

12
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

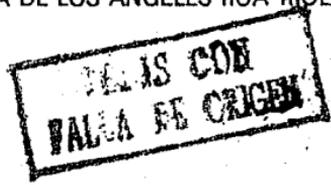
"EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LOS PRIMATES NO HUMANOS (SAIDS), Y SU RELACION CON EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA HUMANO (AIDS o SIDA)": ESTUDIO RECAPITULATIVO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
PATRICIA CARLOTA ALONZO RODRIGUEZ



ASESORES:
MVZ MANUEL RAMIREZ VALENZUELA
MVZ MARIA DE LOS ANGELES ROA RIOL

MEXICO, D. F.



1990



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

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
I. INTRODUCCION	3
II. PROCEDIMIENTO	9
III. ANALISIS DE LA INFORMACION	10
EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LA ESPECIE HUMANA (SIDA)	10
3.1. ANTECEDENTES	10
3.1.1. Origen de los Virus	10
3.1.2. Los Primeros Retrovirus	11
3.1.3. Los Primeros Casos Notificados	13
3.1.4. Descubrimiento del VIH	15
3.1.5. Nombre Oficial del SIDA	18
3.2. DEFINICION DEL SIDA	19
3.3. EPIDEMIOLOGIA	27
3.3.1. Hipótesis Sobre el Origen Geográfico del SIDA	27
3.3.2. Hipótesis Sobre el Origen de los Virus VIH-1 y VIH-2	35
3.3.3. Especies Afectadas	43
3.3.3.1. Infección Natural	43
3.3.3.2. Inoculación	35
3.3.4. Distribución Geográfica	44
3.3.4.1. En el Mundo	45
3.3.4.2. En México	45
3.3.5. Prevalencia	46

	<u>Página</u>
3.3.6. Incidencia	56
3.3.7. Mortalidad	63
3.3.8. Transmisión	64
3.3.8.1. Mecanismos de Contagio	64
3.3.8.2. Patrones de Transmisión	71
3.3.8.3. Fuentes de Infección	74
3.3.8.4. Agentes Mecánicos	76
3.3.8.5. Vectores	76
3.3.8.6. Reservorios	77
3.4. ETIOLOGIA	77
3.4.1. Clasificación Taxonómica	77
3.4.2. Características Estructurales	78
3.4.3. Características de Crecimiento	84
3.5. PATOGENIA	84
3.5.1. Infección: Cuadro Celular y Biología Molecular (Entrada, Células de Elección, Período de Incuba- ción, Acción del Virus y Respuesta del Organismo)	84
3.5.2. Etapas de la Infección por el VIH, según la Cla- sificación del Centro de Control de Enfermedades de los E.U.A.	100
3.5.3. Etapas de la Infección por el VIH, según la Cla- sificación Walter-Reed	107
3.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS, AGENTES INFECCIOSOS Y NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS	110
3.7. ANATOMIA PATOLÓGICA	122

	<u>Página</u>
3.7.1. Cambios Macroscópicos	122
3.7.2. Cambios Microscópicos	123
3.8. EVIDENCIA DE LABORATORIO	126
3.9. EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LOS PRIMATES NO HUMANOS (SAIDS)	129
3.9.1. ANTECEDENTES	130
3.9.1.1. Primeras Epizootias Reportadas	130
3.9.1.2. Descubrimiento de los Virus del SAIDS	132
3.9.1.3. Nombre Oficial del SAIDS	134
3.9.2. DEFINICION DEL SAIDS	135
3.9.3. EPIZOOTIOLOGIA	137
3.9.3.1. Hipótesis Acerca del Origen Geográfico del SAIDS	137
3.9.3.2. Hipótesis Acerca del Origen del SIV _{mac} y de los Retrovirus Tipo D	138
3.9.3.3. Especies Afectadas	143
3.9.3.3.1. Infección Natural	145
3.9.3.3.2. Inoculación	145
3.9.3.4. Distribución Geográfica	147
3.9.3.4.1. En el Mundo	147
3.9.3.4.2. En México	147
3.9.3.5. Prevalencia	147
3.9.3.6. Incidencia	149
3.9.3.7. Mortalidad	151
3.9.3.8. Transmisión	152
3.9.3.8.1. Mecanismos de Contagio	152

	<u>Página</u>
3.9.3.8.2. Fuentes de Infección	153
3.9.3.8.3. Agentes Mecánicos	154
3.9.3.8.4. Vectores	154
3.9.3.8.5. Reservorios	155
3.9.4. ETIOLOGIA	155
3.9.4.1. Clasificación Taxonómica	159
3.9.4.2. Características Estructurales	159
3.9.4.3. Características de Crecimiento	160
3.9.5. PATOGENIA	161
3.9.6. MANIFESTACIONES CLINICAS, AGENTES INFECCIOSOS Y NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS	167
3.9.7. ANATOMIA PATOLOGICA	173
3.9.7.1. Cambios Macroscópicos	173
3.9.7.2. Cambios Microscópicos	176
3.9.8. EVIDENCIA DE LABORATORIO	184
3.10. COMPARACION DE LOS AGENTES VIRALES QUE PRODUCEN EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LA ESPECIE HUMANA Y EN LOS PRIMATES NO HUMANOS	185
3.11. UTILIZACION DE LOS PRIMATES NO HUMANOS COMO MODE LO EXPERIMENTAL EN EL ESTUDIO DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LA ESPECIE HUMANA NA	191
IV. CONCLUSIONES	195
LITERATURA CITADA	199

RESUMEN

ALONZO RODRIGUEZ, PATRICIA C. "El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los Primates no Humanos (SAIDS), y su similitud con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humano (AIDS o SIDA)". Estudio Recapitulativo. (Bajo la Dirección del M.V.Z. Manuel Ramírez Valenzuela y de la M.V.Z. María de los Angeles Roa Riol).

El objetivo de este trabajo fue presentar y analizar la información de las investigaciones que hasta el mes de mayo de 1989 se han realizado sobre la etiología, las manifestaciones clínicas, la patología y la epidemiología del SAIDS, y la similitud que presenta con el SIDA, que afecta la especie humana estableciendo conclusiones con una orientación epidemiológica.

Se obtuvo la información correspondiente al tema, compilándola de las publicaciones médicas, biológicas y de investigación científica en general. Se ordenó cronológicamente en base a la fecha de publicación y se clasificó. Posteriormente se analizó y se presentó una reseña de la literatura consultada.

De acuerdo a los resultados de las investigaciones realizadas hasta el mes de mayo de 1989, el SAIDS observado en varias especies del género Macaca muestra tener grandes semejanzas en las características de su agente etiológico, patogénesis, manifestaciones clínicas y patológicas y en su posible origen geográfico con el SIDA humano. No obstante, aún queda por determinar entre otros aspectos, la relación de un segundo virus asociado al SAIDS, que muestra ser diferente tanto al Virus de Inmunodeficiencia Macaco (SIV_{MAC}) como a los Virus de Inmunodeficiencia Humana

no (VIH-1 y VIH-2).

El SIDA, enfermedad mortal de reciente aparición y rápida propagación, aún mantiene muchas interrogantes, dentro de las más relevantes se encuentran: el origen y evolución de los VIH-1 y VIH-2, el momento y origen geográfico de la enfermedad, algunos aspectos de la transmisión, alternativas terapéuticas y el desarrollo de una vacuna efectiva, libre de riesgos.

Acerca del origen y evolución de estos virus y del origen geográfico de la enfermedad han surgido varias controvertidas hipótesis. Al respecto se han encontrado virus estrechamente emparentados con el VIH-1 y VIH-2, que se encuentran infectando a varias especies simias de Africa y Asia, en particular ha llamado la atención el grado de homología encontrada entre el SIV aislado del mono verde africano (Cercopithecus aethiops), con el VIH-2, lo que ha hecho suponer, entre otros antecedentes, que existe una familia completa de retrovirus, cuyo ancestro común puede ser un virus linfotrópico simio del cual derivaron a través de la evolución de estas entidades y de sus respectivos huéspedes, el VIH-1 y VIH-2.

Por las características, algunas de ellas mencionadas anteriormente, los primates no humanos han mostrado ser hasta el momento, el mejor modelo experimental para el estudio del SIDA.

Investigaciones posteriores posiblemente permitan dilucidar las numerosas interrogantes que actualmente prevalecen sobre los diferentes aspectos de estos dos síndromes.

I. INTRODUCCION

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humano (AIDS o SIDA), es el resultado de una infección viral, de curso progresivo, en la mayoría de los casos mortal, irreversible, que se caracteriza por provocar una profunda depresión inmunológica, alteraciones en el Sistema Nervioso Central; y como consecuencia de la inmunodepresión, el desarrollo de neoplasias malignas e infecciones oportunistas de origen bacteriano, viral, micótico y/o parasitario (20,21,106).

Se diagnosticó por primera vez en 1981 (51,89,125), de acuerdo a los estudios epidemiológicos, se ha considerado que es un síndrome que apareció recientemente (125). Los indicios que se tienen más antiguos de esta infección, hasta el momento, corresponden a la década de los años 70, de pacientes centroafricanos (17,56,109,154) y de finales de los años 60, de un paciente estadounidense*. Sin embargo hasta el momento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que el SIDA es una infección natural, cuyo origen geográfico y el origen de los virus que la producen no han sido determinados (5, 109).

El SIDA ha sido considerado por la OMS como un problema internacional de salud pública debido a que ha adquirido proporciones pandémicas (110), encontrándose presente hasta el 28 de

* Desde hace dos décadas entró el sida a E.U. Excelsior, 15 Oct. pag. 3 y 35, 1988.

febrero de 1989, en 145 países, los cuales han notificado a este organismo un total acumulado mundial de 141,894 casos, de pacientes con manifestaciones clínicas o que han muerto a causa de este padecimiento (169), no obstante, si se consideran los casos no diagnosticados o no notificados y las demoras en la notificación, se ha calculado que esta cifra asciende a 400,000 casos**

El SIDA se encuentra presente en los 5 continentes, México, ocupa por el número de casos reportados, el 14o. lugar a nivel mundial y el 5o. dentro del Continente Americano (169).

De acuerdo a las estimaciones que ha realizado la OMS, existen de 5 a 10 millones de personas infectadas en el mundo (106), individuos asintomáticos que desconocen su problema aún, portadores durante toda su vida y con capacidad de infectar a otras personas (134,143,157).

Se ha calculado que para finales de 1991, existirán tan sólo en E.U.A., 270,000 enfermos y en México, más de 37,000***. Es una enfermedad que se está propagando rápidamente a otras regiones del mundo, mostrando un crecimiento exponencial (72,941,107,110,133,171).

** CONASIDA: Declaraciones sobre el SIDA y la Tuberculosis.
Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México.
Boletín Mensual, Año 3, No. 7, 1989.

*** SIDA: Proyecciones Epidemiológicas de casos de SIDA.
Dirección Gral. de Epidemiología, Sector Salud.
México. Boletín Mensual. Año 1, No. 3, 1987.

En cuanto a las repercusiones económicas y sociales se refiere; éstas son altas debido a que el tratamiento y la hospitalización de un enfermo son muy costosos. Actualmente el tratamiento de un paciente con SIDA en México, representa por lo menos 20 millones de pesos****. Además, la enfermedad es altamente incapacitante, la mayor incidencia se observa en la población que se encuentra entre los 20 a 49 años de edad, etapa en la cual el individuo es económicamente activo (24,149,171). Por otra parte, dentro de muchos sectores de la población prevalece el rechazo hacia el individuo infectado, que en muchas de las ocasiones se extiende a los demás integrantes de su familia (149,171).

Este síndrome ha adquirido mayor importancia por la carencia hasta el momento de una terapéutica eficaz, libre de riesgos y de las medidas de inmunidad para prevenirlo, condición que se ha observado más comprometida con la aparición del segundo Virus de la Inmunodeficiencia, el VIH-2 y la posibilidad que existan, o bien se originen, otras entidades virales (171), por lo que en la actualidad, la información y la educación se han convertido en los elementos más importantes en todo programa nacional para evitar su propagación (72).

Un Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida ha sido observado en algunas especies de Primates no Humanos (SAIDS), el cual

**** Pérez, R.G.E.: Propone Irradiación de Rayos Gamma como Antígeno del Virus de Inmunodeficiencia Humana. Jonas Salk: Tratamiento muy costoso. EXCELSIOR, 8. Jun., pag. 25, 1989.

ha despertado interés a los patólogos veterinarios dadas las implicaciones que por sí mismo conlleva, amenazando la supervivencia de las especies susceptibles, cautivas (99) y posiblemente de aquellas de vida libre (82), pero ha generado una especial importancia dentro de las ciencias médicas ya que se le ha encontrado muy semejante en su etiología viral, manifestaciones clínico-patológicas y posiblemente origen geográfico, al SIDA que se presenta en la especie humana (35,36,37, 42,82,86,99,111).

El SAIDS, diagnosticado casi paralelamente al SIDA humano, se ha observado en varias especies del género *Macaca*, cautivos en 4 Centros de Investigación en Primates, en los E.U.A. (35, 70,71,89,113,151,154). Al igual que la infección en el hombre en los simios provoca un descenso dramático en el número de linfocitos T 4, con la subsecuente inmunodepresión, desarrollo de neoplasias malignas e infecciones oportunistas, además de alteraciones en el Sistema Nervioso Central, que conducen en muchas ocasiones a la muerte (11,70,71,89,99,113,127,154).

La semejanza entre estos dos síndromes y el contacto frecuentemente necesario o habitual del hombre con los primates no humanos ha conducido a algunos investigadores a considerar que el virus del SAIDS que hospeda el Mono Verde Africano (*Cercopithecus aethiops*), puede ser el antepasado común de los virus que producen la enfermedad en el hombre (3,35,42, 69,82,84,85,113). Por lo anteriormente mencionado y debido a la semejanza que guardan los primates no humanos con el hombre, desde el punto de vista de su proceso evolutivo, seme

janza anatómica y similitudes bioquímicas y fisiológicas (135,136), se están utilizando en la actualidad como modelo experimental para el estudio del SIDA, particularmente en lo que se refiere a la relación virus-huésped, respuesta inmune, alternativas terapéuticas, origen de los virus de la inmunodeficiencia y el desarrollo de una vacuna (42,54,60,85,89).

El descubrimiento reciente de una vacuna que evitó que hasta el momento, dos monos fueran infectados por el virus del SAIDS, representa cierta esperanza en la búsqueda de la prevención del SIDA en la especie humana, lo que, por otra parte, ha manifestado, entre otros antecedentes que los primates no humanos continúan siendo el modelo experimental más útil para el estudio de la enfermedad*****.

"Las diferentes propiedades biológicas de los virus en diversos huéspedes pueden revelar algo acerca de como causan enfermedad.

La selección evolucionaria tiende en un largo transcurso a favorecer la supervivencia tanto de los virus como del huésped, en décadas o milenios una relación virus-huésped puede cambiar: una enfermedad letal causada por un patógeno virulento en un huésped susceptible tiende a originar un virus menos virulento o a formar huéspedes más resistentes. El conocimiento de como esto puede ocurrir en el caso de otros virus puede

***** Desroiers, R.: "Una vacuna Experimental Evitó que 2 Monos Fueran Infectados de SIDA"
EXCELSIOR, 14 de Agosto, pág. 5, 1989.

revelar medios para controlar el virus del SIDA y la enfermedad" (42).

El propósito de este trabajo es presentar y analizar la información de las investigaciones que hasta la fecha se han realizado sobre la etiología, las manifestaciones clínicas, la patología y la epidemiología del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los Primates no Humanos y la similitud que presenta con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humano. Estableciendo conclusiones con una orientación epidemiológica.

II. PROCEDIMIENTO:

- A) Se obtuvo la información correspondiente al tema: "EL Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida de los Primates no Humanos (SAIDS), y su relación con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humano (AIDS o SIDA)": Estudio recapitulativo. Compilándola de las publicaciones médicas, biológicas y de investigación científica en general, como son: libros, tesis de licenciatura y posgrado, artículos originales de publicaciones periódicas, memorias de congresos, publicaciones monográficas de recapitulación, informes de organizaciones nacionales e internacionales, información retrospectiva de fuentes de datos computarizados, los cuales se utilizaron como información secundaria y posteriormente se obtuvieron los artículos originales.
- B) Se ordenó y clasificó la información de acuerdo a un orden cronológico, a partir de los primeros hallazgos de las enfermedades, hasta los publicados recientemente.
- C) Se analizó y discutió la información.
- D) Se presentó una reseña de la literatura consultada.
- E) Se establecieron conclusiones con una orientación epidemiológica.

III. ANÁLISIS DE LA INFORMACION

EL SINDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LA ESPECIE HUMANA.

3.1. ANTECEDENTES

3.1.1. Origen de los virus.

Existen varias hipótesis acerca del origen de los virus; la más aceptada es la del "Elemento Subcelular" que se basa en que todos los virus dependen para su replicación de las reservas energéticas de los ribosomas y de algunas de las enzimas de sus huéspedes celulares por lo que deben de haber evolucionado después de las células y haberse derivado de ellas. La hipótesis menciona que los virus proceden de ácidos nucleicos celulares. Los que actualmente se definen como genomas virales pudieron haber sido genes celulares, presentes ya sea en los cromosomas o en los organelos celulares (mitocondrias y plásmidos), este mecanismo es claro en los virus que contienen ácido desoxirribonucleico (ADN) en su genoma, respecto a los virus que contienen en su genoma ácido ribonucleico (ARN), se considera a este material como un ARN transcrito a partir de un segmento de ADN celular, o se originaron a partir de complejos de ribonucleoproteína que encierran la forma en la cual el ARN mensajero es transportado del núcleo al citoplasma, o bien derivaron de las copias de ARN mensajero de virus ADN adquiriendo capacidad para reproducirse directamente. El genoma de ácido nucleico adquirió entonces la información genética para las unidades de proteína de la cápside. La selec-

ción, mutación y adaptación subsecuentes condujeron a la evolución de variedades de virus con genomas característicos (46).

3.1.2. Los primeros retrovirus.

En 1910, se aisló el primer retrovirus por Peyton Rous, ahora llamado Virus del Sarcoma Aviar (Sarcoma de Rous), éste puede inducir tumores de músculo y tejidos de vasos sanguíneos en pollos produciendo la Leucosis Aviar (46,57).

Rous al contemplar que sus investigaciones no eran aceptadas por los científicos de la época; las abandonó y fue hasta las décadas de 1950 y 1960 que Ludwik Gross y otros investigadores encontraron retrovirus que causan tumores en ratones, pollos y otras especies. No obstante, se continuó dudando que los agentes infecciosos tuvieran significado en la transmisión del cáncer.

En 1960, William Janet, descubrió el Virus de la Leucemia Felina (FeLV), demostrando que el virus además de ocasionar mal formaciones de las células sanguíneas, causa en éstas apla-sia y una deficiencia inmunológica similar a la observada posteriormente en el SIDA. El descubrimiento del FeLV otorgó má-yor consistencia al papel que tienen los virus en la enfermedad. Sin embargo, no se conocía aún como el genoma de un vi-rus del que se sabía que contenía RNA, podía interactuar con los genes de la célula hospedadora para producir un tumor, pues el conocimiento que se tenía hasta ese momento era que la información genética podía fluir solamente en una direc-

ción. El descubrimiento de la enzima retrotranscriptasa o transcriptasa reversa por Howard M. Tamin y paralela pero independientemente por David Baltimore a principios de la década de los años 70; permitió entender el proceso fundamental de estos genes virales (57).

En 1972, fue aislado el Virus de la Leucemia Bovina que provoca linfadenopatía, un aumento en la producción de células blancas de la sangre, pérdida progresiva de peso y daño en el sistema nervioso central (123).

El primer aislamiento de un retrovirus humano fue realizado por R.C. Gallo y sus colaboradores en 1978-1979, a partir de un cultivo celular de pacientes con Leucemia, demostrando que era un virus humano al que llamaron Virus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo I (HTLV-I). Uno de sus colaboradores Marvin Reitz, demostró que era un virus exógeno y por lo tanto del mismo tipo de los virus que causan enfermedad en los animales, no estando muy relacionados con ellos.

Posteriormente, R.C. Gallo y colaboradores encontraron que el HTLV-I, es el responsable de la Leucemia de células T (ATL), en adultos.

El segundo retrovirus humano también fue descubierto por este investigador, en colaboración con D.W. Golde, en 1982, fue aislado de células T provenientes de un individuo que tenía una variante de la enfermedad conocida como Leucemia de células pilosas, actualmente llamada Reticuloendoteliosis Leucémica de células T. Es una leucemia menos agresiva de células T,

a este virus lo denominó Virus Linfotrópico de células T tipo II (HTLV-II) (57).

Los retrovirus contienen dos cadenas idénticas de ácido ribonucleico en su genoma, se les denominó así por la capacidad que tienen de invertir el flujo de la información genética a través de la enzima retrotranscriptasa, es decir, de ácido ribonucleico a ácido desoxirribonucleico.

Los retrovirus se clasifican en endógenos y exógenos; los primeros se transmiten de padres a hijos a través de las células germinales, no provocando ninguna enfermedad y parece ser que funcionando en el metabolismo normal de las células. Los retrovirus exógenos se transmiten de un individuo a otro por contacto sexual o por sangre y hemoderivados y no se conoce su reservorio (s) natural (es)*.

