANE, M. F.; et al: Antigens of Human T-Lymphotropic virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 700-703.
- 24o.—ESTEBAN, J. I.; KAY, J. W.; BODNER, A. J.; et al: Importance of Western Blot Analysis in Prediction Infectivity of Anti-HTLV-III/LAV Positive Blood. *Lancet.* 1985. 1084-86.

- 25o.—FDA: Drug Bulletin. 1985. Vol. 15.
- 26o.—FOX, J. L.: The Frustrating Search for AIDS Treatments. ASM-News. 1986. 52(1):14-15.
- 27o.—FRANCIS, D. P.; JAFFE, H. W.; FULTZ, P. N.; *et al*: The Natural History of Infection with the Lymphadenopathy-Associated Virus Human T-Lymphotropic Virus Type III. Ann. Intern. Med. 1985 (103(5): 719-22.
- 28o.—GALLO, R. C.; WONG-STAAAL, F.: A Human T-Lymphotropic Retrovirus (HTLV-III) as the Cause of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med. 1985. 103(5): 679-89.
- 29o.—GARTNER, S.; MARKOVITS, P.; MARKOVITS, D. M.; *et al*: The Role of Mononuclear Phagocytes in HTLV-III/LAV Infection. Science. 1986. 233:215-219.
- 30o.—GRIM Projections for AIDS Epidemic. Science. 1986. 232: 1589.
- 31o.—GUROFF, R. M.; *et al*: Isolation Characterization and Biological Effects of the First Human Retrovirus: The Human T-Lymphotropic Retrovirus family. Current Topics in Microbiology and Immunology. 1985. 115:7-31.
- 32o.—HIRSCH, M. S.; KAPLAN, J. C.: Prospects of Therapy for Infections with Human T-Lymphotropic Virus Type III. Ann. Intern. Med. 1985. 103(5): 750-55.

- 33o.—HOLLAND, J. C.; TROSS, S.: The Psychosocial and Neuropsychiatric Sequelae of the Acquired Immunodeficiency Syndrome and Related Disorders. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 760-64.
- 34o.—HOLMERS, K.; MEYER, R. D.: Fungal Infections in Patients with AIDS and AIDS-related Complex. *Scand. J. Infect. Dis.* 1986.18: 79-192.
- 35o.—HUDSON, L.; HAY, F. C.: Practical Immunology. 2. Edition. U.S.A. Blackwell Scientific, 1980. 237-39.
- 36o.—IOACHIM, H. L.; COOPER, M. C.: Lymphomas of AIDS. *Lancet.* 1986. 96-7.
- 37o.—JAFFE, H. W. HARDY, A. M.; MORGAN, W. M.; et al: The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Gay Men. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5):662-64.
- 38o.—JASON, J.; et al: Human T Lymphotropic Retrovirus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus Antibody-Association with Hemophiliacs Immune Status and Blood Component Usage. *JAMA.* 1985.253(23): 3409-15.
- 39o.—KALISH, R. S.; SCHLOSSMAN, S. F.: The T₄ Lymphocyte in AIDS. *N. Eng. J. Med.* 1985. 313(2):112-13.
- 40o.—KANKI, P. J.; KURTH, R.; BECKER, W.; et al: Antibody to Simian T-Lymphotropic Retrovirus Type III in Africa Green Monkeys and Recognition of STLV-III Viral Proteins by AIDS and Related Sera. *Lancet.* 1985. 1330-1332.

- 41o.—KANKI, P. J.; BARIN F.; M. BOUP, S.; ALLAN, J. S.; *et al*: New Human T-Lymphotropic Retrovirus Related to Simian T-Lymphotropic Virus Type III (STLV-III) *Science*. 1986. 232:238-243.
- 42o.—LANE, H. C.; FAUCI, A. S.: Immunologic Reconstitution in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. (103(5): 714-718.
- 43o.—LANE, H. C.; FOLKS, T.; FAUCI, A. S.: The Acquired Immunodeficiency Syndrome and Related Diseases. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Third Ed. Washington, D. C. ASM. 1986. 582-586.
- 44o.—LAURENCE, J.: The Immune System in AIDS. *Scientific American*. 1985. (253(6): 84-93.
- 45o.—LEVINE, P. H.: The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Persons with Hemophilia. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 723-26.
- 46o.—LETVIN, N. L.; SEHGAL, P. K.; HUNT, R. D.; *et al*: Induction of AIDS-LIKE Disease in Macaque Monkeys with T-Cell Tropic Retrovirus STLV-III. *Science*. 1985. 230:71-3.
- 47o.—LEVY, J. A.; KAMINSKY, L. S.; MORROW, J. W.; *et. al*: Infection by the Retrovirus Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103.(5):694-99.

- 48o.—LIFSON, J. D.; REYES, G. R.; McGRATH, M. S.; *et al*: AIDS Retrovirus Induced Cytopathology: Giant Cell Formation and Involvement of CD₄ Antigen. *Science*. 1986. 232:1123-26.
- 49o.—MARWICK, C.: Neurological complication appear often in AIDS. *JAMA*. 1985. 253(23):3379-83.
- 50o.—MARX, J. L.: More About the HTLV's and How They Act. *Science*. 1985. 229:37-8.
- 51o.—MELBYE, M.: The natural history of human T (Lymphotropic Virus-III Infection: The cause of AIDS. *British Med. J.* 1986. 292: 5-11.
- 52o.—MONTAGNIER, L.: Lymphadenopathy - Associated Virus: Form Molecular Biology to Pathogenicity. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5): 689-93.
- 53o.—NICHOLS, S. E.: Psychosocial Reactions of Persons with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. (103(5): 765-67.
- 54o.—ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD: Pautas de la OPS en Relación con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. 1986. (101(4):385-96.
- 55o.—ORTHO DIAGNOSTIC SYSTEMS INC.: Human T-Lymphotropic Virus Type III (HTLV-III): ORTHO HTLV-III ELISA.
- 56o.—PAPE, W. J.; LIAVTAUD B.; THOMAS, F.; *et al*: The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Haití. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103(5).

- 57o.—ROSE, N. R.; FRIEDMAN, H.; *et al*: Manual of Clinical Laboratory Immunology. 3o. Ed. U.S.A. ASM. 1986.
- 58o.—ROBBINS, S. L.; Angell; M.; KUMAR, V.: PATOLOGIA HUMANA. 3a. Ed. México, D. F. Ed. Interamericana. 1985.
- 59o.—SAFAI B.; JOHNSON, K. G.; MYSKOWSKI, P. L.; *et al*: The Natural History of Kposi's Sarcoma in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985. 103 (5): 744-50.
- 60o.—SALAHUDDIN, S. Z.; ROSE, R. M.; GROOPMAN, J. R.; *et al*: Human T Lymphotropic Virus Type III Infection of Human Alveolar Macrophages. *Blood*. 1986. 68(1): 281-84.
- 61o.—SODROSKI, J.; PATARCA, R.; ROSEN, C.; *et al*: Location of the *Trans*-Activating Region on the Genome of Human T-cell Lymphotropic Virus Type III. *Science*. 1985-229: 74-77.
- 62o.—SODROSKI, J.; GOH, W. C.; ROSEN, C.; *et al*: Role of the HTLV-III/LAV envelope in Syncytium formation and Cytotoxicity. *Nature*. 298. 322:470-74.
- 63o.—SODROSKI, J.; ROSEN, C.; GOH, W. C.; HASELTINE, W: A Transcriptional Activator Protein Encoded by the *X-lor* Region of the Human T-cell Leukemia Virus. *Science*. 1985. 28:1430-34.

- 640.—SODROSKI, J.; GOH, W. C.; ROSEN, C.; *et al*: A Second *post-transcriptional trans-activator* gene required for HTLV-III replication. *Nature*. 1986. 321:412-17.
- 650.—SHAGER, L. R.; EPSTEIN, L. G.; CHO, E.; *et al*: HTLV-III and Vacuolar Myelopathy. *N. Engl. J. Med.* 1985. 315(1): 62-3.
- 660.—TEMIN, H. M.; L'origine des retrovirus. *Biologie. LE RECHERCHE (BIOLOGIE)* Vol. 300. 1982.
- 670.—VAN DE PIERRE P.; CARAEL, M.; GALLO, R.; *et al*: Female Prostitutes: A Risk group for Infection with Human T-cell Lymphotropic Virus Type III. *Lancet*. 1985. 524-26.
- 680.—WEBER D. J.; REDFIELD, R. R.; LEMON, S. M.: Acquired Immunodeficiency Syndrome: Epidemiology and Significance for the obstetrician and gynecologist. *American J. Obstetrics and Gynecology*. 1986. 155 (2): 235-39.
- 690.—WONG-STAAAL, 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*. 1985. 65 (2): 253-63.
- 700.—YARCHOAN, R.; WEINHOLD, K. J.; LYERLY, H. K.; *et al*: Administration of 3'-AZIDO-3' DEOZYTHYMIDINE, and inhibitor of HTLV-III/LAV Replication, to Patients with AIDS or AIDS-Related-Complex. *Lancet*. 1986. 575-76.