3.1.3. Los primeros Casos Notificados

La primera vez que el SIDA llamó la atención a la comunidad médica, fue en junio y julio de 1981; el primer informe proviene del Centro de Control de Enfermedades (CDC), de Atlanta, Georgia, E.U.A., organismo de salud pública responsable de la investigación de epidemias e informes de enfermedades nuevas o raras (38). James, W. Curran y colaboradores observaron un incremento sobresaliente de neumonías causadas por Pneumocystis carinii, las primeras notificaciones que recibieron de 5

* SIDA: Características del Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud.
México. Boletín Mensual, Año 1, No. 7, 1987.

homosexuales masculinos, jóvenes, tratados en hospitales de los Angeles, California, E.U.A. Este protozoario, causante de la enfermedad, se había observado habitualmente inofensivo, excepto cuando existían condiciones de inmunodepresión severa, en individuos sometidos a trasplantes de órganos, a quienes con fines terapéuticos se les había disminuido su respuesta inmune para evitar el rechazo, y en algunos pacientes que presentan Leucemia (51,89,125). Paralelamente, Michael S. Gottlieb, de la Facultad de Medicina de la Universidad de California, E.U.A.; Frederick P. Siegal, del Centro Médico Sinai y Henry Masur, del Hospital de Nueva York, E.U.A. informaron de 26 casos de Sarcoma de Kaposi, un cáncer de la piel que se había desarrollado en varones homosexuales masculinos, jóvenes (51), trastorno considerado hasta ese momento, raro en las poblaciones occidentales, en E.U.A. y en Europa. Este padecimiento solamente se había observado en personas de avanzada edad y en determinadas poblaciones de origen mediterráneo y judío, a finales de los años 70, sin embargo, en Africa Ecuatorial, particularmente en Zaire, es una enfermedad endémica que corresponde al 13 % del total de los cánceres malignos que ocurren en esta región, pero a partir de 1981, se empezó a detectar en una forma más severa entre jóvenes blancos, grupo en el cual era sumamente rara. Estos dos trastornos evidenciaron la presencia de una nueva enfermedad que manifestaba un estado de inmunodeficiencia adquirida (6,38,114, 125).

En las semanas siguientes se observaron otros casos que además presentaron diferentes infecciones oportunistas y otros tipos de neoplasias (38,125).

Existe controversia entre los investigadores con respecto a la fecha en la que el SIDA empezó a manifestarse en Africa (56, 89,109,125), algunos reportan que desde 1978 se observó en la región central, un marcado incremento de infecciones micóticas oroesofágicas y meningitis criptocócica. A principios de la década de los 80's, en Uganda, se inició la "Enfermedad Debilitante o Adelgazante", y en 1982, en Zambia, se originó una epidemia de una forma atípica y agresiva de Sarcoma de Kaposi; todas, alteraciones patológicas consideradas altamente sugestivas de la enfermedad (17,109,110). Estos antecedentes motivaron a pensar que la epidemia se inició en Africa, a finales de la década de los 70's y principios de los 80's (42, 56,109,125), al mismo tiempo que se presentó en los E.U.A., según los casos encontrados correspondientes a 1978^a, un año después se observaron los primeros casos en Haití y en Gran Bretaña (38), para posteriormente difundirse por el resto del mundo (169).

3.1.4. Descubrimiento del VIH

En 1982, los datos epidemiológicos que se habían obtenido hasta esa fecha, hicieron pensar a M. Essex, del Instituto Nacional de Salud Pública de Harvard y a Roberto C. Gallo, del Ins

* Desde hace dos décadas entró el SIDA a E.U. Excelsior, 15 Oct. pág. 3 y 35, 1988.

tituto Nacional de Cáncer en Bethesda, E.U.A. que el causante de la enfermedad debía de ser un virus dada la presencia del SIDA en personas hemofílicas tratadas con extractos sanguíneos que habían sido filtrados, de modo que se habían eliminado bacterias y hongos contaminantes; relacionaron al HTLV-1 basándose en que los virus de este tipo que afectan al gato y al ratón les provocan un síndrome de inmunodepresión parecido al observado en el hombre. El HTLV-1 como se recuerda, provoca una proliferación incontrolada de células T ocasionando Leucemia y se encuentra presente en el suroeste de Japón, en la población negra de algunas islas antillanas y en el sur de los E.U.A. Sin embargo, la población infectada con el HTLV-1 no presentaba el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y los europeos afectados por esta enfermedad raramente se encuentran infectados por el HTLV-1, no obstante, los investigadores norteamericanos pensaron que podía tratarse de una nueva variante de este virus (38,56,57). Al mismo tiempo Luc Montagnier, en el Instituto Pasteur, Francia, y sus colaboradores, investigaban la presencia de nuevos retrovirus en los linfocitos T, de enfermos cancerosos; posteriormente este investigador se integró a un grupo de trabajo constituido por clínicos, epidemiólogos e inmunólogos para estudiar el SIDA, quien logró aislar por primera vez en mayo de 1983 el agente causal del Síndrome de un enfermo homosexual masculino que presentaba linfadenopatía; signo precursos del SIDA, lo cultivó en linfocitos T, observando que a diferencia del HTLV-1 que provoca transformación celular y producción de virus; en

el paciente recién observado la producción viral disminuía rápidamente, al igual que el crecimiento celular, hecho que lo llevó a pensar que se trataba de un nuevo virus denominándolo Virus Asociado a Linfadenopatía (Lymphadenopathy-Associated Virus), abreviándolo con las siglas LAV; estos resultados fueron presentados en el Congreso sobre los HTLV, celebrado en septiembre de 1983, en Cold Spring, E.U.A., pero fueron tomados con escepticismo por parte de la comunidad científica (78, 125).

Un año después, en mayo de 1984, R.C. Gallo y sus colaboradores aislaron el mismo virus denominándolo Virus Linfotrópico de Células T Humano Tipo III (Human T Lymphotropic Virus Type III), abreviándolo con las siglas HTLV-III (27), otros dos grupos; el del Doctor Francis del Centro de Control de Enfermedades y el de J. Lévi, en San Francisco, también lo aislaron denominándolo Virus Relacionado con el SIDA (AIDS Related Virus), el que abreviaron con las siglas ARV (56,125). Posteriormente, estos tres virus fueron caracterizados y comparados en su estructura molecular, encontrándose idénticos (111).

En 1985, Luc Montagnier encontró un segundo virus causante del SIDA, al que denominó LAV-2, aislándolo de pacientes africanos hospitalizados en Francia y Portugal (29,122), en ese mismo año, un equipo sueco integrado por J. Albert, U. Bredberg y otros investigadores aislaron de pacientes de África Occidental el virus SBL-6669 (3), paralelamente, M. Essex y colaboradores de la Universidad de Dakar junto con Francis Barin de la Universidad de Tours, encontraron en los residentes

de Senegal, Africa Occidental, evidencia serológica de un virus muy relacionado con el Virus Linfotrópico de Células T Tipo III Simio (STLV-III) (7), aislandolo en 1986, el cual fue denominado HTLV-IV, inicialmente fue considerado como el segundo agente viral que provoca el SIDA (42,84).

Debido a las diferentes denominaciones que se habían impuesto a estos virus, causantes del síndrome y en base a una previa caracterización de las respectivas estructuras genéticas virales; el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus, en 1986, designó a los virus LAV-1, HTLV-III y ARV como el Virus de Inmunodeficiencia Humana 1 (VIH-1 o en inglés HIV-1) y posteriormente, designó a los virus LAV-2 y SBL-6669 como Virus de Inmunodeficiencia Humana 2 (VIH-2 o en inglés HIV-2), como se conocen en la actualidad (31).

El HTLV-IV, se encontró diferente a los virus del SIDA, pero con alto grado de homología con el STLV-III o SIV por lo que en la actualidad es reconocido como un STLV-III, por algunos investigadores (88).

3.1.5. Nombre Oficial del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en la Especie Humana.

Debido a que los primeros casos de la enfermedad fueron observados en homosexuales masculinos, originalmente denominaron al síndrome GRID (de Gay Related Immunodeficiency o Déficit Inmunitario Ligado a la Homosexualidad), posteriormente se le llamó Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humana, el cual se abrevia con las siglas SIDA (o en inglés Acquired Immunodeficiency Syndrome, abreviándose con las siglas AIDS), nombre con el que

se conoce actualmente (125).

3.2. DEFINICION DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

El Centro de Control de Enfermedades (CDC), de Atlanta, Georgia, E.U.A. y el Consejo de Epidemiólogos Estatal y Territorial de este país; elaboraron una definición operacional de caso con fines de vigilancia epidemiológica, que se ha venido modificando conforme ha avanzado el conocimiento acerca de la enfermedad, a través del mejoramiento de los recursos tecnológicos para su diagnóstico y en base a la evolución del padecimiento. La definición más reciente elaborada por estos centros corresponde a septiembre de 1987*. Con esta definición se pretende lograr una mayor eficiencia diagnóstica y facilitar el diagnóstico presuntivo sin evidencia confirmada de laboratorio, sólo a través de las enfermedades llamadas 'indicadoras' (20,21,26). Se ha considerado que esta definición es precisa, específica y consistente en su información, sin embargo puede resultar incompleta en otros estadios subclínicos y clínicos de la infección** requiere para su adecuada

* SIDA: Modificaciones a la definición operacional de caso de SIDA de los CDC. Dir Gral de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual. Año 1, No. 7, 1987.

utilización, de recursos tecnológicos disponibles***.

Existe una segunda definición, recomendada por la OMS, dirigida a los países que cuentan con limitados recursos diagnósticos***.

En México, se adecuó la definición de caso propuesta por el CDC, de acuerdo a los recursos diagnósticos con los que cuenta el país*.

A continuación se menciona la definición de caso propuesta por el CDC, la cual está organizada en tres secciones dependiendo cada una de ellas del nivel de evidencia de laboratorio del VIH.

SECCION 1. Sin evidencia de laboratorio del VIH.

Si no hay evidencia de laboratorio y el paciente presenta inmunodeficiencia que no es ocasionada por una terapia prolongada con corticosteroides o por otras terapias inmunosupresoras citotóxicas durante tres meses a partir del inicio de la enfermedad y no se han presentado cualquiera de las siguientes enfermedades: Enfermedad de Hodkin, cualquier linfoma que no sea el Linfoma Cerebral Primario, Leucemia Linfocítica, Mieloma Múltiple, cualquier otro cáncer de tejido linforreticular o linfocítico, Linfadenopatía Angioinmunoblástica, inmunodeficiencia genética o congénita, o un síndrome de inmunodeficiencia atípica adquirida de infección VIH como el que involucra

*** SIDA: Definición Epidemiológica de caso de SIDA.
Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud, México.
Boletín Mensual, Año 1, No. 1, 1987.

hipogammaglobulinemia, todas éstas diagnosticadas durante los tres meses siguientes al diagnóstico de enfermedades, diagnosticadas en forma definitiva se considerará positivo a la infección por el VIH: Candidiasis en el esófago, tráquea, bronquios o pulmones; Criptococosis extrapulmonar; Criptosporidiosis con diarrea persistente por más de un mes, Citomegalovirus presente, excepto si se encuentra en hígado, bazo o ganglios linfáticos en pacientes mayores de un mes de edad; infección por Herpes simple ocasionando úlceras mucocutáneas que persista por más de un mes; bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración afectando a pacientes de más de un mes de edad; Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años de edad; Neumonía Linfoide Intersticial y/o hipoplasia pulmonar linfoide (Complejo LIP/PHL) afectando a niños menores de 13 años de edad; Complejo Mycobacterium avium o enfermedad debida a Mycobacterium kansasii, diseminada en pulmones o en otro sitio, piel o nódulos linfáticos cervicales; Neumonía por Pneumocystis carinii; Leucoencefalopatía multifocal progresiva o Toxoplasmosis cerebral, afectando a pacientes mayores de un mes de edad. (Las enfermedades indicadoras anteriormente mencionadas corresponde a la Sección I B).

SECCION II. Con evidencia de laboratorio positiva a infección por VIH.

Cuando hay evidencia de laboratorio positiva a VIH y no tomando en cuenta otras causas de inmunodeficiencia, cualquier enfermedad que se observe de las anteriormente mencionadas en

la sección I B, o bien, cualquiera de las incluidas en la sección II A, diagnosticadas también en forma definitiva, o cualquiera de las enlistadas en la sección II B que se diagnostiquen en forma presuntiva, indican la presencia de la enfermedad.

En la siguiente Sección II A se enlistan las enfermedades indicadoras diagnosticadas en forma definitiva:

- Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes (cualquier combinación de por lo menos 2 de ellas observadas en un período de 2 años), de los siguientes tipos, afectando a niños menores de 13 años de edad; septicemia, neumonía, meningitis, infecciones en huesos o articulaciones, abscesos en un órgano interno o en una cavidad (excluyendo otitis media, en la superficie de la piel o en mucosas, causados por Haemophilus, Streptococcus (incluyendo Pneumococcus) y otra bacteria piógena.
- Coccidioidomicosis diseminada en pulmones, nódulos linfáticos o en otro sitio.
- Encefalopatía VIH (llamada también Demencia por VIH, Encefalitis subaguda por VIH).
- Histoplasmosis diseminada en pulmones, ganglios cervicales o en otro sitio.
- Isosporiasis, con diarrea persistente por más de un mes.
- Sarcoma de Kaposi a cualquier edad.
- Linfoma Cerebral Primario a cualquier edad.
- Linfoma de Células Beta no parecido al de Hodgkin y los sí--

siguientes tipos histológicos: Linfoma poco infiltrado (tipo Burkitt y otros), Sarcoma Inmunoblástico equivalente a cualquiera de los siguientes: Linfoma Inmunoblástico, Linfoma de Células Grandes, Linfoma de Alto Grado.

- Cualquier enfermedad causada por bacterias del género Mycobacterium diseminada en pulmones, piel, nódulos cervicales o en otros sitios.
- Enfermedades causadas por Mycobacterium tuberculosis extrapulmonar.
- Salmonella excluyendo el género typhi, ocasionando septicemia recurrente.
- Síndrome debilitante o adelgazante por VIH.

SECCION IIB Enfermedades indicadoras diagnosticadas presuntamente:

- Candidiasis en esófago.
- Retinitis por Citomegalovirus, con pérdida de la visión.
- Sarcoma de Kaposi.
- Neumonía Linfoide Intersticial y/o Hiperplasia Linfoide Pulmonar (Complejo LIP/PLH), afectando a niños menores de 13 años de edad.
- Enfermedades microbacterianas (bacilos de especies no identificadas por cultivo).
- Neumonía por Pneumocystis carinii.
- Toxoplasmosis cerebral, afectando a pacientes mayores de un mes de edad.

SECCION III Con evidencia de laboratorio con resultados negativos a VIH.

El diagnóstico de infección por VIH se descarta a menos que: todas las causas de inmunodeficiencia enlistadas en la sección IA estén excluidas y el paciente haya tenido neumonía causada por Pneumocystis carinii, diagnosticada por un método definitivo o haya tenido cualquiera de las otras enfermedades indicativas enlistadas en la sección IB, diagnosticadas en forma definitiva y si la cuenta linfocítica es menor de 400 células/mm³ (21).

Definición Recomendada por la OMS.

En caso de no contar con los medios para diagnósticos ninguna de las enfermedades indicativas; se considera un caso de SIDA en adultos; si el paciente padece por lo menos 2 signos mayores o por lo menos uno menor en ausencia de causas conocidas de inmunodeficiencia como cáncer o desnutrición u otras etiologías reconocidas y tienen evidencia de laboratorio positiva al VIH.

Signos mayores:

- A. Pérdida del 10 % ó más del peso corporal (sin causa aparente).
- B. Diarrea crónica mayor de un mes de duración.
- C. Fiebre prolongada con duración mayor de un mes (intermitente o constante).

Signos menores:

- A. Tos persistente por más de un mes.

- B. Dermatitis pruriginosa generalizada.
- C. Herpes zoster recidivante.
- D. Candidiasis oroesofágica
- E. Infección por Herpes simple crónica progresiva y diseminada.
- F. Linfadenopatía generalizada.

La presencia del Sarcoma de Kaposi o de Meningitis Critocócica son suficientes para el diagnóstico de SIDA.

En niños se sospecha de SIDA cuando están presentes por lo menos 2 de los signos mayores, asociados con 2 de los signos menores, descartándose las siguientes condiciones y en ausencia de ellas y es positivo a VIH (corroborada mediante la prueba confirmativa).

- 1.- Inmunodeficiencias primarias tales como Inmunodeficiencia Combinada Grave, Síndrome de Di George, Síndrome de Wiskott - Aldrich, ataxia - telangiectasia, reacción trasplante - huésped, neutropenia, anomalía funcional de los neutrófilos, agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia con IgM elevada.
- 2.- Inmunodeficiencias Secundarias. Las asociadas a inmunoterapia supresora, aplasia de tejidos linforreticular o linfocítico o desnutrición.
- 3.- Infecciones congénitas:
 - a) Toxoplasma gondii en pacientes menores de un mes
 - b) Herpes simple en pacientes menores de un mes.
 - c) Citomegalovirus en pacientes menores de 6 meses.

Signos mayores:

- A. Pérdida de peso o desarrollo anormalmente lento.
- B. Diarrea crónica de duración mayor de 1 mes.
- C. Fiebre prolongada de duración mayor de 1 mes.

Signos menores:

- A. Linfadenopatía generalizada.
- B. Candidiasis oroesofágica.
- C. Tos persistente por más de un mes.
- D. Dermatitis Generalizada.
- E. Infecciones comunes recurrentes (otitis, faringitis, etc.).
- F. Infección materna por VIH confirmada.

Menores de 15 meses de edad con infección Perinatal

Se considerará evidencia de infección por virus de inmunodeficiencia:

- 1.- Identificación de virus en sangre o tejidos.
- 2.- Demostración de los siguientes 3 criterios:
 - a) Prueba positiva de detección de anticuerpos confirmada.
 - b) Evidencia de inmunodeficiencia tanto humoral como celular (niveles de inmunoglobulinas elevadas, T4 disminuidos en número absoluto, linfopenia absoluta, inversión T4/T8).
 - c) Sintomatología (20).

3.3. EPIDEMIOLOGIA

3.3.1. Hipótesis Acerca del Origen Geográfico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

Los datos epidemiológicos demuestran que el SIDA es una enfermedad de reciente aparición y no una antigua que hasta ahora no había sido identificada (125).

Se han realizado diversos estudios retrospectivos con la finalidad de descubrir el lugar geográfico y el momento en los cuales la epidemia se originó. Hasta la fecha se han planteado diferentes hipótesis al respecto. A continuación se mencionan los antecedentes que resultan, así como aquellos que difieren de cada una de ellas.

Origen en Africa:

Esta hipótesis se ha basado en algunos estudios epidemiológicos retrospectivos, en antecedentes históricos, en los aislamientos virales de pacientes africanos, en la situación actual del SIDA de este continente y en la posible transmisión de la infección de los primates no humanos al hombre (3,6,29, 42,56,109,123,125).

En base a la obtención de registros médicos de europeos que han vivido en o visitado Africa, y de historias clínicas de pacientes de países africanos, se han detectado casos que son altamente sugestivos de SIDA; a éstos pertenece el caso de una mujer danesa que trabajó como médico cirujano en Kinshasa, Zaire, durante 1972 a 1975 y realizó durante su estancia, vi-

sitas cortas a otras regiones de este Continente, muriendo en 1977 con un síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y varias infecciones oportunistas (17) y el caso de una mujer procedente también de Kinshasa, que acudió a un hospital en Bélgica solicitando atención médica para su hija de 3 meses de edad, con el antecedente que dos de sus hijos habían fallecido. En 1978, ella y su pequeña hija murieron, de acuerdo a los resultados notificados, los 5 presentaron sintomatología característica de SIDA (159).

Con respecto a los estudios serológicos, se examinaron muestras de suero procedentes de distintas partes del mundo, correspondientes a las décadas de 1950, 1960 y 1970. Originalmente las pertenecientes a personas africanas, de los años 50's, se encontraron que reaccionaban a los anticuerpos Anti-VIH, esto apoyó la hipótesis (56,109), no obstante, posteriores estudios demostraron que estas muestras emitieron resultados "falsos positivos" debido a que las técnicas utilizadas inicialmente, eran menos precisas que las actuales y la especificidad se vió alterada por la posible presencia de altos niveles de anticuerpos que normalmente contienen estos sueros como resultado de múltiples infecciones entre las cuales se encuentra la Malaria; por el proceso que se realiza de congelar y descongelar las muestras, o bien, debido a una reactividad cruzada por la presencia de anticuerpos contra un virus semejante antigénicamente*, esto mismo pudo haber ocurrido en los

* Segal, J.: "La más probable cuna del SIDA"
Uno más Uno, No. 513, lo. de Agosto, pág. 1 y 5. 1987.

estudios realizados en la población africana, particularmente en la de Zaire, que mostraron una elevada frecuencia de la infección (109).

Por otra parte, se detectó un incremento en el número de casos de Meningitis Criptocócica, en la población de Zaire. Esta infección que se presenta frecuentemente en los africanos que padecen SIDA, antes de 1978, mantenía una frecuencia de presentación de 1 caso por año, pero durante los años de 1978 a 1984, ascendió a 6 por año (159).

Con respecto a la situación actual del SIDA en Africa, algunos estudios serológicos han demostrado que un elevado grupo de la población se encuentra infectada (106,109,130).

Eltern Gesucht, menciona que la mayoría de los retrovirologos sospechan que los virus del SIDA, se encontraban ya desde hace varias décadas, o quizás desde hace siglos en Africa, permaneciendo la infección en forma endémica en algunas pequeñas regiones, sin ser diagnosticada, extendiéndose cuando se presentaron los grandes cambios demográficos y el relajamiento de las costumbres (59). Al respecto, R.C. Gallo, basándose en datos históricos y epidemiológicos y en la relación que él considera entre los virus HTLV-I, HTLV-II, HTLV-IV y los virus de la Inmunodeficiencia Humana, propuso que el HTLV-I se originó en Africa, donde infectó a los primates no humanos del viejo mundo y al hombre, extendiéndose posteriormente a America a través del comercio de esclavos y posiblemente pudo haber llegado a Japón por la misma vía.

En el siglo XVI, los comerciantes portugueses viajaron a Japón llevando consigo esclavos africanos y monos. Estuvieron precisamente en las islas donde actualmente la infección por HTLV-1, es endémica, pero recientemente también fue diagnosticada en Hokkaido, isla que forma parte del norte de Japón, lugar donde los portugueses no llegaron, lo que hace suponer que la infección se propagó a través de la diseminación poblacional (57), cabe señalar, que sólo una pequeña proporción de los pacientes con SIDA, presenta también infección por HTLV-1 y HTLV-11 y éstas son pasajeras (38).

Otros investigadores han sugerido que la epidemia se originó en Africa Central y el Caribe diseminándose a los Estados Unidos a través de los contrabandos de sangre. Este último, compra plasma barato y lo procesa para obtener el factor VIII. Esta hipótesis se ha descartado debido a que la enfermedad en su etapa inicial se diagnosticó únicamente entre la población homosexual masculina y posteriormente se observó en pacientes hemofílicos, los cuales recibieron transfusiones de sangre y hemoderivados contaminados y porque la infección es 70 veces más frecuente en homosexuales masculinos que en hemofílicos (38).

La elevada incidencia en Haití, aún no ha quedado esclarecida; algunos científicos sugieren que los haitianos contrajeron la infección en Africa. Después de la independencia del Congo, se estrecharon las relaciones entre estas dos poblaciones, inmigrando una alta población de haitianos a Zaire, durante los años 1960-1970, de la cual gran parte, posteriormen

te se distribuyó en E.U.A. y en Europa.

Actualmente, el 5 % del total de casos diagnosticados de SIDA, en los E.U.A., corresponde a haitianos inmigrados y aproximadamente el 10 % de los declarados en Francia. Por otra parte, el 15 % de los casos diagnosticados en Europa corresponden a africanos (125).

Origen en E.U.A.

Algunos investigadores no descartan la posibilidad de que varones homosexuales hayan introducido la enfermedad en Africa, en forma similar a la propuesta por Haití, es decir, a través de festividades de homosexuales masculinos estadounidenses en estos países (38), y se considera que no obstante los antecedentes encontrados, no necesariamente se originó en Africa (109) o en Haití (38), ya que por otro lado, en los E.U.A., se ha encontrado un virus idéntico al VIH, aislado de los tejidos de un joven que falleció en 1969, con manifestaciones clínicas y patológicas semejantes a las que provoca el SIDA**.

El Virus fue Creado Artificialmente.

Otras hipótesis señalan que el virus del SIDA fue creado artificialmente, a través de ingeniería genética, escapando del laboratorio. Robert B. Strecker, sostiene que el VIH es una combinación de el Virus de la Leucemia Bovina (BLV) y el Virus Visna Bovino (BVV); menciona que el BVV, tiene la misma

** Garry, R.F.: "Desde hace dos décadas entró el SIDA en E.U.". Excelsior, 15 octubre, pág. 3 y 35, 1988.

morfología y las mismas dependencias que el VIH, considera que al cultivarse estos dos virus juntos (BLV y BVD), en células humanas se adaptó a éstas surgiendo el VIH. Sin embargo, cabe agregar, que no existen publicaciones acerca de la experimentación en cultivos de tejidos humanos (145).

El biólogo, Jakob Segal, exdirector del Instituto de Biología General de la Universidad de Berlín Oriental; encontró muy relacionado al VIH con el Virus Visna que provoca meningoencefalitis en las ovejas. Los dos virus, señala, juntos producen una doble cadena en 23 puntos diferentes. En el genoma HTLV-III (VIH), existe un fragmento del Virus Visna y otro del HTLV-I, por lo que el VIH es un Virus Visna al cual le integraron un fragmento del HTLV-I que vino a reemplazar la porción del Virus Visna que contiene la información genética para la producción de albúminas por la del virus HTLV-I que adhiere a las células T 4 humanas; el Virus Visna no lo haría, pero con este cambio se hizo infeccioso para el hombre, lo cual se logró a través de manipulación genética, esto coincide con las fechas en las que estos mecanismos se empezaron a utilizar y la aparición del VIH, es decir, hace dos décadas. El autor menciona que en los laboratorios donde está permitida y se puede llevar a cabo la manipulación genética de agentes patógenos son los del tipo P-4 siendo un ejemplo de estos el de Fort Detrick, del ejército estadounidense, inaugurado en 1977. Comenta que existen publicaciones recientes del Congreso Estadounidense sobre experimentos en seres humanos en los cuales se han probado entre otros, agentes virales, en

prisioneros, voluntarios que tienen condenas muy largas prometiéndoles libertad si sobreviven al experimento. Como el período de incubación del VIH es muy largo; el autor cree que al encontrarse los individuos asintomáticos, los investigadores pensaron que el virus que habían creado era ineficiente, otorgándoles la libertad a las personas infectadas que creen eran homosexuales antes de ingresar a prisión o se convirtieron dentro de ella, lo que es frecuente entre prisioneros de condenas prolongadas, posteriormente trataron de perderse entre la población de una gran ciudad como Nueva York lo que coincide con la fecha en la que se manifestó la enfermedad en este lugar, en 1979, es decir, 1.5 años después, tiempo que corresponde al período de incubación del virus el cual se pudo haber acertado en estas personas porque el inóculo lleva una mayor cantidad de virus en relación con la que se transmite en un caso de infección normal, otros datos que concuerdan es que inicialmente se pensó que la enfermedad era exclusiva del sexo masculino y que en Africa la relación de personas infectadas desde el inicio de la enfermedad hombre-mujer es de 1 a 1. Los primeros casos diagnosticados en Sudáfrica correspondieron a 2 homosexuales blancos que regresaban de vacacionar en los E.U.A.; los primeros casos detectados en la República Federal Alemana fueron homosexuales masculinos con una prolongada estancia en los E.U.A.

El autor cree que en Africa no se originó la enfermedad. Para finales de 1985, existían en Kinshasa, capital de Zaire, 27 a 30 casos de SIDA por cada 100,000 habitantes mientras que en

San Francisco, E.U.A. habían 275 casos por cada 100,000 habitantes.

J. Segal, encontró que los primeros casos de SIDA registrados en Africa, publicados por la OMS, corresponden a 1983, y solamente un caso anterior, publicado en otro documento, corresponde a 1982, esto le indica que el SIDA en Africa apareció un año después de observarse en Europa y 3 años después de diagnosticarse en Nueva York. Menciona que en el Congreso sobre SIDA celebrado en París, en 1986, hubo por lo menos 17 contribuciones que mostraban que el SIDA no se pudo haber originado en Africa, pero sí en Nueva York (145).

Un biólogo molecular de Alemania Occidental, conocido con el pseudónimo de Booby Hatch, supone que el VIH fue cultivado primero en simios dentro de un programa de investigación estadounidense sobre el cáncer y que posteriormente por descuido, escapó del laboratorio. Por otro lado, una persona que fue el iniciador de una campaña represiva contra el SIDA, cuyo nombre no aparece en el artículo, aseguró que el Servicio de Inteligencia Soviético (la KGB), en un programa secreto de guerra biológica, creó el VIH y lo diseminó.

Al respecto de estas hipótesis, Reinhard Kurth, virólogo, presidente del Instituto Frankfurt, y otros investigadores, han comentado que la creación de un virus artificialmente requiere de un equipo completo de investigadores y resulta imposible que tal investigación se mantenga en secreto, así mismo, la retroviróloga Karin Mölling, opina, que no es posible que un grupo de investigadores, lleve 10 años de adelanto sobre

genética molecular (59).

Para otros sectores de la población, el SIDA ha sido considerado como "Un Castigo de Dios ante el pecado de la disolución de las normas morales" (19).

Finalmente se agrega, que la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud, señaló que el VIH es un retrovirus de ocurrencia natural, de origen geográfico aún no determinado (5, 109).

3.3.2. Hipótesis Acerca del Origen de los Virus VIH-1 y VIH-2.

La búsqueda de virus que infectan a los primates no humanos tiene el precedente del descubrimiento de los primeros retrovirus que infectan a la especie humana. El hallazgo del HTLV-1 motivó a Isao Miyoshi, de la Universidad de Tióchi, en Japón, a realizar muestreos serológicos en los macacos japoneses encontrando que tenían anticuerpos para este virus, lo que le sugirió que las personas habían sido infectadas a través de estos simios (42). Más tarde, R.C. Gallo, encontró que muchas especies de monos tenían anticuerpos que reaccionaban al HTLV-1 (57). En 1982, Miyoshi, aisló el primer retrovirus linfotrópico de Células T Simio (STLV-1), observando que este agente infeccioso es capaz de producir células tumorales en los linfocitos T, posteriormente, M. Essex, F. Kanki y colaboradores lo aislaron en el Centro de Investigación en Primates, Regional de Nueva Inglaterra, E.U.A. de macacos asiáticos cautivos que presentaban linfomas malignos (42).

El descubrimiento de este virus promovió diversas investigaciones dirigidas a determinar su distribución en varias especies de primates no humanos, con la finalidad de encontrar el origen geográfico y la evolución del HTLV. Poco tiempo después comprobaron que el STLV-1 infecta a los monos asiáticos y africanos. Los estudios genéticos realizados revelaron que los virus que infectan al chimpancé (Pan troglodytes) y al mono verde africano (Cercopithecus aethiops), mantienen un 95 % de homología con el HTLV-1, mientras que el aislado del macaco asiático presenta un 90 %. Estos datos permitieron sospechar a R.C. Gallo, M. Essex, F. Kanki, entre otros investigadores, que el virus simio africano pudo tener el principal papel en el origen y la evolución de los HTLV humanos (42,57). Sin embargo, otros científicos están en desacuerdo con esta hipótesis señalando que ese 5 % de diferencia en las secuencias genéticas entre estos dos virus es tan grande que no existe la posibilidad de que el virus simio se transmitiera al hombre en cualquier tiempo después de que los primates del nuevo mundo divergieron de los del viejo mundo, hace acerca de 40 millones de años, por lo que creen que el HTLV evolucionó hace un mayor tiempo, de un virus que infectaba a los primates ancestros que originaron a los grandes monos. M. Essex y F. Kanki comentan al respecto que si así fuera; la evolución paralela del STLV y del HTLV en sus respectivos huéspedes habría tenido que ser idéntica, diferenciando entre sí por ese 5 % de heterología, considerando improbable que los virus puedan mantener tal similitud después de millones de años de

evolución en varias especies huéspedes que a su vez han evolucionado. Esto sugiere que los primates no humanos pudieron haber infectado a los seres humanos con una versión de STLV en tiempos más recientes dentro de los pasados 40 millones de años (42).

Por otro lado; científicos japoneses sugieren que el VIH se hizo patógeno hace 70 años, conclusiones a las que llegaron después de analizar "15 tipos diferentes del virus del SIDA", obtenidos de distintos países. Señalan que "Cuatro tipos de bases que forman los genes de los seres vivos, cambian de composición con el paso del tiempo, y que el proceso de evolución de tales genes puede ser vuelto a trazar según sus fluctuaciones". Observaron que el virus prototipo del SIDA pudo convertirse en VIH-1 y VIH-2 hace 150 a 200 años, transformándose en patógeno en una segunda mutación, que creen fue hace 70 años. A juicio de estos investigadores, este descubrimiento coincide con el hecho de que el primer caso de SIDA fue encontrado en Africa Central hace aproximadamente medio siglo*.

Otros sugieren basándose en que anualmente aparecen 30 virus ARN nuevos que afectan a los diferentes pobladores de la biósfera, como un fenómeno biológico normal, la probabilidad de que un retrovirus no patógeno, se convirtiera en el VIH patógeno a través de mutación, en tiempos recientes, apoyándose en el hecho de que por cada 100 nucleótidos que transcribe la

' Este caso de SIDA no se menciona en la Literatura Consultada

* Uno más Uno: El SIDA se hizo patógeno hace 70 años, pag. 26
martes 20 octubre, 1987.

enzima retrotranscriptasa del ADN al ARN en el VIH, tiene un error, es decir, produce un nucleótido diferente, siendo elevada la tasa de mutación (de 10^{-3} , según Yokoyama), mientras que la polimerasa está evolucionando con la mitad de rapidez**.

Por otra parte, R.C. Gallo, considera que tanto el HTLV-1, como el HTLV-11, probablemente fueron transmitidos directa o indirectamente de algunas especies de primates no humanos al hombre, en Africa Central, ocurriendo esto desde hace siglos (57). Tomando en cuenta la incidencia y la prevalencia de la infección por estos virus en esa región africana y la inducción de células linfoides tumorales en monos por el STLV-1 que son similares a las producidas por el HTLV-1 en el hombre (57,67).

Después de haberse identificado el VIH-1 y considerando la gran semejanza observada entre el STLV-1 y el HTLV-1, se iniciaron estudios seroepidemiológicos en 1984, para conocer si otras especies de monos se encontraban infectados con otros virus relacionados (42). Casi paralelamente, se diagnosticó un Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en Simios (SAIDS), en los macacos cautivos en varios Centros de Investigación en Primates, en los E.U.A. (11,35,71,89,99,113,114). Cabe señalar que este padecimiento no diagnosticado como tal anteriormente, ya había sido reportado desde 1980 por el Centro de Investigación en Primates de California, E.U.A., mencionando 42

** Antonio Lazcano Araujo
Biólogo, profesor de la Fac. de Ciencias UNAM. Conferencia sobre SIDA. Fac. Ciencias, UNAM. Mayo 23, 1988.

casos ocurridos entre 1969 a 1977 (151). En 1985, aislaron y caracterizaron uno de los virus responsable del SAIDS, denominándolo Virus Linfotrópico de Células T Tipo III (STLV-III), actualmente clasificado como Virus de Inmunodeficiencia Simio (SIV) (35). Esta enfermedad que es muy semejante al SIDA humano en cuanto a su etiología, manifestaciones clínicas y patológicas, patogénesis y posible origen, motivó a M. Essex, F. Kanki y otros investigadores, en 1985, a realizar estudios serológicos en primates no humanos en libertad y en cautiverio, con la finalidad de conocer el hospedador natural del SIV, encontrando que más del 50 % de los monos verdes africanos están infectados con un virus idéntico al SIV, posteriores estudios les revelaron que miles de monos procedentes de diversas regiones de Africa Subsahariana y de otras poblaciones, y monos cautivos en distintos centros de investigación en todo el mundo, están infectados, observándose que no manifiestan ningún signo de la enfermedad. Este virus fue denominado Virus Linfotrópico de células T tipo III del mono verde africano (STLV-III_{AGM}) o Virus de Inmunodeficiencia Simio del mono verde africano (SIV_{AGM}) (42,82,87,175). Se cree que este virus infectó a los macacos que actualmente presentan SAIDS al quedar en contacto en cautividad con monos verdes africanos. No se sabe, sin embargo, porque para algunas especies es patógeno y para otras no, se piensa que probablemente las especies africanas desarrollaron mecanismos que impiden el desarrollo del síndrome o bien, algunas cepas del SIV evolucionaron permitiendo una coexistencia con sus hospedadores. La experien--

cia que se tiene de los retrovirus al igual que de otros agentes infecciosos indica que resultan patógenos en su primer en cuentro con nuevas especies, pero después, se produce una adaptación mutua lográndose la supervivencia de ambos.

El SIV es el virus animal más semejante al VIH, no obstante que presenta una homología del 50 % en su secuencia de nucleó tidos (42), comparte características de crecimiento y propiedades biológicas casi idénticas con el virus humano (16,35, 42,74,82,88,89,96,111,152).

No se conoce desde hace cuánto tiempo el STLV-III infecta al mono verde africano, la evidencia serológica que se tiene has ta la fecha indica que está presente por lo menos desde hace 10 años (175). No obstante, R.M. Hendry, M.A. Wells, M.A. Phe lan, entre otros investigadores, aislaron el virus de monos que fueron capturados en Africa entre 1957 y 1962, pero, no encontraron anticuerpos en los sueros de monos que fueron cap turados en el Caribe entre 1980 y 1985. Señalan que se requie re de estudios más extensos para determinar si este virus apa reció dentro de los últimos cuatro siglos, considerando que los monos verdes africanos fueron importados al Nuevo Mundo en el siglo XVI, sin embargo, la evidencia con la que cuentan actualmente les sugiere que este agente viral pudo haberse in crementado hace 25 años (69).

Se pensó en la posibilidad que el STLV-III_{AGM} hubiera pasado al hombre a través de las vacunas atenuadas orales, que son utilizadas en todo el mundo para prevenir la Poliomieltis ya

que los cultivos de células de riñón de estos monos son usados para su elaboración, sin embargo, los análisis de más de 20 lotes de vacunas de Europa y Norteamérica y de 250 recipientes que contenían el producto, no mostraron evidencia de retrovirus (69,109,175).

Pensando que podían encontrar otros virus que dentro de la evolución se ubicaran entre el VIH-1 y el SIV, continuaron sus investigaciones M. Essex y F. Kanki en colaboración con S. M'Boup y F. Barin, aislando el HTLV-IV (7). Paralelamente, L. Montagnier y F. Clavel, aislaron el VIH-2 (29,123). Mientras que los descubridores del HTLV-IV reconocen cierta semejanza entre este virus y el VIH-2, han encontrado importantes diferencias entre sus proteínas, por lo que lo han considerado un virus intermedio entre el VIH-1 y el VIH-2 (42,85). F. Clavel y L. Montagnier, consideran que se puede tratar de un mismo virus, de acuerdo a los primeros análisis que realizaron, en donde detectaron que los anticuerpos para el HTLV-IV reconocen proteínas del VIH-2 (13,29,124). F. Clavel, manifiesta que el HTLV-IV, puede ser un virus patógeno que ha sido aislado de personas aparentemente sanas porque se infectaron recientemente y el virus puede encontrarse aun en período de incubación (13).

El VIH-2 está más relacionado con el SIV_{MAC} que con el VIH-1 (3,84,85), aún no se ha determinado con exactitud si el SIV es un virus distinto del VIH-2. De acuerdo a los análisis de secuencias de nucleótidos que han realizado M. Guyader, M. Emerman y L. Montagnier, entre otros, han encontrado que el

VIH-2 es evolutivamente distante del VIH-1, lo que sugiere que el VIH-2 existió antes que la epidemia del SIDA se presentara (41,67).

Concluyendo sobre estas hipótesis. Los virus relacionados que han sido aislados tanto de la especie humana como de los simios, proceden en su mayoría de regiones africanas: el VIH-1 de Africa Central (168), pero también se aisló paralelamente en los E.U.A. (27) y después en otros países (78,125), el HTLV-IV, fue aislado de residentes de Dakar, Senegal (7,84), el VIH-2, de Gambia (3), de Guinea Bissau (29) y de las Islas Cabo Verde (13,124), muchos de los casos notificados de pacientes infectados por este virus, por E.U.A., Europa y otros países, corresponden a personas procedentes de, o que han visitado países africanos (3,27,29,78,168), otro virus relacionado pero no idéntico al VIH-1, fue aislado de pacientes en Camerún (48), el SIV_{AGM}, entre otras regiones, fue aislado del Cercopithecus aethiops en Kenia y Etiopía (3,69).

Por lo anteriormente mencionado, M. Essex, F. Kanki, R.C. Gallo, F. Barin, L. Montagnier, entre otros investigadores, sugieren que existen "una familia completa de virus, emparentados entre sí, cuyo antepasado común puede ser un STLV del cual derivó el HTLV-IV, después el VIH-2 y finalmente el VIH-1" (42,85).

3.3.3. Especies Afectadas

3.3.3.1. Infección Natural.

La única especie que es susceptible a la infección natural por los virus VIH-1 y VIH-2 es la humana (3). Sin embargo, se requiere de un mayor número de estudios que permitan determinar si existen especies animales susceptibles de infectarse y además si éstas actúan como vectores hacia el hombre (54,89).

3.3.3.2. Inoculación

Se ha pretendido reproducir la enfermedad a través de la inoculación experimental del VIH-1 a varias especies animales (54,89), no obstante, la única especie que ha demostrado tener cierto grado de susceptibilidad, es el chimpancé (Pan troglodytes). Los reportes al respecto mencionan que los animales inoculados solamente han manifestado viremia persistente y linfadenopatía transitoria (97), en otros casos además han cursado con pérdida de peso, salpullido, linfopenia, neutropenia, hipergammaglobulinemia, trombocitopenia, con presencia de complejos inmunes en el plasma y plaquetas, e inversión de la relación de linfocitos T4 / linfocitos T8. En los chimpancés jóvenes se ha observado falta de desarrollo. Estos resultados sugieren, que la inoculación del VIH-1 en esta especie animal, si bien, no ha desencadenado la enfermedad, sí ha provocado un conjunto de signos característicos de la infección aguda que es similar a la que se presenta en la especie humana semejante a la mononucleosis (54).

En otro estudio, actualmente, se está intentando aislar el VIH de varios órganos de un chimpancé que murió con manifestaciones clínicas y patológicas de un síndrome muy semejante al SIDA, resultando seropositivo a este virus. Este animal procedente de Africa, ingresó al Instituto Nacional del Cáncer, de los E.U.A., a los 4 años de edad aproximadamente, y fue utilizado en estudios experimentales desde 1966 a 1969, inoculándosele productos sanguíneos de origen humano. Los datos sugieren que pudo haberse infectado a partir de esas inoculaciones, o a través de contactos, o bien, en Africa; lo que hace suponer, un posible riesgo de infección de los chimpancés al hombre (60).

Con respecto al VIH-2, éste se ha inoculado a varias especies de primates no humanos consiguiéndose una infección temporal en especies que son evolutivamente distantes de la especie humana por lo menos en los Babones y los Macacos (67).

3.3.4. Distribución Geográfica

Desde que el SIDA se diagnosticó por primera vez en 1981, el número de casos ha ido en aumento, propagándose la enfermedad a todo el mundo. Ha sido considerada por la OMS como una pandemia, cuyas dimensiones finales son difíciles de juzgar, debido a que se encuentra en sus primeras etapas de evolución, sin embargo, evidentemente representa un problema de salud pública mundial (110).

3.3.4.1. En el mundo

Se ha reportado presente en 145 países, los cuales hasta el 28 de febrero de 1989 han reportado a la OMS un total de 141, 894 casos de pacientes que han desarrollado el síndrome (169). Si se consideran los casos no diagnosticados o no notificados y las demoras en la notificación, se ha calculado que el acumulativo mundial asciende a 400,000 casos*.

El SIDA se encuentra presente en los cinco continentes. EL 80 % de los casos notificados corresponden al Continente Americano, del cual, todos los países se encuentran afectados, ocupando E.U.A. el primer lugar por el número de casos declarados (316).

Africa es el continente más afectado. En las regiones Central y Oriental representa uno de los principales problemas sanitarios (110), observándose que se está propagando rápidamente a otras regiones del Continente (107).

3.3.4.2. En México.

En todo el país se han diagnosticado casos de SIDA. Los estados más afectados en términos de tasas, hasta el 10 de agosto de 1989 son: EL Distrito Federal, Jalisco, Morelos, Colima, Coahuila y Baja California*.

* CONASIDA: Declaraciones sobre el SIDA y la Tuberculosis. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, 3 (7), 1989.

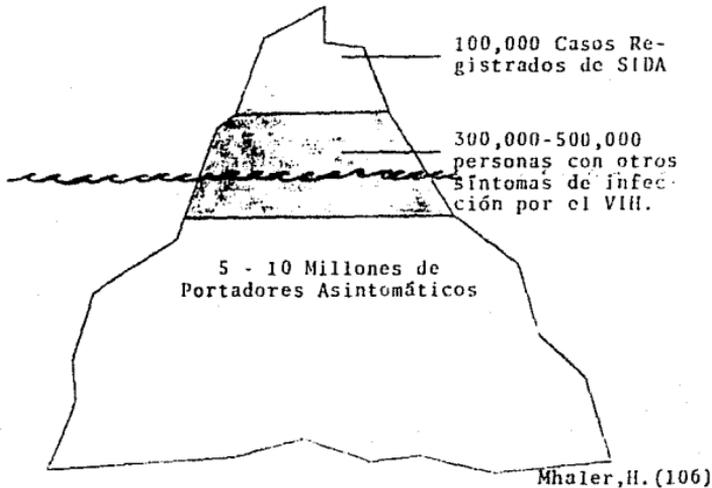
* Situación actual del SIDA en México. Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud. México. Boletín Mensual, Año 3, No. 7, 1989.

3.3.5. Prevalencia.

No es factible obtener una cifra exacta acerca del número real de infectados e incluso de los ya fallecidos. Los motivos son diversos, entre estos se encuentran: los individuos asintomáticos que desconocen su problema y que no han sido detectados a través de las pruebas habituales de diagnóstico, los casos de pacientes con sintomatología pero que no han sido diagnosticados adecuadamente, los casos no declarados ante las instituciones médicas correspondientes, los casos no diagnosticados como SIDA debido a que manifiestan otra sintomatología y/o infecciones y neoplasias que no están incluidas en la Definición de Caso elaborada por el Centro de Control de Enfermedades de los E.U.A., por otra parte, muchos de los casos pasan inadvertidos en los países que no cuentan con los recursos tecnológicos para el diagnóstico, por la falta de personal capacitado y/o por una inadecuada vigilancia de la enfermedad, o bien, a causa de los enfermos que no solicitan atención médica o no tienen acceso a la misma (316). Sin embargo, en base a los numerosos estudios epidemiológicos y a los datos que se tienen de los casos registrados, en 1986, la OMS estimó que en el mundo existen de 5 a 10 millones de personas infectadas (106), calculándose que en los Estados Unidos se encuentran entre 1 a 2 millones de portadores del VIH (45), considerándose esta misma cifra para la población africana (107,108).

La epidemia del SIDA la han comparado con un Iceberg, en donde la punta está integrada por los 100,000 casos registrados

(en esa fecha), la zona inmediata inferior que parcialmente es conocida, corresponde a los 300,000 a 500,000 individuos que presentan otros síntomas de la infección, y la base del Iceberg, la que aún no se observa, está constituida por los 5 a 10 millones de portadores asintomáticos, cifra que está basada en las estimaciones realizadas, en donde se consideró que por cada caso de SIDA con manifestaciones clínicas, existen 3 a 5 casos de Complejo Relacionado con el SIDA y un mínimo de 50 a 100 portadores asintomáticos (106).



Hasta el 28 de febrero de 1989, 145 países han notificado a la OMS un total de 141,894 casos de SIDA.

Por el número de casos declarados, México a nivel mundial ocupa el 14o. lugar y dentro del Continente Americano, el 5o. (169).

En el siguiente cuadro se enlistan los países afectados y el número de casos que han notificado:

CONTINENTE AFRICANO	NO. DE CASOS NOTIFICADOS
Angola	85
Argelia	13
Benin	15
Botswana	34
Burkina Faso	26
Burundi	1408
Cabo Verde	18
Camerún	62
Chad	11
Comoros	1
Congo	1250
Costa de Marfil	250
Egipto	6
Etiopía	81
Gabon	27
Gambia	62
Ghana	227
Guinea	10
Guinea Bissau	48
Guinea Ecuatorial	--
Jamahiriyá Árabe Libia	--
Jibuti	1
Kenia	2732
Lesotho	2
Liberia	2
Madagascar	--

Malawi	2586
Mali	29
Marruecos	22
Mauricio	1
Mauritania	--
Mozambique	27
Níger	43
Nigeria	13
Príncipe y Sao Tomé	1
República Central Africana	432
República Unida de Tanzania	3055
Reunión	8
Ruanda	987
Senegal	149
Seychelles	--
Sierra Leona	5
Somalia	--
Suazilandia	14
Sudáfrica	195
Sudán	88
Togo	2
Túnez	36
Uganda	5508
Zaire	335
Zambia	1296
Zimbabwe	119
<hr/>	
T O T A L	21,322
<hr/>	

CONTINENTE AMERICANO	NO. DE CASOS NOTIFICADOS
Anguilla	1
Antigua y Barbuda	3
Argentina	197
Barbados	67
Belice	11
Bermuda	92
Bolivia	16
Brasil	4709
Canadá	2196
Chile	100
Colombia	308
Costa Rica	79
Cuba	43
Dominica	6
Ecuador	45
El Salvador	55
E.U.A.	86157
Granada	16
Guadalupe	86
Guatemala	46
Guyana	40
Guyana Francesa	113
Haití	1661
Honduras	186
Islas Bahamas	236
Islas Caimán	4

Islas Turcas y Caicos	5
Islas Virginia Británicas	--
Jamaica	72
Martinica	46
México	1642
Montserrat	--
Nicaragua	2
Panamá	79
Paraguay	8
Perú	122
República Dominicana	619
San Kitts y Nevis	14
San Vicente y Granadinas	14
Santa Lucía	11
Suriname	11
Trinidad y Tobago	336
Uruguay	35
Venezuela	263
T O T A L	99,752

CONTINENTE	ASIATICO	NO. DE CASOS NOTIFICADOS
Afganistan		--
Bahrein		--
Bangladesh		--
Bhutan		--
Birmania		--
Brunei Darussalam		--

China	3
Chia (Provincia de Taiwan)	1
Chipre	7
Filipinas	20
Hong Kong	13
India	16
Indonesia	3
Irak	--
Iran	5
Israel	76
Japón	97
Jordania	3
Kuwait	1
Libano	11
Malasia	4
Maldivas	--
Mongolia	--
Nepal	--
Oman	6
Pakistan	6
Qatar	21
República Arabe Siria	5
República Democrática Popular de Korea	--
República de Korea	4
Singapur	10
Sri Lanka	1
Tailandia	8

Turkia	17
Vietnam	--
Yemen	--
Yemen Democrático	--
T O T A L	338

CONTINENTE EUROPEO	NO. DE CASOS NOTIFICADOS
Albania	--
Austria	236
Bélgica	408
Bulgaria	3
Checoslovaquia	12
Dinamarca	358
España	2165
Finlandia	37
Francia	5655
Grecia	170
Holanda	737
Hungria	17
Irlanda	64
Islandia	10
Italia	3008
Luxemburgo	13
Malta	12
Monaco	1
Noruega	103

Polonia	5
Portugal	199
Reino Unido	2049
República Democrática Alemana	6
República Federal Alemana	2885
Rumania	9
San Marino	--
Suecia	262
Suiza	702
U.R.S.S.	5
Yugoslavia	65
T O T A L	19,196

O C E A N I A

NO. DE CASOS NOTIFICADOS

Australia	1168
Fidji	--
Islas Cook	--
Islas Marianas	--
Islas Salomón	--
Kiribati	--
Nueva Caledonia y Dependencias	2
Nueva Guinea	8
Nueva Zelanda	104
Polinesia Francesa	3
Samoa	--

Tonga	1
Tuvalu	--
Vanuatu	--
<hr/>	
T O T A L	1,286
<hr/>	

(169)

Africa es el continente más afectado en las regiones central y oriental, donde el SIDA representa uno de los principales problemas sanitarios. En los centros urbanos del Congo, Ruanda, Tanzania, Uganda, Zaire y Zambia, se ha estimado que entre el 5 al 20 % de la población que ha adquirido la madurez sexual, se encuentra infectada. La tasa de infección entre los grupos de prostitutas, varía de un 27 % en Kinshasa, Zaire; un 66 % en Nairobi, Kenia; a un 88 % en Butare, Ruanda. Cerca del 50 % de los pacientes hospitalizados en estas ciudades corresponden a infectados por el VIH y del 10 al 25 % de las mujeres que se encuentran en edad de procrear, han contraído la infección, lo que provocará que por lo menos en un 25 % se incremente la mortalidad infantil por SIDA (110).

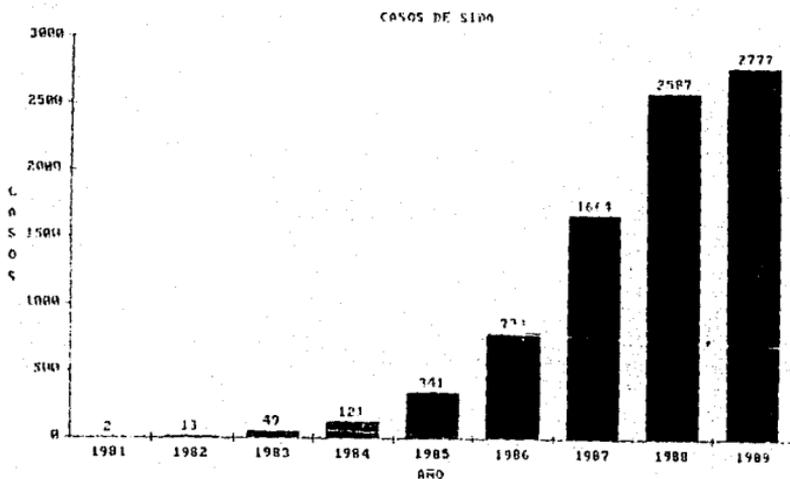
Además, en Africa se ha observado una interacción significativa entre el SIDA y otras enfermedades endémicas como la Tuberculosis (107).

Del Continente Americano, E.U.A., es el país que mayor número de casos ha declarado (169).

3.3.6. Incidencia y proyecciones de casos.

La mayor incidencia de la enfermedad se observa en las zonas urbanas en todo el mundo. En términos de tasas, el grupo con mayor riesgo es el de los hombres, de 20-45 años, como E.U.A., Brasil y México (110).

A continuación se presenta la incidencia observada a nivel mundial a través de una gráfica y la incidencia observada en México por grupos de riesgo, por edades, por entidad federativa y los casos acumulados de 1981 a 1989.



CASOS DE SIDA EN MEXICO HASTA EL 1° DE AGOSTO DE 1989
CATEGORIAS DE TRANSMISION POR GRUPOS DE EDAD EN HOMBRES

	GPO DE EDAD HOMOSEXUAL BISEXUAL				HETEROSEXUAL TRANSFUSION HEMOFILICO				DROG IV		HOMO/DROG IV		PERINATAL		NO DOCUMENT		TOTAL			
	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%		
5	2	2.5	0	0.0	0	0.0	25	30.8	34	42.0	0	0.0	0	0.0	17	21.0	3	3.7	81	100.0
15 - 24	158	48.0	69	20.1	36	11.6	12	3.6	11	3.2	5	2.5	4	1.2	0	0.0	34	10.3	329	100.0
25 - 44	775	47.1	415	25.2	207	66.8	47	2.9	10	0.6	4	0.2	15	0.9	0	0.0	174	10.6	1647	100.0
45 - 64	118	36.2	75	23.0	59	19.0	34	10.4	3	0.9	0	0.0	1	0.3	0	0.0	36	11.0	326	100.0
65 - +	2	9.1	3	13.6	6	1.9	8	36.4	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.1	22	100.0
SE IGNORA	10	27.8	4	11.1	2	5.6	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19	50.8	36	100.0
T O T A L	1065	34.6	566	23.2	310	12.7	127	5.2	59	2.4	9	0.4	20	0.8	17	0.7	268	11.0	2441	100.0

CATEGORIAS DE TRANSMISION POR GRUPOS DE EDAD EN MUJERES

	GPO DE EDAD HETEROSEXUAL		TRANSFUSION		PERINATAL		DROG I.V.		NO DOCUMENT		TOTAL	
	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%	NO.	%
5	1	2.9	17	50.0	15	44.1	0	0.0	1	2.9	34	100.0
15 - 24	14	26.9	33	63.5	0	0.0	0	0.0	5	9.6	52	100.0
25 - 44	69	36.3	111	58.4	0	0.0	1	0.0	9	4.7	190	100.0
45 - 64	10	20.8	32	66.7	0	0.0	0	0.0	6	12.5	48	100.0
65 - +	0	0.0	10	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10	100.0
SE IGNORA	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0.0	2	100	2	100.0
T O T A L	94	29.0	203	60.4	15	4.5	1	0.3	23	6.9	336	100.0

TOMADO DE: CONASIDA: Situación actual del
SIDA en México, Dir. Gral. de
Epidemiología, Sector Salud,
México, Boletín Mensual, 3
(7), 1989.

TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA DE SIDA POR EDAD Y SEXO HASTA EL 1o. DE AGOSTO DE 1989						
GRUPO DE EDAD	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	TASA*
	No.	TASA*	No.	TASA*		
15	81	5.0	34	2.1	115	3.6
15-24	329	38.3	52	6.1	381	22.4
25-44	1649	176.1	190	20.4	1837	98.5
45-64	326	81.1	48	11.5	374	45.7
65y+	22	17.8	10	6.8	32	11.8
SE IGNORA	6	---	2	---	38	---
T O T A L	2441	62.3	336	8.6	2777	35.6

* Tasa por 1 000,000 habitantes.

TOMADO DE:

CONASTDA: Situación actual en México
Dir. Gral. de Epidem. Sector Salud,
México. Boletín Mensual, 3 (7), 1989.

TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA POR ENTIDAD FEDERATIVA MEXICO
1982 - 1989 (1o. AGOSTO DE 1989)

TASA / 1,000,000 DE HABITANTES

ENTIDAD	CASOS ACUMULADOS	TASA	PORCENTAJE
REGION CENTRO			
Distrito Federal	929	93.5	33.4
Subtotal	929	93.5	33.4
REGION NORTE			
Nuevo León	136	45.8	4.9
Coahuila	97	53.6	3.5
Baja California	65	48.9	2.3
Tamaulipas	31	14.2	1.1
Sonora	17	9.9	0.6
Baja California Sur	10	35.8	0.3
Subtotal	393	31.5	14.1
REGION OCCIDENTE			
Jalisco	409	82.2	14.7
Michoacán	71	21.9	2.5
Guerrero	53	21.8	1.9
Sinaloa	41	18.6	1.4
Nayarit	36	44.2	1.3
Durango	31	23.3	1.1
San Luis Potosí	27	14.0	1.0
Colima	24	60.2	0.9
Aguascalientes	8	12.1	0.3
Zacatecas	11	8.9	0.4
Subtotal	711	37.1	25.6

TOMADO DE:

CONASIDA: Situación del SIDA en México. Dir. Gral de Epidemiología.
Sector Salud. México. Boletín Mensual, 3, (7), 1989.

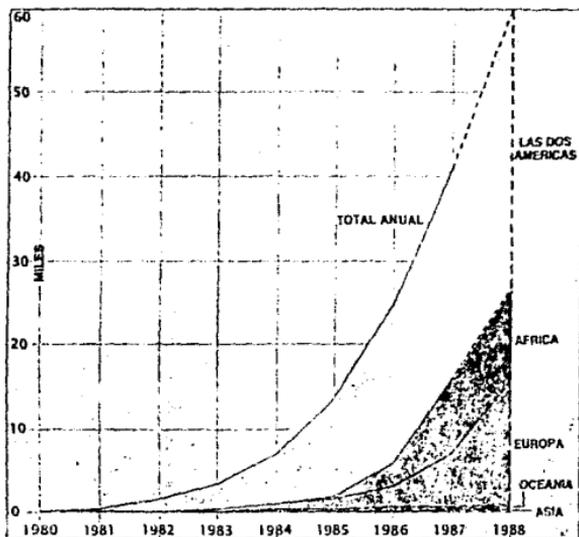
TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA POR ENTIDAD FEDERATIVA. MEXICO
1982 - 1989 (1o. AGOSTO DE 1989)

TASA / 1,000,000 DE HABITANTES

ENTIDAD	CASOS ACUMULADOS	TASA	PORCENTAJE
REGION CENTRO ORIENTE			
México	259	25.4	9.3
Puebla	94	24.4	3.4
Veracruz	68	10.8	2.4
Morelos	72	62.0	2.6
Guanajuato	26	7.6	0.9
Hidalgo	16	9.1	0.6
Tlaxcala	12	18.9	0.4
Querétaro	10	11.3	0.3
Subtotal	557	19.8	20.0
REGION SUR			
Yucatán	61	49.5	2.1
Oaxaca	29	11.2	1.0
Chiapas	24	10.0	0.9
Tabasco	19	15.4	0.7
Campeche	8	15.0	0.3
Quintana Roo	7	21.2	0.2
Subtotal	148	17.8	5.3
SE IGNORA	27		1.0
T O T A L	2777	35.6	100.0

TOMADO DE:

CONASIDA: Situación del SIDA en México. Dir. Gral de Epidemiología,
Sector Salud. México, Boletín Mensual, 3, (7), 1989.



3. CASOS DE SIDA declarados anualmente ante la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1979 a 1988. Los datos para 1988, representados por líneas discontinuas, están extrapolados. Las dos Américas sobresalen en el número de casos de SIDA comunicados, de hecho en parte a que informan diariamente los casos con el adripor que quizá se aproxime al 90 por ciento. La curva de casos totales muestra un crecimiento casi exponencial, con un tiempo de duplicación de poco más de un año. Esta increíble tasa de aumento se debe no sólo a un aumento real en el número de casos de SIDA, sino también a una mejora en la realización de las estadísticas. El total acumulativo hasta el primero de agosto del año 1988 fue de 108.176. No obstante, la baja proporción de casos comunicados continúa y todavía es un problema preocupante en muchas partes del mundo; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el verdadero total se acercaría en realidad a 250.000 casos.

PROYECCIONES DE CASOS:

El SIDA continúa propagándose entre la población y a otras partes del mundo, mostrando un crecimiento de tipo exponencial.

En E.U.A. se ha elaborado una proyección de casos de SIDA, basándose en las tendencias que muestran las notificaciones a los Centros de Control de Enfermedades de los E.U.A. (CDC), calculando que para finales de 1991, existirán en este país 270,000 casos acumulados cifra que se considera conservadora al tomarse en cuenta un 10 % de subnotificación y otro posible 10 % de enfermedades que no cubran los requisitos establecidos en la definición de caso del CDC.

En México, al resultar inoperante el modelo de los E.U.A., se decidió usar una curva de ajuste exponencial que permite realizar predicciones confiables a mediano plazo, es decir, para 3 a 5 años. De seguirse el comportamiento descrito por la curva, se calcula que para 1991, existirán 22,367 casos nuevos y un total de 37,482 casos acumulados.

El tiempo que transcurre en duplicarse el número de casos tiene importancia para conocer el avance de la enfermedad. Para México en el período de 1985 a 1987, ése fue de 7.11 meses*.

De acuerdo a las hipótesis de Transmisión Intermedia y Alta; el número de casos de SIDA nuevos esperados en México, es de

* SIDA: Proyecciones epidemiológicas de casos de SIDA.
Dir. Gen. de Epidemiología, Sector Salud,
México. Boletín Mensual. Año 1, No. 3, 1987.

22,719 y 32,164 respectivamente, para 1991*.

Para Africa se ha calculado que en los próximos 5 años se presentarán 400,000 casos nuevos.

Con respecto a la OMS, ésta recientemente anunció que calcula la aparición de cerca de un millón de nuevos casos en el transcurso de los próximos 5 años (110).

Por otra parte, se considera que existen muchos factores que impiden predecir cuál será el curso futuro del SIDA ya que no existe otra infección viral de comportamiento similar que aporte analogías, no se conoce la proporción de individuos infectados que llegarán a desarrollar la enfermedad, tampoco se conoce claramente la patogenicidad y la distribución del VIH-2, se desconoce aún la magnitud en las que influirán los factores que estimulan la presentación de la infección y de la seroconversión y se ignora la potencialidad de contagio de los infectados a otros individuos (110). Además, se espera la respuesta de la población ante los programas educacionales para prevenirla y controlarla (12,23,110,316,321).

3.3.7. Mortalidad.

De acuerdo al tiempo de seguimiento de los pacientes infectados, se ha observado que el índice de mortalidad puede llegar a alcanzar hasta el 100 % (10,62,78,110,133,165,305).

3.3.8. Transmisión.

3.3.8.1. Mecanismos de Contagio.

No se conoce la dosis mínima viral capaz de producir la infección, sin embargo, se sabe que una persona que lleva largo tiempo infectada y que está cerca de desarrollar la enfermedad, tiene mayor potencialidad de infectar, que otra que se infectó recientemente. La probabilidad de contagio también va a depender de la vía, duración y frecuencia a la exposición del agente viral, y posiblemente de otros factores que estimulen o inhiban esta situación, entre ellos posiblemente sean de importancia el estado de salud del receptor, la susceptibilidad individual, las características medio ambientales, entre otros* (157). Aquí cabe recordar la baja incidencia de la enfermedad en la población asiática, cuyas causas aún se desconocen por lo que se ha propuesto que probablemente existan ciertas características genéticas raciales que otorgan diferentes grados de susceptibilidad a la infección por el VIH, sin embargo, esto aún no ha sido comprobado (110).

El VIH, se encuentra presente en mayor concentración en sangre (55,66,78,102,138), en semen (75,102,123,139,144, 166,172) y en líquido cerebroespinal (77,103), y en menor concentración en saliva (66,76), lágrimas (52), calostro (162), leche materna (153), orina (102), secreciones vaginales y cervicales y en epidermis (91,162,167). Se ha aislado de varios órga

* SIDA: Características del virus de la Inmunodeficiencia Humana. Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud. México. Boletín Mensual, Año 1, No. 7, 1987.

nos y tejidos, entre ellos de cerebro (77,103), nódulos linfáticos y células de la médula ósea (119).

La transmisión del virus se lleva a cabo por tres vías conocidas y confirmadas: Sexual, Sanguínea y Perinatal (28,33,123,125,157).

Transmisión Sexual:

En los países desarrollados se ha observado que la mayor prevalencia se encuentra entre los homosexuales y bisexuales masculinos (22,61,73,75,101,110,117,121,129,157), en los E.U.A. y en Europa del 65 al 75 % de los casos han ocurrido en este grupo, sin embargo en otros países como México, Haití y Brasil, la proporción es similar (157).

Existen prácticas sexuales de mayor riesgo; la más importante es el coito anal receptivo, debido a que el epitelio rectal es de tipo simple lesionándose con mayor facilidad, lo que permite que los linfocitos infectados y el virus presente en el semen penetren (123,143).

Con respecto al riesgo a través de las relaciones heterosexuales, es el mismo para el hombre y para la mujer (123,157). La probabilidad de infección aumenta con la presencia de infecciones genitourinarias que ocasionan lesiones sobre las mucosas, entre ellas la Sífilis, el chancro y la infección por Herpes; por estimulación inmunológica debida a infecciones crónicas y por exposición recurrente al virus a través de las prácticas consideradas de alto riesgo (110,143,157).

No existen reportes de casos entre heterosexuales femeninos (157).

Se desconoce si otras prácticas, tales como el beso o el contacto oral-genital, transmitan el virus, no obstante, como el VIH se encuentra presente en semen y en algunas ocasiones en saliva, la mayoría de los expertos recomiendan evitar éstas y otras prácticas que involucren intercambio de fluidos orgánicos (143,157). Otros riesgos son la inseminación artificial (139,144) y posiblemente el trasplante de órganos provenientes de individuos infectados (123).

Transmisión por Vía Sanguínea:

Se lleva a cabo mediante la transfusión de sangre completa o de hemoderivados contaminados como plasma, componentes celulares sanguíneos y algunos factores de la coagulación como los factores VIII y IX, éstos últimos necesarios para la supervivencia de los pacientes hemofílicos en los cuales se ha encontrado una alta incidencia de la enfermedad (39,43,44,47,63, 79,80,116,119,128), al igual que en aquellas personas que han sido transfundidas (34,47,63,65,79,80,105,119,128), de las cuales se ha visto un mayor riesgo en los lactantes posiblemente por la inmunodepresión neonatal que se presenta normalmente y a la dosis viral recibida que con respecto a su peso corporal, resulta mayor (128).

Por otra parte, no se ha encontrado evidencia de que otros productos de origen hemático como las inmunoglobulinas, la al

bumina, las fracciones proteicas del plasma y vacunas como la de la Hepatitis B, transmitan la infección, debido a que los procesos utilizados para su elaboración inactivan al agente viral (43,47,63,79,80,119,128).

El descubrimiento del Virus Linfotrópico a Células T tipo III, que afecta a algunas especies del género Macaca y que muestra cierta semejanza con el VIH, generó gran inquietud a la OMS debido a que para la elaboración de la vacuna atenuada oral de la Poliomielitis, son utilizados los cultivos renales de estos animales, por lo que se analizaron diversos lotes de este biológico en Europa y Norteamérica, los cuales resultaron negativos tanto a la presencia de retrovirus de origen animal como de origen humano (175).

El riesgo de transmisión a través del uso de jeringas y agujas contaminadas, también es muy alto; debido a esto, la ocurrencia de la enfermedad entre los consumidores de drogas por vía intravenosa es muy significativa, sobre todo en los países desarrollados como los E.U.A. (110,143,157), o bien, por la reutilización y falta de esterilización de estos productos en la administración de medicamentos, circunstancia que se observa frecuentemente en los países de escasos recursos y educación, como los del Continente Africano (34,63,143,157).

El riesgo por transfusión sanguínea se ha logrado disminuir a partir del descubrimiento y práctica de la infección y el establecimiento de medidas legales para la utilización de la sangre y sus derivados, sin embargo, en algunos países la ca-

rencia de estos métodos o su utilización inadecuada, aún persiste^o (110,143,157).

Algunos investigadores han manifestado la necesidad de extender las pruebas para la detección de la infección a los donadores de órganos y de semen (123).

Transmisión Perinatal.

La transmisión perinatal es implícitamente importante por la edad que presenta el grupo de riesgo, pero además, por las proporciones que ha adquirido en algunos países, como ejemplo, los países del Continente Africano, y debido a que la incidencia a través de este mecanismo de transmisión se ha venido incrementando en los últimos años a nivel mundial (156).

Este tipo de contagio es un indicador indirecto de la seropositividad de la infección en los progenitores. Puede ocurrir mediante tres vías:

- A) Transplacentaria (A través del contacto sanguíneo materno-fetal) (40,93,142,156).
- B) Durante el Parto (A través del contacto sanguíneo materno-fetal o por secreciones vaginales) (28,33,91,156,162,167).
- C) Durante la Lactancia (142,153,156,162,173).

^o SIDA: Laboratorios de Detección de Anticuerpos Anti-VIH de la Secretaría de Salud. CONASIDA. Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud, México, Boletín Mensual, Año 1, No. 10, 1987.

Una mujer embarazada que contiene el virus en forma latente, tiene altas posibilidades de que en alguna etapa de la gestación se reactive, lo transmita a su hijo y posteriormente ella desarrolle el síndrome. El embarazo incrementa las posibilidades de desarrollar la enfermedad en las mujeres infectadas porque en los últimos meses de la gestación se presenta un descenso de las defensas del organismo, reproduciéndose el virus más fácilmente, atacando y destruyendo mayor cantidad de células.

La probabilidad de que una mujer embarazada, positiva al VIH, lo transmita a su bebé es del 40 al 70 % (156).

En Estados Unidos y Europa la mayoría de las mujeres infectadas son drogadictas intravenosas, mientras que en México, el 60 % de las mujeres ha adquirido la infección por transfusión sanguínea y el resto por contacto sexual con un hombre infectado (156).

En 1987, se empezó a observar un cambio en el patrón de transmisión en América Central, aumentando el número de casos de mujeres y niños (171).

El siguiente esquema muestra las fuentes de infección y los mecanismos de transmisión:

Relación Sexual
con homosexual
infectado

Relación sexual
con prostitutas
infectadas

Consumo de dro-
gas por vía in-
travenosa

Transfusión san-
guínea o de hemo-
derivados

PADRE
INFECTADO

MADRE
INFECTADA

Relación sexual con
una pareja masculina
infectada

Consumo de drogas por
vía intravenosa

Prostitución

Transfusión sanguínea
o de hemoderivados

Vías: -Transplacentaria
-Durante el parto
-Durante la lac-
tancia

HIJO
INFECTADO

3.3.8.2. Patrones de Transmisión.

En base a las diferencias que se han observado en los patrones de transmisión y en las características epidemiológicas a nivel mundial, se han establecido tres pautas o patrones:

Pauta de Tipo I. Es la observada en los países desarrollados que han declarado un elevado número de casos, incluye a los E.U.A., Canadá, gran parte de Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda, ciertas regiones de Iberoamérica, México y algunas zonas del norte de Africa (éstos 2 últimos no industrializados).

Se considera que en estas regiones el VIH comenzó a generalizarse posiblemente a finales de los años 70. Se caracteriza porque los mecanismos de transmisión en su mayoría son a través de las relaciones sexuales entre homosexuales masculinos y a través del consumo de drogas por vía intravenosa, sin embargo, la transmisión a través de las relaciones heterosexuales que representaba un pequeño porcentaje, actualmente se está incrementando y la transmisión por transfusión de sangre y derivados que se presentó desde finales de la década de los 70's, hasta 1985, prácticamente se ha eliminado mediante el establecimiento de detección serológica de la infección, programas educacionales y medidas legales.

Con respecto a la transmisión perinatal, ésta no es tan frecuente.

En esta pauta, la proporción entre hombres y mujeres afectados es de 10-15 / 1, respectivamente.

Pauta de Tipo II. Se manifiesta en las regiones central, meridional y oriental del Continente Africano y en algunos países iberoamericanos, especialmente en los del Caribe. En éstos se considera que la infección también se empezó a propagar a finales de los años 70. La mayoría de los casos se han transmitido a través de la relación heterosexual, detectándose una proporción entre hombres y mujeres afectados de 1 a 1; la transmisión entre homosexuales masculinos y entre drogadictos intravenosos no existe, o bien, es muy baja; el contagio perinatal es alto y el producido por transfusión de sangre y hemoderivados continúa constituyendo un importante problema debido a los deficientes o ausentes métodos de detección de la infección.

Pauta Tipo III. Esta predomina en Europa Oriental, en el norte de Africa, en el Oriente Medio, en Asia y en el Pacífico, excepto Australia y Nueva Zelanda. El VIH en estos países posiblemente se introdujo entre principios y mediados de los años 80. El número de casos registrados es muy bajo y corresponde a personas que han viajado a zonas que presentan las pautas I y II y que han mantenido relaciones sexuales con portadores o con viajeros procedentes de estas poblaciones.

El porcentaje más alto de infectados es debido a transfusión de sangre y hemoderivados; el porcentaje de infectados por transmisión autóctona homosexual, heterosexual y por consumo de drogas intravenosas es bajo (110).

Algunos investigadores consideran que México muestra un patrón

intermedio entre las pautas I y II, porque el principal mecanismo de propagación se presenta a través de las relaciones homó y bisexuales masculinas*, observándose una proporción entre hombres y mujeres afectados actualmente de 7:1**. Sin embargo, el número de casos reportados debidos a transfusión de sangre contaminada, casi duplica el registrado en la Pauta Tipo I* (123), existiendo en nuestro país una mayor seropositividad en los individuos que fueron proveedores remunerados, no obstante, esta forma de contagio, en la actualidad se está abatiendo a través de las reformas a la Ley General de Salud, vigente a partir de mayo de 1986***, los programas de educación a la población y a la detección serológica de anticuerpos Anti-VIH**+, +, &, #, " , °°.

- *SIDA: Situación del SIDA en el Mundo. CONASIDA. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1, No. 3, 1987.
- **CONASIDA: Situación actual del SIDA hasta el 10. de Agosto de 1989. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 3, No. 7, 1989.
- ***SIDA: Reformas a la Ley General de Salud Referentes a Infección por VIH. CONASIDA. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1, No. 1, 1987.
- +SIDA: Medidas de Intervención adoptadas por el Sector Salud. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1, No. 1, 1987.
- &SIDA: Formas de Notificación de Caso de SIDA. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1, No. 1, 1987.
- #SIDA: Formas de Notificación de Donadores de Sangre seropositivos a VIH. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1. No. 1, 1987.
- °SIDA: Decreto de Creación del Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA. (D.O.24 de Agosto de 1988). CONASIDA. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 2, No. 9, 1988.
- **SIDA: Laboratorios de Detección de Anticuerpos Anti-VIH de la Secretaría de Salud. CONASIDA. Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1, No. 10, 1987.

Con respecto a la transmisión heterosexual y perinatal, en México es menos frecuente (128,143,157).

3.3.8.3. Fuentes de Infección.

Inicialmente, en 1981, se pensó que el SIDA afectaba exclusivamente a homosexuales, masculinos, jóvenes (22,56,125) y que el uso de sustancias con el fin de aumentar el placer sexual como el nitrito de amilo, influían en el mecanismo de infección. Posteriormente, la enfermedad se detectó en pacientes hemofílicos, después en haitianos, prostitutas, consumidores de drogas, mujeres de la población en general y niños, por lo que se elaboró la siguiente clasificación de grupos de alto riesgo de contraer el SIDA:

- Homosexuales y Bisexuales Masculinos
- Hemofílicos
- Drogadictos Intravenosos
- Receptores de Transfusiones
- Contacto Heterosexual
- Otros sin factor de riesgo conocido (38,149).

No obstante, que la mayor incidencia de la enfermedad se observa en los grupos antes mencionados, actualmente por el curso que ha tomado el SIDA en sus pautas de transmisión, se considera que no hay grupos sino prácticas de alto riesgo, en donde en muchos de los casos, la presentación de la infección va a depender del modo de vida del individuo (28,130,143,157).

Dentro de las prácticas de alto riesgo se encuentran: la rela-

ción sexual con múltiples parejas, dentro de ésta, la relación peneano-anal representa el más alto riesgo; la utilización de jeringas, agujas, navajas y demás instrumental punzo-cortante contaminados, utilizados para la administración de drogas, medicamentos, transfusión de sangre y productos hemoderivados, prácticas quirúrgicas como la circuncisión, el tatuaje, las la ceraciones por motivos religiosos, los sacrificios rituales de animales, la realización de orificios para el uso de aretes, etc. (143,157).

No se ha comprobado que el VIH se contraiga por contacto casual o por convivencia familiar con uno o más miembros infectados, a excepción de la pareja sexual y el contagio perinatal (123,140,157,165).

Con respecto al riesgo ocupacional en el personal médico y paramédico, éste es muy bajo (157). Una persona infectada por el VIH, se convierte en una fuente de infección de por vida, aún cuando sea asintomático*.

Probabilidades de Contagio Observadas:

Por relación homosexual y heterosexual 40 - 50 % (143,157)
aumentando en la relación rectal recep
tiva.

* CONASIDA: Declaraciones sobre el SIDA y la Tuberculosis
Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud, México.
Boletín Mensual, Año 3, No. 7, 1989.

Por una sola relación sexual peneano-vaginal es de 1/100 a 1/1000, aumentando si existen ulceraciones genitales*.

Por transfusión sanguínea y hemoderivados	40 - 70 % (143,157)
	Otros consideran que mayor al 90 %*
Por transmisión perinatal	40 - 70 % (143,157)
Por riesgo ocupacional	0.76 % (143,157)
Por inseminación artificial	.67 - .94 % (139)

En contraste con muchas enfermedades importantes en salud pública, el SIDA afecta tan severamente a individuos de países desarrollados como a los de subdesarrollados (109).

3.3.8.4. Agentes Mecánicos.

El compartir las habitaciones o los utensilios de cocina con personas infectadas no representa ningún riesgo de transmisión, por otra parte, no existen evidencias de que los alimentos, las bebidas, el agua o el aire sean fuentes de contagio (123,140,157,165).

3.3.8.5. Vectores.

Aún existe duda entre los expertos sobre si los insectos pueden actuar como vectores de la infección (174), otros investigadores mencionan que la posibilidad de transmisión mediante la picadura de mosquitos en la práctica no existe (123,140), debido a que un insecto no puede transportar más de dos milonésimas de mililitro, volumen que se piensa no es suficiente

para provocar la infección, además de que el virus es rápidamente destruido por los líquidos del tubo digestivo del insecto (123), también se han basado en la observación de familias que habitan en zonas donde existen altas concentraciones de insectos picadores y la pareja sexual desarrolló la enfermedad por otras causas aparentes, pero los demás integrantes de la familia han continuado sanos (123,140). Hasta el momento hay evidencias sustanciales de que los mosquitos, las chinches y otros insectos mordedores, hematófagos, no transmiten el VIH, sin embargo, se están iniciando algunas investigaciones sobre la posible relación del SIDA con los insectos, entre las cuales se encuentra la detección y el comportamiento del VIH a través de su inoculación en insectos (174).

3.3.8.6. Reservorios.

Hasta el momento no se han encontrado reservorios del VIH (82, 143,157). Se están realizando diversos estudios en animales en estado silvestre y en cautiverio para poder determinar esta situación (54,60,82,85,89,174).

3.4. ETIOLOGIA

3.4.1. Clasificación Taxonómica.

El VIH pertenece a la Familia Retroviridae y Subfamilia Lenti-virinae (32).

3.4.2. Características Estructurales.

El viri6n del VIH-1 es esférico, transversalmente mide 1000 angstroms (56). El genoma está formado por dos cadenas idénticas de ácido ribonucleico (ARN), en cada una de éstas se encuentra presente la enzima Retrotranscriptasa o Transcriptasa Inversa. El ARN se observa unido a proteínas de tres clases diferentes y de peso molecular de 25,000, 18,000 y 13,000, respectivamente estos son: la p24/25, la p17/18 y la p13, las tres provienen de un precursor común de peso molecular de 55,000 que es escindido por una proteasa. Estas proteínas forman dos capas, la más cercana de ARN está integrada principalmente por la p24, la siguiente la constituye fundamentalmente la p18, las dos se encuentran integrando la nucleocápside (56,125).

El nucle6ide del virus se ha observado excéntrico, de forma esférica y mide 30 nm. de diámetro. La nucleocápside posee forma cónica y mide 45 nm. (111).

El genoma contiene 9193 nucle6tidos, posee 3 genes estructurales y por lo menos otros 6 reguladores, que son secuencias de nucle6tidos más o menos largas de ARN, en el caso de que el virus se encuentre libre, o de ADN si el virus está integrado a los cromosomas de la célula hospedadora.

Los genes estructurales son: GAG, POL y ENV, mientras que los genes reguladores se les ha denominado: LTR, TAT, ART, REV, NEF y VIF, de los cuales se conoce su función (56,125), pero además se han identificado otros dos genes que tienen diferentes denominaciones según los investigadores y cuya función hasta el mo

mento se desconoce: el gen Q (125) o sor (56) o Vpr (68) y el gen F (125) ó 3'orf (56) o Vpu (68).

La nucleocápside está recubierta por una membrana integrada por dos capas de material lipídico que procede de la membrana externa de la célula huésped, de ésta sobresalen glicoproteínas, cada una de éstas posee dos componentes, la gp41, que atraviesa la membrana de un lado a otro en forma de largos filamentos, y la gp120 que sobresale de la membrana en forma de botón y está unida a la gp41 (56)°.

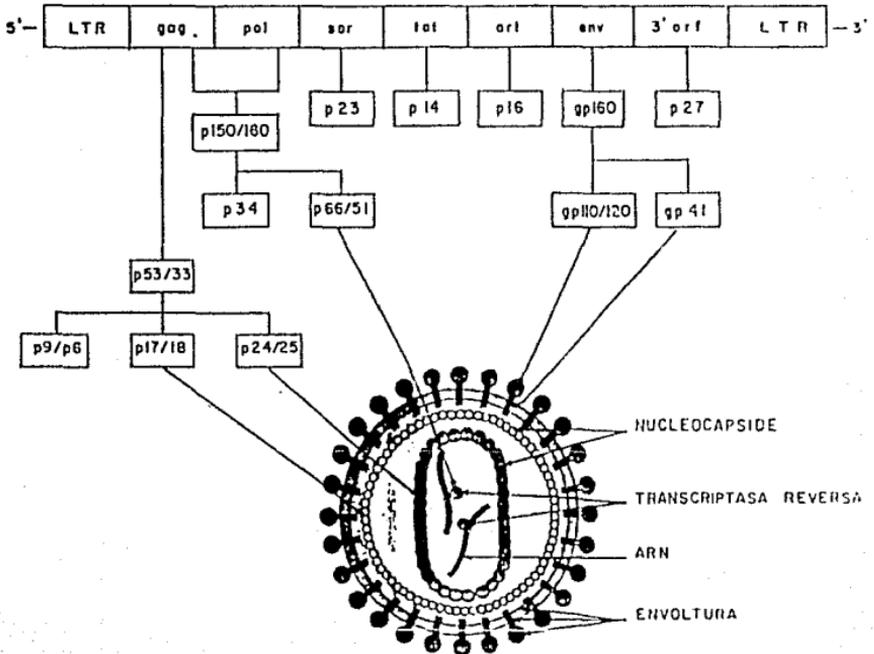
A través de análisis de secuencia de nucleótidos, se ha observado que el VIH-2 es evolutivamente distante del VIH-1 (67,74), los dos virus poseen el gen TAT, pero su especificidad es diferente (41), mientras que el VIH-1 posee el gen Vpu, ausente en el VIH-2, éste último contiene un gen denominado Vpx, el cual no está presente en el VIH-1 (42), el VIH-2 presenta reactividad cruzada solamente para las proteínas del núcleo p25, p18, y p34 del VIH-1 (15).

° Ver cuadro y esquemas al final de este capítulo.

ESTRUCTURA GENETICA DEL VIH

GENES	SIGNIFICADO DE LAS SIGLAS	LOCALIZACION	MARCADORES
GAG	Gen del Antigeno de Grupo (Group Specific Core Antigens).	En el genoma viral	p53: gp13 gp17/18 gp24/25
POL	Polimerasa de ADN (DNA Polymerase).	En el genoma viral	p34 p160: p66/51
ENV	Envoltura (Envelope)	En el genoma viral	p160: gp34 gp110/120
LTR	Secuencia Repetida de terminación Larga. (Long Terminal Repeat)	En cada extremo del genoma viral	
O (También denominado sor o Vpr)	Secuencia corta de inicio de lectura (Short Open Reading Frame)	Entre el gen ENV y la secuencia LTR	Posiblemente sobre proteínas p23
F (También denominado 3'orf o Vpu)	Secuencia de Inicio de la Lectura 3' (3' Open Reading Frame)	Entre el gen ENV y la secuencia LTR	Posiblemente sobre proteínas p22/23 p27
TAT	Transactivador (Transactivator)	Son dos secuencias ampliamente separadas	p14
ART	Transactivador Anti-Represivo. (Anti-Repression Transactivator)		p16

REV	<p>Regulador de la Expresión de la Proteína del Virión (Regulator of Virion Expression).</p> <p>Actúa a través de 2 secuencias:</p> <p>CAR-Secuencia de Acción Respondedora cis (cis Acting Responsive Sequence).</p> <p>CRS-Elemento de Represión que actúa en cis (cis Acting Repression Element).</p>	
NEF	<p>Factor Regulador Negativo (Negative Regulator Factor)</p> <p>Su secuencia se conoce como NRE - Elemento Regulador Negativo (Negative Regulator Element).</p>	<p>En el citoplasma unido a un ácido graso que posiblemente lo liga a la parte interna de la membrana celular.</p>
VIF	<p>Factor de Infectividad del Virión (Virion Infective Factor).</p>	



REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL VIH Y DE SU ESTRUCTURA GENETICA.

TOHADO DE: SIDA: Características Estructurales.
 Dirección General de Epidemiología,
 Sector Salud, México, Boletín Mensual,
 Año 1, No. 7, 1987.

3.4.3. Características de Crecimiento.

Las características de crecimiento son similares entre los virus VIH-1 y VIH-2.

Utilizan como receptor a la molécula CD4, poseen tropismo a células in vitro replicándose eficientemente en cultivos de células humanas como los linfocitos T4 de sangre periférica, en los linfocitos B que han sido transformados por el virus Eipstein-Barr (86), en otras líneas celulares como HUT 78 y H9 (35,82,89) y en linfocitos de chimpancés (86). Se replican poco en los linfocitos T8 (35,127). In vitro producen células multinucleadas y alargadas (134,165) y lisis celular (82), sin embargo, se ha observado que el VIH-2 presenta menor patogenicidad in vitro que el VIH-1 (3,74). Forman partículas intracitoplasmáticas tipo C (35), la actividad de la Retrotranscriptasa es dependiente del Mg^{2+} (111), su infección puede ser bloqueada por anticuerpos mononucleares dirigidos en contra de las estructuras de T4 (86).

3.5. PATOGENIA

3.5.1. Infección: Cuadro Celular y Biología Molecular del VIH.

El ciclo de vida del virus se ha dividido en dos etapas: La infección a la célula huésped y la Producción de nuevas partículas víricas (68).

La infección inicia cuando la proteína gp120 que está distribuida en el exterior de la membrana viral, se enlaza a la molé

cula CD4, que se encuentra en el exterior de la membrana celular: las células que contienen esta molécula son las del Sistema Inmunitario, principalmente los linfocitos T auxiliares o cooperadores, sin embargo, se sabe que cerca del 40 % de los monocitos de sangre periférica (que al madurar se convierten en los macrófagos); determinadas células presentadoras de antígenos en los ganglios linfáticos; cerca del 5 % de las células B (responsables de la síntesis de anticuerpos); células del Sistema Nervioso; células del Intestino (165); células de Langerhans de la piel y de otros órganos (64,165), presentan la molécula CD4 en variables cantidades y se han encontrado infectadas por el VIH (165) considerándose que posiblemente, también algunas células de la médula ósea pueden infectar (68,140,160).

Existen varias hipótesis acerca de la penetración del VIH a la célula:

La manera más probable es que la membrana viral se fusione con la membrana celular introduciendo en la célula la nucleocápside que involucra las dos cadenas de ARN idénticas, proteínas estructurales y enzimas.

Otra posibilidad es que la membrana celular forme una pequeña bolsa que después se cierre convirtiéndose en una vesícula de endocitosis que englobe la partícula viral y la introduzca a la célula.

Se cree que posteriormente se lleva a cabo una reacción celular que acidifica la membrana de la vesícula (que en esta fase se llama endosoma) permitiendo que se una a la membrana viral,

liberándose así el VIH en el interior celular.

Cabe también la probabilidad de que el VIH entre en la célula y se fusione directamente con su membrana debido a un cambio conformacional de la gp120, entonces, la región hidrófoba de la gp41 tenderá espontáneamente a introducirse en la membrana celular, induciendo la fusión. Acerca de los eventos subsiguientes al enlace del VIH con la célula hospedadora se conoce poco (165).

El VIH dentro de la célula va a invertir el flujo normal de la información genética debido a que sus genes están codificados en ARN y los genes de la célula están codificados en ADN, esto se va a realizar a través de la ADN polimerasa y de la ribonucleasa que en conjunto se conocen como la enzima retrotranscriptasa o transcriptasa inversa. La ADN polimerasa fabrica una copia del filamento simple de ADN; después la ribonucleasa destruye el ARN original y posteriormente la ADN polimerasa forma la segunda copia de ADN empleando la primera como molde, quedando la información genética viral en la misma forma en la que la célula conduce sus propios genes, de esta manera la información genética viral en forma de ADN emigra hacia el núcleo de la célula e integra su genoma al ADN celular. A partir de este momento, el provirus se duplicará cada vez que la célula se divida. Concluido este proceso, la infección persiste durante toda la vida de la célula, y si ésta se divide, también se encontrará el virus en su descendencia (68,140).

El virus integrado en las células T, puede permanecer en esta-

do latente o manifestarse en una de las siguientes tres formas:

- El genoma viral puede provocar una infección persistente en la que se produzcan nuevas partículas virales, destruyendo algunas células.
- La infección puede conducir a la formación de sincitios, que mueren poco después de aparecer.
- Puede producir muerte rápida de las células infectadas sin la formación de sincitios.

En la segunda etapa del ciclo viral, la formación de nuevas partículas será esporádica y se efectuará solamente en algunas células infectadas. Se inicia cuando ciertas secuencias de nucleótidos de LTR^o mediante enzimas celulares, inducen la síntesis de ARN a partir del ADN del virus, parte del ARN constituye el material genético de nuevos virus, otra parte sirve como ARN mensajero que conduce a la célula a formar las estructuras proteicas y las enzimas del nuevo virus.

Los viriones son ensamblados por las copias de dos diferentes moléculas de proteína, la más abundante es la precursora de la proteína de la nucleocápside que va a cubrir al ARN y a las enzimas en los viriones completos. La otra molécula es mayor, contiene los mismos componentes estructurales, pero incluye otros segmentos que constituirán las enzimas virales. Después

^o El significado, localización y función de los genes del VIH, se citan al final del capítulo.

de su síntesis, las dos proteínas emigran hacia la periferia de la célula, conforme se producen, al extremo de cada una se inserta un ácido graso uniéndolas con la parte interna de la membrana celular; conforme se van agregando estas proteínas precursoras, se van enlazando unas a otras formando una estructura esférica que abandona a la célula por un proceso similar a la gemación. Dos cadenas de ARN viral se introducen en el virión cuando éste toma forma. Una proteasa que está contenida en la proteína precursora mayor, corta su propia región y separa otras enzimas de la molécula de proteína precursora mayor, es decir, la ADN polimerasa, la ribonucleasa, la integrasa y más moléculas de proteasa. A continuación divide los precursores cortos y lo que queda de los largos en cuatro segmentos cada uno; tres de los segmentos se condensan formando una nucleocápside en forma de bala, que rodea al ARN y a las enzimas, el segmento restante permanece insertado a la zona interna de la membrana celular. Ya completado el cierre de la nucleocápside emerge de la célula envuelta en un fragmento estructural final del VIH, es decir, la proteína de la envoltura, que es sintetizada y transportada a la superficie de la célula por una ruta independiente de la que siguen las proteínas de la nucleocápside. La proteína de la envoltura está constituida por un conjunto de prolongaciones, cada una de éstas está formada por dos componentes asociados: la gp120 que permanece fuera de la membrana celular y la gp41 que está encajada en la membrana celular en forma similar a un tallo.

El desencadenamiento del ciclo de replicación, así como su ve

locidad están determinados por un complejo conjunto de control genes genéticos virales.

Tres genes codifican las proteínas de la nucleocápside y de la envoltura, el genoma del VIH posee por lo menos otros seis genes, algunos de ellos o posiblemente todos, controlan la producción de proteínas virales, un gen acelera la síntesis de proteínas en general; otro aumenta la producción de solamente algunas de las proteínas y otro suprime la síntesis proteica. Estos genes reguladores no sólo actúan sobre los genes estructurales, sino también sobre los genes reguladores, incluidos ellos mismos. Cada gen regulador codifica una proteína que va a interactuar específicamente con una secuencia corta de nucleótidos, es decir, con un receptor en el genoma, entonces se dice que la proteína reguladora actúa en TRANS cuando actúa a distancia; por otro lado, se menciona que actúa en CIS cuando actúa sobre los genes adyacentes. Estos mecanismos de control pueden provocar que el virus se replique explosivamente, moderadamente o permanezca en estado latente.

El gen regulador TAT activa la replicación en masa del virus, por ejemplo: En las células T4 que han sido estimuladas por un encuentro con un Antígeno, puede elevar mil veces el nivel de expresión de los genes virales respecto del que se observa en mutantes TAT del VIH. La capacidad de actuación de TAT depende de TAR, su forma de interacción aún se desconoce, se cree también que TAT y TAR aumentan la transcripción de los ARN mensajero de los genes virales.

REV, gen regulador de la expresión de la proteína del virión, permite al virus integrado producir selectivamente proteínas reguladoras o componentes del virión; incluye dos secuencias CAR que impide que los transcritos que la contienen se traduzcan a proteínas y CRS, que neutraliza el efecto represor de la primera.

Se forman los ARN mensajeros que especifican la proteína del virión: las proteínas de la nucleocápside, las enzimas de la replicación y la proteína de la envoltura, pero los ARN mensajeros maduros de proteínas reguladoras como TAT y REV no la contienen. En ausencia de REV, CRS impide la acumulación de los ARN mensajeros inmaduros que codifican las proteínas del virión, pero los ARN mensajeros que perdieron la secuencia CRS sí se traducen a proteína. REV a través de CAR que actúa en CIS contrarresta el efecto CRS acumulándose transcritos primarios y sintetizándose proteínas que formarán parte de nuevos virus, de esta manera REV activa el mecanismo genético permitiendo que los virus pasen del estado latente a la replicación activa.

TAT estimula su propia producción y la de REV y este último frena su propia producción y la de IAI.

Del equilibrio de los niveles de TAT y REV resulta una moderada producción de virus. Este crecimiento controlado le permite al virus reproducirse durante años sin matar a las células hospedadoras.

Otro gen regulador, presente en el VIH, es el denominado NEF,

éste frena la transcripción del genoma vírico y posiblemente sea el responsable del estado de latencia viral. La secuencia diana de la proteína NEF, se conoce como NRE, ésta suprime la transcripción, el producto amplía el efecto de NRE actuando posiblemente sobre algunos factores celulares que a su vez llevan el mensaje a la secuencia NRE del núcleo.

El efecto contrapuesto del NEF y TAT podría llevar a un equilibrio prolongado en la producción de ambas proteínas y al crecimiento controlado viral, similar a lo que ocurre con la interacción REV-TAT.

La interacción NEF-REV fomenta la inestabilidad y provoca variaciones en el ritmo de crecimiento vírico. Mientras que NEF frena su producción y la de REV, suprimiendo la transcripción de todos los genes virales; REV consigue los mismos efectos reduciendo la síntesis de proteínas reguladoras en favor de las proteínas estructurales. Una concentración inicial de proteína NEF suprime totalmente la expresión de los genes virales y entonces el virus permanece en estado latente; un elevado nivel inicial de REV elimina la subsiguiente producción de proteínas reguladoras (incluido NEF), en favor de proteínas estructurales y por lo tanto, se activa la replicación viral.

Además, se han identificado otros dos genes en el VIH que posiblemente también estén implicados en la regulación de su replicación, los cuales han sido denominados Vpu y Vpr.

Los mecanismos de control del desarrollo del VIH se encuentran interrelacionados con la fisiología de la célula hospedadora.

Esto posiblemente se observa cuando un linfocito T infectado por el VIH que es estimulado por un antígeno, sufre modificaciones a nivel molecular, lo que contribuye a desencadenar la replicación del VIH. Por otro lado, la interacción de las proteínas celulares con las regiones LTR viral, algunas de las cuales, definen el sitio de inicio de la síntesis de ARN, el punto de partida para la transcripción de los genes víricos, parecen ser similares a los sitios de iniciación de los genes celulares, y por lo mismo ocho de las proteínas que intervienen en la transcripción celular se unen al genoma viral. También se ha observado que ciertas proteínas celulares estimulan el crecimiento del VIH, mientras que otras reprimen la expresión de sus genes.

Una vez producidas las partículas virales, un gen denominado VIF, codifica una proteína que capacita al virus para infectar a otra célula. Las cepas que han presentado mutaciones inactivando a este gen, infectan deficientemente. En ausencia de VIF, los virus libres no logran infectar incluso cuando se une su proteína a la molécula CD4, sin embargo, cuando una célula está infectada, la proteína gp120 viral, presente en ésta, se une al receptor CD4 de una célula no infectada, penetrando así los virus a ésta última infectándola (38).

Base Molecular de las Lesiones y de la Destrucción de las Células Infectadas.

El comportamiento del VIH dentro de una célula va a estar determinado por la clase y actividad de la misma. En las células

como los macrófagos, los monocitos, las de la microglia y otras, crece lenta pero continuamente, sin o con baja destrucción celular, pero posiblemente alterando sus funciones (56,68), quizás esto se debe a que exhiben pocas moléculas CD4 en su superficie, permitiendo que penetre el virus pero impidiendo que ejerza efecto citotóxico (56).

La infección en los linfocitos T4, provoca la muerte de prácticamente toda la población, llegando a destruir también a sus precursores del Timo y de la Médula Osea. Esta destrucción se puede deber a varias causas:

- Directamente por la envoltura viral, considerándose que cuando los virus salen por gemación de la célula, la gp120 se une a la molécula CD4 de la membrana celular que rodea el sitio por el que el virión emergió, perforándola, como consecuencia, ésta se llena de líquido (68), o bien, vierte su contenido al exterior (56), circunstancias que le ocasionan la muerte (56,68). Para que la célula muera, se requieren dos condiciones: una elevada replicación viral y una concentración abundante de moléculas CD4, las cuales se observan en los linfocitos T4 (68).
- Otra vía es la formación de sincitios, los cuales se presentan cuando la célula infectada fabrica gp120, incorporándola a su membrana, cuando se encuentra frente a una célula sana portadora de CD4 se fusiona con ella, este proceso continúa observándose la agregación de hasta 500 células sanas. Estos sincitios mueren al poco tiempo de aparecer. Este efecto es

característico de la infección por VIH en cultivo celular, sin embargo, algunas veces se han observado especialmente en el cerebro de pacientes durante la fase avanzada de la enfermedad, pero aún no está claro que intervengan en la patogénesis inicial de la infección (165).

Se cree que el VIH destruye a las células rápidamente sin que se formen sincitios, el mecanismo aún se desconoce, algunos investigadores sugieren que puede existir cierto producto codificado por los genes virales que posea un efecto tóxico directo, o que el enlace gp120-CD4 dañe los sistemas de la membrana celular (165), otros estudios han demostrado que algunas mutantes virales que carecen de parte de la porción interna de la proteína gp41 tienen un efecto citopático menor (56).

Hasta el momento se conoce solamente el papel que tiene la gp120 en la mortalidad celular, pero se piensa que las proteínas reguladoras tal vez también contribuyen a la disfunción o a la muerte celular alterando la expresión de los genes víricos o celulares (68,134).

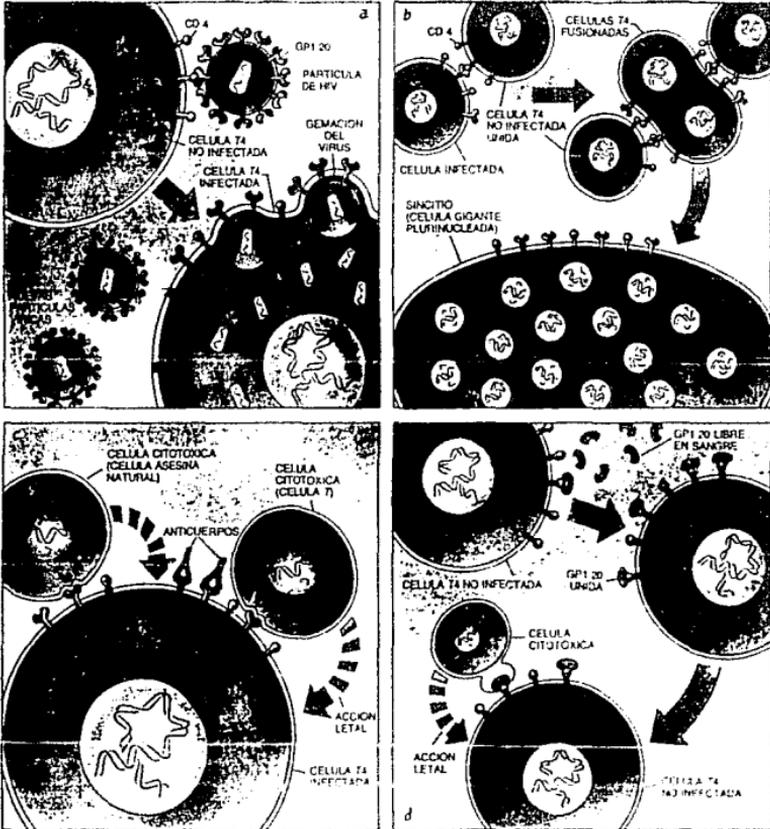
Por otro lado, el VIH penetra a las células nerviosas cerebrales alterando en forma directa su fisiología de manera similar a como lo hace sobre los linfocitos T4, o bien, en forma indirecta provocando destrucción de la mielina, induciendo una ligera respuesta inflamatoria o autoinmune, alterando la fisiología de las células endoteliales de los vasos de las meninges (64), o induciendo la secreción de citoquinas neurotóxicas (165).

Se desconoce como el VIH atravieza la barrera hematoencefálica, pero se ha encontrado presente en las células gigantes multinucleadas (sincitios), cuyo origen aún no está determinado, y en otras células de origen nervioso como los astrocitos. Como estas células poseen en su superficie la molécula CD4, se cree que el mecanismo de infección es igual al que se observa sobre los linfocitos T auxiliares (64).

Otro proceso de muerte celular es el inducido por el propio Sistema Inmunitario, su respuesta no inactiva ni elimina la población del VIH, sin embargo, puede resultar muy perjudicial para las propias células (68,165), pues cuando destruye a un virus, sus proteínas se difunden en la sangre induciendo la formación de anticuerpos, principalmente en contra de las más antigénicas, es decir, de las que tienen un peso molecular de 25,000 y 18,000; e incluso en contra de la gp110 que se encuentra en la superficie, no requiriéndose la lisis viral (125). Posteriormente, los anticuerpos se unen a las proteínas de la envoltura, generalmente presentes en las células infectadas activando el Sistema de Complemento el cual va a inducir la destrucción de estas células, y por otro lado, las células T asesinas también pueden responder a las proteínas de la envoltura destruyendo a las células infectadas e incluso a aquellas células sanas a las que a su molécula CD4 se les unió la proteína gp120 que se encontraba libre en la sangre o en la linfa, después de haberse desprendido de las células infectadas (68,134).

Además, se cree que la infección por el VIH hace variar la con

tividad o la estructura de las citoquinas sintetizadas por los macrófagos o por los linfocitos activados, de una manera que resultan tóxicos para las células T auxiliares (165).



a) Destrucción de las células T4, al replicarse y emerger a través de la membrana celular (a) y la formación de un sincitio (b) se desarrolla respuesta inmunológica

de contra las células infectadas. En la parte inferior se muestra la acción de las gp120 liberadas, tanto en presencia de infección, lo que induce respuesta inmunológica (c).

ESTRUCTURA GENETICA DEL VIH

GENES	SIGNIFICADO DE LAS SIGLAS	LOCALIZACION	FUNCION	MARCADORES
GAG	Gen del Antigeno de Grupo (Group Specific Core Antigens)	En el genoma viral	Determina la síntesis de las proteínas del nucleocápside	p53/55 ↗ gp13 ↘ gp17/18 ↘ gp24/25
POL	Polimerasa de ADN (DNA Polymerase)	En el genoma viral	Determina la síntesis de las enzimas necesarias para la replicación	p160 ↗ p34 ↘ p66/51
ENV	Envoltura (Envelope)	En el genoma viral	Determina la síntesis de las glicoproteínas de la cubierta; la gp41 y la gp110/120	gp160 ↗ gp34 ↘ gp110/120
LTR	Secuencia Repetida de Terminación Larga (Long Terminal Repeat)	En los extremos del genoma viral	Comprende señales reguladoras de la expresión de los genes virales y de la integración en los genes celulares	
Q (También denominado sor o Vpr)	Secuencia Corta de Inicio de Lectura (Short Open Reading Frame)	Entre los genes POL y ENV	Desconocida	Posiblemente sobre p23

Continúa ...

GENES	SIGNIFICADO DE LAS SIGLAS	LOCALIZACION	FUNCION	MARCADORES
F (También denominado 3'orf o Ypu)	Secuencia de inicio de la Lectura 3' (3' Open Reading Frame)	Entre el gen ENV y la secuencia LTR	Desconocida	Posiblemente sobre proteínas p22/23 y p27
TAT	Transactivador (Transactivator)	Está formado por 2 secuencia de nucleótidos ampliamente separados	Regula la transcripción del ARN mensajero. Activa la replicación en masa del virus	p14
ART	Transactivador Anti-represivo (Anti-Repression Transactivator)		Controla el equilibrio entre las diferentes formas del ARN mensajero viral. Aumenta la transcripción de los ARNm.	p16
REV	Regulador de la Expresión de la Proteína del Virión. (Regulator of Virion Expression) CRS-Elemento de Represión que actúa en CIS (CIS Acting Repression Element) CAR-Secuencia de Acción Respondera CIS (CIS Acting Responsive Sequence)		Permite al virión integrado, producir selectivamente proteínas reguladoras o componentes del virión a través de 2 secuencias; la CRS y la CAR que se unen en la maduración del ARNm.	

Continúa ...

GENES	SIGNIFICADO DE LAS SIGLAS	LOCALIZACION	FUNCION	MARCADORES
NEF	<p>Factor Regulador <u>N</u>egativo. (Negative Regulator Factor)</p> <p>HRE-Elemento Regula<u>d</u>or negativo</p>	<p>En el citoplasma unido a un ácido graso que posiblemente lo ligue a la parte interna de la membrana celular.</p> <p>En el LTR</p>	<p>Frena la transcripción del genoma vírico. Su secuencia <u>d</u>iana se llama HRE que posiblemente actúa sobre factores celulares</p>	
VIF	<p>Factor de Infectividad del Virus (Virus Infectivity Factor)</p>		<p>Codifica una <u>p</u>roteína que capacita al virus para infectar a otras células</p>	

96

(56,68,125)

3.5.2. Etapas de la Infección por VIH Según la Clasificación Del Centro de Control de Enfermedades de los E.U.A.

Los investigadores del Centro de Control de Enfermedades de los E.U.A., han clasificado la infección por VIH en cuatro etapas, las cuales se mencionan a continuación:

- I. Comienzo de la infección y desarrollo de anticuerpos.
- II. Estado Asintomático del Portador.
- III. Linfadenopatía persistente generalizada.
- IV. Otra enfermedad relacionada con el VIH, incluido el SIDA (25).

- I. Comienzo de la infección y desarrollo de Anticuerpos:
cuando el VIH entra al torrente sanguíneo se desencadena una respuesta inmunológica formándose anticuerpos, esto ocurre generalmente entre las 2 a 8 semanas después de la infección, existiendo variación (94,161), una pequeña parte de la población forma anticuerpos a los 6 o más meses postinfección (61,137,158), otros entre las 4 semanas a 4 meses después de encontrarse infectados (140). La mayoría de las personas forman anticuerpos sin presentar sintomatología inmediata y en ocasiones el virus puede encontrarse infectado desde las 6 semanas hasta un año antes de poder ser detectado a través de las pruebas habituales para detección de anticuerpos (134,165), sin embargo, desde que el virus infecta a un individuo, éste se considera infectante, es decir, posee la capacidad de transmitir el

virus a otros individuos (25). Puede permanecer asintomático por algún tiempo, o bien, si hay seroconversión puede presentar un cuadro agudo o el Complejo Relacionado con el SIDA (25,165). Se ha visto que un reducido grupo de infectados presenta el cuadro agudo el cual es semejante a la Mononucleosis Infecciosa, que es de corta duración, manifestándose con alteraciones neurológicas como ataques y trastornos motores temporales, fiebre acompañada de malestar, fatiga, adenomegalia y en ocasiones salpullido. Este cuadro se presenta entre las 2 semanas a los 3 meses postinfección (73,110,140), una vez resuelto los pacientes pueden cursar asintomáticos por algún tiempo o inmediatamente pasar a otro estadio de la enfermedad (25,165). Algunos presentan una infección ligera similar a la influenza aproximadamente al momento en el cual se desarrollan anticuerpos contra el VIH, es decir, entre las 4 semanas a los 4 meses postinfección (140).

II. Estado Asintomático del Portador:

Un portador asintomático es aquel que no presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad y que sus glóbulos blancos están infectados por el virus (123). Durante esta etapa el individuo puede o no cursar con: linfopenia, trombocitopenia y disminución en el número de linfocitos cooperadores (45,61,165).

El período que transcurre entre la forma asintomática a la presentación de la enfermedad varía mucho. Estudios re

cientes han observado que después de 6 años; el 15% desarrolla SIDA, el 27% Linfadenopatía, el 24% alteraciones hematológicas y el 39% permanece asintomático*. En otros seguimientos realizados en E.U.A. observaron que dos terceras partes de los pacientes habían sido asintomáticos por 1.5 a 5 años y la tercera parte restante había presentado en ese período algunos síntomas o había desarrollado la enfermedad (22,128), algunos investigadores han reportado que entre el 60% al 70% de los infectados desarrollan síntomas a los 3 años postinfección (140). Como se observa, los porcentajes varían mucho de acuerdo a los diferentes autores, tiempo de seguimiento de los pacientes y condiciones diagnósticas existentes en cada región, además cabe considerar que en muchos de los casos no es posible determinar el tiempo que han permanecido asintomáticos debido a que no se conoce con exactitud el momento de la infección (62,78,105,121,142).

Se cree que posiblemente existen factores que contribuyen a activar la replicación viral como infecciones repetidas entre ellas las de transmisión sexual, algunos investigadores han observado la presencia de infecciones en los pacientes con Complejo Relacionado al SIDA o con SIDA, causadas por Citomegalovirus, virus de la Hepatitis B, virus de Eipstein - Barr, etc., los cuales posi-

* CONASIDA: Evolución de la Infección por VIH. Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1, No. 2, 1987.

blemente estén relacionados con la activación viral (143, 157), otros factores pueden ser los estados inmunodepresivos debidos a otras causas (134) y la exposición recurrente al VIH a través de las prácticas consideradas de alto riesgo (117,143,157). Se había considerado la posibilidad de que los nitritos volátiles, entre ellos el Nitrito de Amilo, usados por algunos individuos homosexuales masculinos con el fin de aumentar el placer sexual, contribuyeran a la presentación de la infección, actualmente no se han encontrado relacionados con ésta (10).

III. Linfadenopatía Persistente Generalizada:

En el tercer estadio de la infección las personas involucradas desarrollan síntomas, al conjunto de éstos se les ha llamado: Complejo Relacionado con el SIDA (ARC), Pre-SIDA, PARA-SIDA, Prodrómo de SIDA, Linfadenopatía Persistente Generalizada o Síndrome de Linfadenopatía (15,56,125,140).

En esta etapa se encuentran los pacientes que manifiestan sintomatología inespecífica. La Linfadenopatía puede presentarse sola, o bien, acompañada de otros trastornos relacionados o no entre sí como: fiebre crónica, diarrea persistente por más de un mes, sudores nocturnos, inflamaciones persistentes, pérdida de peso corporal mayor al 10%, fatiga e infecciones poco comunes como candidiasis oral e infecciones por Herpes Zoster. Estos síntomas se pueden presentar en forma intermitente o persis--

tente y variar en gravedad, generalmente no provocan la muerte del paciente (15,125,140,134).

Algunos investigadores consideran que este estadio es precursor del SIDA (134), otros creen que es un síndrome por sí mismo y representativo de una forma benigna de la infección (125), otros sugieren que se trata de una manifestación crónica de la enfermedad (119,125,134).

El tiempo que transcurre desde que inicia el ARC hasta que deriva en SIDA varía mucho y depende de varios factores, algunos aún desconocidos. En un seguimiento que realizaron en E.U.A. a un pequeño grupo de pacientes observaron que en promedio fue de 4.5 años (117), en otros estudios encontraron que el 20% de los enfermos desarrollaron el síndrome a los 2 años aproximadamente (17,105, 121), por otro lado, los seguimientos realizados en base a la clasificación Walter - Reed, en un hospital militar de los E.U.A., han detectado que más del 90% de los enfermos se "agravaron" en un plazo de 3 años (134).

IV. Otra Enfermedad relacionada con el VIH, Incluido el SIDA:

El SIDA es la etapa final de la infección. Los pacientes presentan inmunodepresión severa a causa de un descenso dramático en el número de linfocitos T. Como consecuencia de la depresión en el sistema inmunológico celular se desarrollan en los enfermos una gran variedad de enfermedades oportunistas de etiología viral, bacteriana,

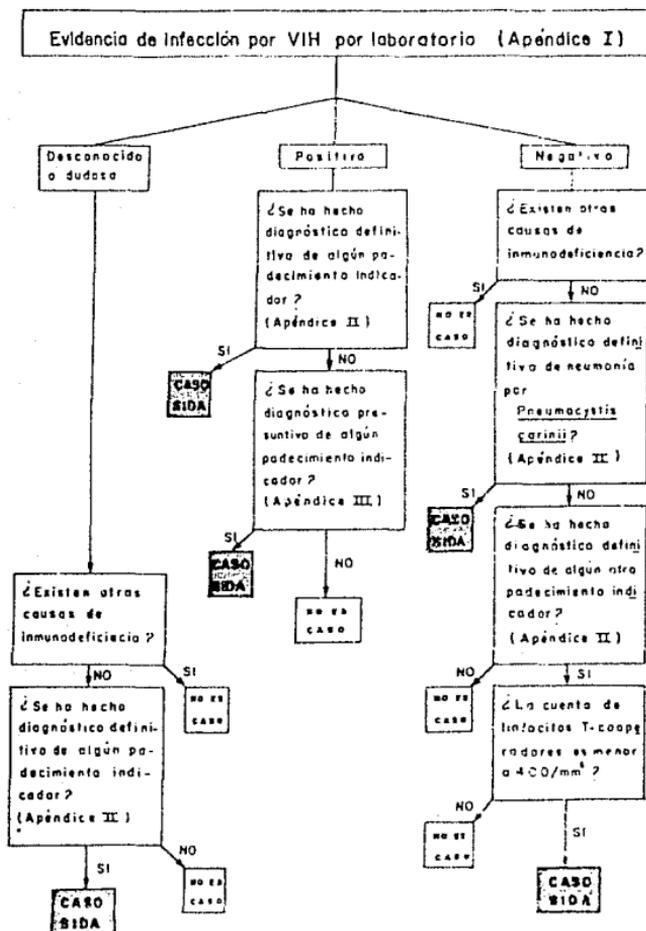
parasitaria y/o micótica y desarrollos neoplásicos malignos, además el VIH infecta y provoca daño directo en el Sistema Nervioso Central.

La presentación de las enfermedades oportunistas y de las neoplasias varían en cada región dependiendo en mucho de las infecciones endémicas presentes en cada una de éstas (110,112,134,158).

Cuando en el paciente se desarrollan infecciones y neoplasias, la evolución clínica se torna más compleja presentándose nuevas infecciones y aumentando el deterioro general del paciente que finaliza con la muerte la cual ocurre debido principalmente a las infecciones oportunistas y rara vez a causa de los padecimientos neoplásicos.

En esta etapa final de la infección el paciente carece de resistencia ante los agentes que lo infectan debido a que se encuentra en estado de inmunodepresión severa y en determinado momento no responde al tratamiento de los mismos (10).

FLUJOGRAMA PARA LA DEFINICION EPIDEMIOLOGICA DE CASO DE SIDA DEL CDC
 ULTIMA VERSION : 1º Septiembre 1987
 (MMWR)



SIDA: Definición Epidemiológica de Caso de SIDA.
 Dir. Gral. de Epidemiología, Sector Salud. Médico
 Boletín Mensual. Año 1, No. 7, 1987.

3.5.3. Etapa de la Infección por VIH, Según la Clasificación Walter-Reed.

La clasificación elaborada por los investigadores del Centro de Control de Enfermedades está fundamentada principalmente en la evolución clínica del paciente (25), a diferencia, la clasificación Walter-Reed, desarrollada por los médicos del Hospital Militar Walter-Reed, de los E.U.A., se basa en el re cuenta y el funcionamiento de las células T4 como indicado-- res del estadió de la enfermedad, en la respuesta a pruebas cutáneas, en el inicio de la linfadenopatía crónica y en la presencia de la supresión inmune.

En la clasificación Walter-Reed han considerado que el indi vido infectado atraviesa por seis estadios siendo el último de ellos el SIDA.

Estadio 0. Involucra la exposición al virus a través de cualquiera de las vías de transmisión conocidas.

Estadio 1. En este estadio se encuentran los pacientes a los que se les ha detectado la presencia del virus, a través de las pruebas de laboratorio, el número de células T4 suele estar cerca del nivel normal, es decir, 800 células aproximadamente por ml. de sangre. En esta fase la mayoría de las perso nas se encuentran asintomáticas, algunos desarrollan una alte ración similar a la Mononucleosis, la cual desaparece al cabo de una pocas semanas. Los autores consideran que en esta fase el VIH continúa replicándose lentamente, destruyendo los lin-

focitos T4. En los siguientes 6 a 12 meses pueden manifestar Linfadenopatía crónica.

Estadio 2. Los individuos infectados no pierden la sensación de bienestar. Tiene una duración de 3 a 5 años.

Estadio 3. Los linfocitos T4 pueden encontrarse por debajo de 400/ml. de sangre, generalmente los pacientes permanecen en este estadio 18 meses, al término de este tiempo muestran in capacidad en la inmunidad celular, momento en el que pasan al siguiente estadio.

Estadio 4. Se caracteriza porque la hipersensibilidad retardada no aparece en 3 de 4 de los test cutáneos, que consisten en la inoculación de determinadas proteínas específicas por vía subcutánea. El recuento de linfocitos es más bajo en ocasiones hasta de 50/ml. de sangre.

Estadio 5. Los pacientes que presentan anergia, es decir, ausencia total de hipersensibilidad retardada, pasan a esta etapa en donde el recuento de linfocitos en la mayoría de los enfermos aparece por debajo de 200/ml. Al poco tiempo aparecen los primeros síntomas debido a infecciones excepcionalmente graves o persistentes, entre éstas las que más frecuentemente se presentan son la candidiasis oroesofágica y en ocasiones vaginal, ulceraciones en las regiones perianal, vaginal o bucal provocadas por herpes simple y la formación de placas blanquesinas de aspecto vellosa que no se pueden des-

prender, localizadas generalmente en la lengua, de etiología desconocida. Sin embargo, se está demostrando que otras infecciones de etiología viral o micótica se pueden desarrollar afectando piel y mucosas.

Después de 1 ó 2 años muchos pacientes presentan infecciones oportunistas crónicas o diseminadas, en este momento pasan al estadio 6.

Estadio 6. Esta fase se define como SIDA, la cuenta linfocitaria se encuentra en o por debajo de 100/ml., las infecciones que se observan son diversas dependiendo de los agentes etiológicos presentes en cada una de las áreas geográficas.

La presencia del sarcoma de Kaposi en esta clasificación se excluye como criterio para ubicar el estadio en el que se encuentra el paciente porque consideran que el cáncer no es una consecuencia del estado inmunodepresivo y éste puede aparecer en el inicio de la infección.

Curso de la Enfermedad:

De acuerdo a los seguimientos que han realizado observaron que el 10% de los pacientes que se encontraban en el Estadio 2, el 29% de los que estaban ubicados en el Estadio 3, el 71% de los del Estadio 4 y el 100% de los que se hallaban en el Estadio 5, llegaron al Estadio 6, o han muerto. En base a los datos que han obtenido, concluyen que más del 90% de los pacientes se "agravaron" en un plazo de 3 años (165).

3.6. Manifestaciones Clínicas. Agentes Infecciosos y Neoplasias Malignas Asociados.

"La variación en las manifestaciones clínicas es debida a múltiples factores entre los que se encuentran aquellos determinados por las características genéticas, nutricionales e inmunológicas de los sujetos infectados; los asociados a los organismos que predominan en ciertas regiones y producen infecciones crónicas, como la tuberculosis, las parasitosis intestinales, el paludismo, etc.; y los que define el desarrollo en la capacidad diagnóstica de las entidades específicas".*

Como se mencionó en la evolución de la enfermedad, el individuo infectado puede permanecer asintomático durante un período muy variable que va de 4 meses a 10 años, con una mediana de 4.5 años (105), o bien, si existe seroconversión puede presentar un cuadro agudo de la enfermedad o pasar a un estado denominado Complejo Relacionado con el SIDA (CRC).

El cuadro agudo es semejante a la Mononucleosis Infecciosa, es de corta duración, manifestándose con fiebre, malestar, fatiga, alteraciones neurológicas como ataques y trastornos motores temporales, adenomegalia y en ocasiones erupción cutánea. Este cuadro se presenta entre las 2 semanas a 3 meses postinfección (73,110,140), una vez resuelto, los pacientes pueden cursar asintomáticos por algún tiempo o pasar a otra etapa de la enfermedad (25,134).

* SIDA: Consideraciones Clínicas en 105 Casos de SIDA en Adultos. Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 1 (9), 1987.

En los pacientes que se presenta el Complejo Relacionado con el SIDA, la sintomatología es inespecífica. Únicamente pueden desarrollar linfadenopatía generalizada, o bien, ésta puede encontrarse acompañada de hipertemia crónica, diarrea persistente, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga, inflamaciones persistentes, infecciones poco comunes como candidiasis oroesofágica, ulceraciones en las regiones perianal, vaginal y peribucal ocasionadas por Herpes Zoster (10,39,94,125,134, 140), la diarrea en ocasiones contiene moco o sangre, se presentan además: tos, expectoraciones, disnea, náuseas, vómito, dolor en epigastrio, astenia, hiporexia, diaforesis profusa, adinamia (94,148), cefalea (64). Estos síntomas se pueden presentar en forma intermitente o persistente y variar en gravedad, pero generalmente no provocan la muerte del paciente (125,134,140).

El tiempo que transcurre desde que se inicia este cuadro hasta que deriva en SIDA, es muy variable (17,117,121,134).

Algunas de las alteraciones neurológicas, infecciones oportunistas y neoplasias se pueden observar desde la etapa inicial de la infección, dentro de éstas se encuentra la acción del VIH que puede ocasionar desde ésta etapa, alteraciones neurológicas que van desde inflamación hasta demencia (8,39, 64,77,103); lo mismo ocurre con el sarcoma de Kaposi que consiste de lesiones cutáneas papulovesiculares, eritematovioláceas, de consistencia firme (94); meningoencefalitis aséptica que algunas veces aparece en el período de la seroconversión,

siendo más frecuente en el curso de la enfermedad, la cual se manifiesta con diversas alteraciones neurológicas (49).

En los pacientes con SIDA, las infecciones oportunistas son la causa principal de morbilidad y mortalidad; uno de los síndromes que con mayor frecuencia se presenta es el de fiebre intermitente de evolución aguda o prolongada que en ausencia de otros datos que indiquen una infección definida, la bacteremia o fungemia se considera en primera instancia para el diagnóstico por el potencial de tratamiento. Cuando existe ruptura cutánea como la que se observa en los casos de los consumidores de drogas por vía intravenosa o por el uso de catéteres vasculares, los Staphylococcus sp y las Pseudomonas sp, son los agentes más comunes. Cuando el Sarcoma de Kaposi está afectando el tracto gastrointestinal diferentes especies de Clostridium pueden penetrar al torrente sanguíneo. Pero, cuando el único factor predisponente asociado es la inmunodeficiencia celular, los organismos facultativos intracelulares, predominan en las infecciones, los más frecuentes que se han reportado son: Mycobacterium avium - intracellulare, Listeria monocytogenes, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans y diversas especies de Salmonella no-typhi. Los serotipos de Salmonella más comunmente aislados de la sangre son S. typhimurium y S. enteritidis**.

** CONASIDA: Salmonelosis en el paciente con SIDA.
 Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud,
 México. Boletín Mensual, Año 3, No. 3, 1989.

Manifestaciones Gastrointestinales:

El aparato gastrointestinal es de los principalmente afectados por infecciones y neoplasias. Las infecciones pueden ser generadas por diversos microorganismos entre ellos por microorganismos no oportunistas como Salmonella, Shigella, Entamoeba histolítica, Giardia lamblia, Herpes simple y por microorganismos oportunistas como Mycobacterium avium-intracelulare, Cryptosporidium, Isospora belli, Citomegalovirus (CMV) y Cándida albicans (112). Las manifestaciones clínicas pueden ser: vómito, náusea, diarrea que puede presentarse amarillenta pestilente con presencia de moco o sangre, pérdida de peso, dolor abdominal, hipertermia (94,148), espasmos y debilitamiento. La diarrea puede ser lo suficientemente grave como para causar deshidratación y muerte (9).

Entre las neoplasias más frecuentes se encuentra el sarcoma de Kaposi afectando estómago y duodeno principalmente, cuando afecta una zona extensa puede aparecer hemorragia (112).

El síndrome gastrointestinal que más comúnmente se observa en el SIDA es la diarrea, la cual puede presentarse desde el inicio o en el curso de la enfermedad, ocurriendo en más del 85% de los pacientes. Le siguen la disfagia y la odinofagia (112).

La candidiasis bucal es la presentación más común, produce lesiones en forma de placas blanquecinas por lo general indolores excepto si derivan en ulceraciones. La candidiasis esofá-

gica puede cursar con dolor y ocasionar disfagia (94,112,148).

En algunos pacientes se presenta mala absorción no relacionada con las infecciones (112).

Manifestaciones Cutáneas:

Las más comunes son las ulceraciones en las regiones genital, perianal y peribucal producidas por Herpes simple y las lesiones provocadas por Cándida albicans en las mucosas oral y en otras áreas como la genital y en las uñas. Los pacientes con desnutrición manifiestan cambios pelagroides, lengua lisa, hiperpigmentación de la piel, cambios de coloración del pelo, uñas quebradizas, etc. La dermatitis seborreica es frecuente. También se observan placas blanquecinas en los bordes laterales de la lengua llamadas Leucoplaquia pilosa y Folliculitis Eosinofílica que consiste en pápulas foliculares muy pruriginosas, localizadas en el tronco y las extremidades.

El sarcoma de Kaposi es la neoplasia más frecuentemente asociada al SIDA, se manifiesta con lesiones cutáneas maculopapulares o nodulares, de forma ovoide, de color rojo o violáceo, no dolorosas ni pruriginosas, comúnmente son múltiples, aparecen distribuidas en forma bilateral simétrica, se pueden presentar en cualquier zona del cuerpo, especialmente en el tronco y en la cabeza, se acompaña de inflamación de los ganglios linfáticos (22,31,51,129,148).

Manifestaciones por Infecciones Pulmonares:

La más común es por el protozoario Pneumocystis carinii, ocasionando neumonía que generalmente es mortal. Las manifestaciones son: fiebre, tos, disnea, fiebre arriba de 39°C (9, 112), insuficiencia respiratoria que finalmente puede conducir al paciente a paro respiratorio (9,94,148).

Entre otros agentes infecciosos que provocan daño en pulmón se encuentran: Histoplasma capsulatum (que también causa lesiones en otros tejidos como médula ósea e hígado), Legionella (134), Mycobacterium Tuberculosis (94), etc.

Manifestaciones Neurológicas:

Son debidas a la acción directa del VIH (39,49) y a infecciones oportunistas, de las cuales dos terceras partes son ocasionadas por Toxoplasma gondii y por Cryptococcus neoformans, el resto corresponden a diversos trastornos, entre ellos, encefalitis de diversos tipos, atrofas cerebrales y enfermedades como la de Guillain - Barré (64).

El VIH en Sistema Nervioso Central (SNC), se comporta como un "virus lento" ocasionando diversos síndromes neurológicos que varían en el grado de severidad desde síntomas psiquiátricos, pérdida de la memoria, hasta demencia (39) los cuales se han clasificado en:

- Encefalitis subaguda, que se manifiesta con demencia.
- Mielopatía, en donde se observan paraparesia progresiva,

ataxia, espasticidad e incontinencia.

- Neuropatía sensorial, que se manifiesta a través de neuropatía sensorial dolorosa afectando los núcleos dorsales.
- Neuropatía multifocal, observada también en los pacientes con ARC.
- Neuropatías desmielinizantes similares a las del síndrome de Guillain-Barré (8,39,64,77,103).

La toxoplasmosis en SNC ocasiona encefalitis que se manifiesta con cefalea intensa, fiebre, alteraciones del estado de conciencia, ataques, letargia y crisis convulsivas*** (9). Esta infección en la mayoría de los casos es mortal, observándose un tiempo de sobrevivencia de aproximadamente 4 meses según un estudio que realizó H.W. Haverkos***.

La meningitis Cryptocócica suele comenzar con fiebre baja y ligera cefalea, puede continuar con náuseas, vómitos y visión nublada, los pacientes se vuelven progresivamente letárgicos, generalmente sin medicación es mortal y aún con tratamiento alrededor del 25% de los pacientes mueren (115,134). Otro agente infeccioso que provoca encefalitis es el Citomegalovirus (64).

Las neoplasias malignas que involucran SNC son: Linfoma Primario, Linfomas Sistémicos y Sarcoma de Kaposi (49). Por otra parte, se ha observado una asociación entre la enfermedad de

***CONASIDA: Toxoplasmosis, Dir. Gral de Epidemiología, Sector Salud, México. Boletín Mensual, Año 3, No. 4, 1989.

Hodgkin y el SIDA, no obstante esta enfermedad no se encuentra incluida en la definición elaborada por el CDC (150).

Entre el 15 al 50% de los pacientes muestran alteraciones en Sistema Nervioso Periférico como polineuritis, polirradiculitis y polineuropatía (49).

Alrededor de una tercera parte de los enfermos presentan demencia, su sintomatología involucra: anomalías en las funciones cognitivas, motoras y del comportamiento; falta de interés por sus actividades; conducta semejante a la que se observa en el estado depresivo; posteriormente aparecen trastornos motores; más tarde mutismo total, demencia severa, hipoquinesia general e incontinencia. Algunos pacientes desarrollan estados de agitación con manía o cuadros similares al de Parkinson (49).

Manifestaciones en Niños:

Su curso no se conoce aún por completo pero se ha observado lo siguiente:

1. Si la transmisión se lleva a cabo en etapas muy tempranas del embarazo puede ocurrir aborto espontáneo (156).
2. Si el bebé llega a término de gestación puede presentar algunas alteraciones desde su nacimiento (156), o manifestar numerosas alteraciones clínicas y patológicas por la presencia de diversos agentes infecciosos (5,93).

3. El niño puede nacer aparentemente normal, pero alrededor de los siete o doce meses se desarrolla la enfermedad (156).

La sintomatología va a estar determinada por las infecciones que se encuentren presentes, las más frecuentes se localizan en vías respiratorias, en vías urinarias y en tejido óseo. Se observan infecciones generalizadas, retraso o ausencia en el desarrollo psicomotriz, falta de crecimiento cerebral, adenomegalia, hepatomegalia, diarrea, dificultad para aumentar de peso y muerte (64,93,112,156). Algunos síntomas y enfermedades son más comunes en los niños, entre éstos se han observado: inflamación crónica de la glándula parótida, infecciones bacterianas recurrentes, anomalías del SNC y pulmonía linfoide intersticial. En cambio, el sarcoma de Kaposi no es común (5,122,141).

El paciente con sintomatología evoluciona a un cuadro clínico cada vez más complejo en donde las infecciones oportunistas recurren y aparecen otras nuevas, su estado inmunológico se encuentra progresivamente más abatido, se observa mayor pérdida de peso y deterioro general, en determinado momento ya no responde al tratamiento finalizando con la muerte.

La muerte es causada principalmente por las infecciones y rara vez por el (o los) padecimiento (s) neoplásico (s) (10).

Infección por el VIH-2:

Este virus presenta marcadas diferencias de citopatogenicidad

tanto en cultivos celulares como en la infección in vivo con respecto al VIH-1.

Se ha observado que el VIH-2 produce alteraciones inmunológicas significativas concomitantes a la infección crónica, sin embargo no ha desencadenado manifestaciones clínicas como linfadenopatía que es característica de la infección por VIH-1. Se considera que se requiere un mayor número de investigaciones entre ambos virus que posiblemente permitan determinar las razones estructurales y/o funcionales de estas diferencias de patogenicidad y por otro lado se necesita un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes infectados para conocer la evolución y consecuencias finales (85).

A continuación se enlistan los agentes infecciosos que han sido aislados e identificados según las diversas notificaciones.

I. Por parásitos:

- Pneumocystis carinii (9,22,51,56,112,125).
- Toxoplasma gondii*** (148).
- Cryptosporidium Sp. (94,112).
- Isospora belli (112).
- Microsporidium (2).
- Giardia lamblia (39,112,148).
- Entamoeba histolytica (112,148).
- Proteus mirabilis (94).
- Estrongiloides*

II. Por Bacterias:

- Mycobacterium tuberculosis (8,39,130).
- Klebsiella pneumoniae (8,94).
- Shigella Sp* (112,148).
- Salmonella (112,134) S. typhimurium y S. enteritidis**.
- Brucella (148).
- Mycobacterium avium-intracellulare (112,148).
- Legionella (134).
- Nocardia Sp*.
- Campylobacter Sp. (148).
- Mycobacterium Sp. (1).
- Yersinia enterocolitica (148).
- Escherichia coli (en altas concentraciones) (39).
- Staphilococcus Sp**.
- Clostridium Sp**.
- Streptococcus pneumoniae (2).
- Streptococcus B (2).
- Haemophilus influenzae (2).
- Listeria monocytogenes **.
- Branhamella catarrhalis (2).
- Moraxiella burnetti (Fiebre Q)*

III. Por Virus:

- Citomegalovirus (8,39,112).
- Herpes Zoster (39,148).
- Herpes simple del tipo II (39,94,112).
- Adenovirus (39).

- Meovirus (39).
- Papovavirus (2).
- Virus Eipstein-Barr (39).
- Virus de la Hepatitis B (39).
- Poxvirus (Molusco Contagioso)*

IV. Por Hongos:

- Cándida albicans (1,39,94,112).
- Histoplasma capsulatum** (1).
- Cryptococcus neoformans (1,2,94,159).
- Pseudomonas Sp**., S. putida (39).
- Aspergillus (1).
- Coccidioidiomycosis***.

Otras:

- Chlamydia trachomatis (94).

Neoplasias:

- Sarcoma de Kaposi (22,31,51,129,148).
- Linfoma de Burkitt (31,129,148).
- Linfoma No-Hodgkins del Sistema Nervioso Central
(31,129,148).
- Linfoma Immunoblástico (148).
- Linfoma Histiocítico difuso (148).

- Linfoma Linfoblástico (148).
- Enfermedad de Hodgkin (148).

Raramente se asocian sarcoma y linfoma en esta enfermedad (148).

3.7. Anatomía Patológica:

Las alteraciones macro y microscópicamente observadas en los pacientes con SIDA son diversas y van a depender de las infecciones y neoplasias malignas que se encuentren presentes y del grado de evolución de las mismas.

3.7.1. Cambios Macroscópicos.

A continuación se citan algunas de las alteraciones macroscópicas que han sido notificadas:

Los cambios cutáneos provocados por el sarcoma de Kaposi consisten en lesiones papulovesiculares, eritematovioláceas, de consistencia firme, de 0.3 a 0.8 cms. de diámetro (8,94).

En los casos de infección por Herpes Zoster generalmente se observan ulceraciones en las regiones peribucal, perianal y vaginal (10,39,94,125,134,140), se llegan a observar también fisuras ulceradas con presencia de secreción serohematopurulenta en el surco interglúteo y en la fisura rectal (94).

La presencia de placas blanquecinas que llegan a derivar en ulceraciones localizadas en las mucosas oral y esofágica son

características de la infección por Cándida albicans (94,112, 134,148), muchas de las veces llegan a extenderse a otras zonas como la genital, las uñas (112), el tracto gastrointestinal y los pulmones (94).

Es frecuente observar numerosas ulceraciones en estómago, íleon y colon, producidas por diversos microorganismos (112).

Los pulmones se pueden observar neumónicos (94), con aspecto hemorrágico, aumentados de tamaño en los casos de invasión por sarcoma de Kaposi, infecciones por Pneumocystis carinii, CMV (64), Cándida albicans y/o por numerosos agentes bacterianos (94).

Los pacientes que presentan daño en SNC, el cerebro puede encontrarse con atrofia y calcificación en ciertas zonas al igual que los ganglios de la base (64)

Dentro de las alteraciones más características en el SIDA se encuentra la linfadenopatía persistente generalizada que se ha definido como la inflamación de los ganglios linfáticos con un tamaño mayor a un cm. en dos o más zonas extratinguales, por un período de más de tres meses (25).

3.7.2. Cambios Microscópicos.

Las alteraciones en los ganglios linfáticos se han dividido en cuatro patrones histológicos. El primero y que se observa más frecuentemente en los pacientes con sintomatología leve pero con alteraciones en la inmunidad celular, se caracteriza

por folículos abundantes, grandes centros germinales que presentan destrucción celular y numerosas mitosis, se observan inmunoblastos, abundantes vasos sanguíneos paracorticales, células epiteloides y escasas células plasmáticas. El segundo patrón es el de hiperplasia paracortical con folículos hipoplásicos hialinizados carentes de reacción. El tercer patrón es una combinación de hiperplasia folicular zonal con expansión paracortical y con algunos folículos hipoplásicos y en el cuarto patrón, que comprende el desarrollo del SIDA, los ganglios linfáticos se encuentran muy alterados y pueden estar sustituidos por tejido neoplásico que corresponde a Linfoma Tipo B, a Sarcoma de Kaposi, a Linfoma de Burkitt, o a Sarcoma Inmunoblástico Tipo IgM-K. En ocasiones las dos últimas neoplasias mencionadas pueden encontrarse invadiendo SNC.

En pacientes con Linfadenopatía crónica, que se encuentran tanto en la etapa de Pre-SIDA, como en la de SIDA, se observa un cuerpo intracitoplasmático, generalmente, en los linfocitos B, en forma de "roseta vesicular".

Histológicamente, la linfadenopatía persistente se observa como una hiperplasia linforreticular atípica (1), que posteriormente deriva en una marcada atrofia de las áreas timodependientes (10).

En la etapa final de la enfermedad, se presenta atrofia y displasia del Timo, con ausencia de corpúsculos de Hassal (10).

Es frecuente encontrar infección por CMV en glándulas suprarrenales (10), pero también ésta se localiza en otros órganos

como pulmones, cerebro, hipofisis, paratiroides, ganglios linfáticos, próstata, testículos y en tracto gastrointestinal, observándose la presencia de cuerpos de inclusión (10).

El sarcoma de Kaposi además de desarrollarse en tejido cutáneo puede invadir diversos órganos (10) entre ellos estómago y duodeno en donde frecuentemente afecta la submucosa llegando a ocasionar hemorragias (112).

En los casos en donde se observa daño en SNC, aparecen varias anomalías, en particular, las células gigantes multinucleadas (64,68,134,165), alteraciones en las fibras nerviosas y degeneración de las zonas motrices de la médula espinal, sin embargo, en algunos pacientes que fallecieron en estado de demencia profunda no se ha observado ningún tipo de alteración (64).

Las alteraciones cerebrovasculares que se han observado son infartos y hemorragias (49).

Cuando existen alteraciones en SNP se observan cambios inflamatorios y desmielinización (49).

En los casos de Demencia asociada al SIDA, Meningitis Aséptica e infección asintomática del SNC, se ha aislado el VIH del líquido cefalorraquídeo.

Cuando se presenta Meningitis Aséptica se observa plasmocitosis mononuclear (49).

3.8. Evidencia de Laboratorio.

A partir del momento en el que se detecta serológicamente la infección e incluso cuando los pacientes cursan asintomáticos se logra detectar que los linfocitos T4 pueden encontrarse cerca del nivel normal, es decir, 800 células/ml de sangre. A medida que el virus continúa replicándose, el recuento y funcionamiento de éstas y otras células sanguíneas van a observarse alterados en forma progresiva e irreversible (134).

En la etapa inicial de la enfermedad los niveles de inmunoglobulinas totales pueden aparecer aumentados, principalmente los de IgG e IgA (148), o bien, mantenerse normales o con disminución de los niveles de IgA (10).

Se ha encontrado que tanto en los individuos que permanecen asintomáticos como en aquellos que desarrollan la enfermedad se presenta una elevación de la hormona Timosina alfa 1 (hormona mediadora de la diferenciación terminal de las células T cooperadoras y estimuladoras de la secreción de linfocinas) (10).

Posteriormente se presenta disminución en la respuesta de hipersensibilidad retardada que consiste en la inoculación de determinadas proteínas específicas por vía subcutánea (134), entre estas pruebas de sensibilidad cutánea se encuentran la de Candidina y la de Histoplasmina (10,39).

Los pacientes presentan leucopenia, linfopenia, anemia (8,39, 94), trombocitopenia (39), inversión del cociente de linfoci-

tos T cooperadores / linfocitos T supresores (10,39,134), el recuento de linfocitos aparece por debajo de 200/ml. (134), se observa anergia a las pruebas de sensibilidad cutánea (10, 39,134), disminución y posteriormente ausencia de la reacción proliferativa de los linfocitos en cultivo a mitógenos usuales y a los antígenos solubles (10,39). En la etapa final el recuento de linfocitos T4 se encuentra en, o por debajo de 100/ml. (134) y la respuesta inmunológica humoral se encuentra alterada (94).

En más del 90 % de los pacientes que se encuentran en la etapa de Pre-SIDA se han encontrado altos títulos de anticuerpos contra CMV, Herpes y Toxoplasma y al cociente de linfocitos T cooperadores / linfocitos T supresores está invertido (10).



Howler, 2. 1905

3.9. EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LOS PRIMATES NO HUMANOS.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los Primates no Humanos, el cual se abrevia con las siglas SAIDS (Simian Acquired Immuno Deficiency Syndrome), ha sido diagnosticado en varias especies del género Macaca alojados en 4 Centros de Investigación en Primates, en los E.U.A. (35,98,113,147,151).

La investigación de este síndrome ha sido considerada de gran importancia por los patólogos veterinarios encargados de los diferentes centros y por otros investigadores dadas las implicaciones que por sí mismo conlleva, amenazando la supervivencia de las especies susceptibles cautivas y posiblemente de las que se encuentran en libertad, algunas de ellas ya en peligro de extinción (35,82), pero sobre todo ha creado gran interés en diversos grupos involucrados en la investigación sobre el SIDA que afecta a la especie humana debido a que se han encontrado entre estos dos síndromes grandes similitudes dentro de las cuales se hayan: el posible origen geográfico, las características entre sus agentes etiológicos, las manifestaciones clínico-patológicas y la patogénesis (4,7,42,70,74,81,82,83,84,86,99,111), lo que ha generado entre otros factores, que se consideren a los simios como un importante modelo experimental para conocer más acerca de los procesos inmunes, los mecanismos de transmisión, la interacción virus-huésped, la acción de alternativas terapéuticas y posiblemente el desarrollo de una vacuna para prevenir el SIDA (89,97,102,104,111)*

* Desrosiers, R.: "Una Vacuna Experimental Evitó que 2 Monos Fueran Infectados de SIDA". Excelsior, 14 de Agosto, pag. 5, 1989.

3.9.1. ANTECEDENTES

3.9.1.1. Primeras Epizootias Notificadas.

Según los estudios epidemiológicos, los resultados de necropsias y los análisis retrospectivos realizados en los diferentes Centros de Investigación donde se ha manifestado el SAIDS, los indicios que hasta el momento se tienen más antiguos de la infección corresponden a la primera epizootia ocurrida durante 1969 a 1977 en el Centro de Investigación en Primates de

California (California Primate Research Center (CPRC)), en una colonia de 42 Monos rhesus (Macaca mulatta) y 3 Macacos de cola corta (Macaca artooides), que presentaron entre varias alteraciones, la más sobresaliente una neoplasia llamada Linfoma Maligno (151); en 1976, en el Centro Regional de Investigación en Primates de Washington (Washington Regional Primate Research Center (WRPRC)), se observó por primera vez una neoplasia denominada Fibromatosis Retroperitoneal en 50 Macacos Cola de Cerdo (Macaca nemestrina), ésta a formado parte del complejo de neoplasias, infecciones oportunistas y alteraciones neurológicas del SIDA (154); en el mismo año se presentaron simultáneamente la segunda y la tercera epizootias en el CPRC, en 54 M. artooides y 42 M. mulatta (171); posteriormente, en 1978, en el Centro Regional de Investigación en Primates de Oregon (Oregon Regional Primate Research Center (ORPRC)), se manifestaron una serie de infecciones no comunes y Fibromatosis Retroperitoneal, en su colonia de Macacos Negros de la Céllebras (Macaca nigra) y en otra de M. mulatta durante un período de 6 años (16,113); en el Centro Regional de Investigación en Primates de Nueva Inglaterra (New England Regional Primate Research Center (NERPRC)), observaron en 1979 un incremento en la mortalidad, la cual se encontró relacionada con inmunosupresión, principalmente en la colonia de Macacos de Formosa o de las Rocas de Taiwan (Macaca cyclopis) y en menor proporción en los M. mulatta y en los Macacos Comedores de Cangrejos (Macaca fascicularis), exacerbandose el problema durante 1980 y 1981 (98). Posteriormente se presentaron otras

dos epizootias en el CPRC, los 5 brotes ocurrieron en un período de 14 años (70,71,89); en el WRPRC, entre 1982 y 1984, se advirtió por primera vez la presencia de Fibromatosis Subcutánea manifestándose 2 epizootias más, una en 1980 en M. fascicularis y en Macacos Japoneses (Macaca fuscata) y la otra en 1983 en M. mulatta (99,114,154); con respecto al seguimiento de la primera epizootia observada en el Centro de Oregon, las infecciones tendieron a la cronicidad y para 1983, es decir, después de 5 años, el 51.9% de los animales infectados habían fallecido (67 de 129 macacos) (113).

3.9.1.2. Descubrimiento de los Virus del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida de los Primates no Humanos.

En 1985, M. Essex, N.L. Letvin, P. Kanki y colaboradores, aislaron el agente causal del SAIDS de los macacos cautivos en el NERPRC, un retrovirus Tipo C que denominaron Virus Linfotrópico a Células T Tipo III Simio, que afecta al género Macaca el cual se abrevia con las siglas STLV-III_{MAC} (por Simian T-Lymphotropic Virus Type III), actualmente conocido como Virus de Inmunodeficiencia Simio que afecta al género Macaca, abreviándose con las siglas SIV_{MAC} (por Simian Immunodeficiency Virus) (35).

Un virus diferente al SIV_{MAC} ha sido identificado como el agente etiológico del SAIDS que ocurre en las colonias de macacos del CPRC (114), del ORPRC (113) y del WRPRC (147). el cual ha sido reconocido como un retrovirus Tipo D, denominán-

dolo Virus Asociado al SAIDS (SAIDS Related Virus), abreviándose con las siglas SRV.

En 1984 P.A. Marx, D.H. Maul, entre otros investigadores, notificaron el aislamiento del SRV en el CPRC, que de acuerdo a los estudios serológicos y de estructura molecular llevados a cabo, encontraron que es un serotipo distinto del aislado en el ORPRC, denominándolo SRV-1 o SRV/California (114); en ese mismo año, K. Stronberg, R.E. Benveniste y colaboradores, publicaron el aislamiento de otra variante del retrovirus tipo D en el WRPRC, la cual fue denominada SRV/Washington (147), este virus parcialmente caracterizado, se ha observado que inmunológicamente está más relacionado con el serotipo aislado en el ORPRC que con el encontrado en el CPRC (16), por lo que algunos autores lo han denominado SRV-2 (89), en 1985 fue publicado por P.A. Marx, M.L. Bryant y colaboradores, el aislamiento del retrovirus causante del SAIDS en el ORPRC, el cual fue clasificado como SRV-2 (113), de este hasta el momento se han encontrado dos cepas: la SRV-2C (aislada de los macacos de las Célebres) y la SRV-2R (aislada de los monos rhesus) (16).

Por otra parte, en el NERPRC además del SIV_{MAC} fue aislado un retrovirus tipo D de los macacos con SAIDS, sin embargo, para los investigadores de este centro no ha sido considerado este virus como agente etiológico del SAIDS (35) ya que los resultados de la infección experimental con este agente consistieron solamente del desarrollo de linfadenopatía en las regiones inguinal y axilar (3,16,35,97), sin embargo, algunos

investigadores, entre ellos P.A. Marx, M.L. Bryant y K.G. Osborn, consideran que estos resultados no pueden ser concluyentes debido a que observan ciertas diferencias entre los estudios realizados al respecto en el CPRC y los efectuados en el NERPRC, dentro de éstas se encuentran: la edad de los animales inoculados, la forma de inoculación, las especies de macacos utilizados, la fuente de retrovirus Tipo D, las especies originales y los tipos de células usadas para el cultivo viral (113).

Para otros investigadores este retrovirus aislado en el NERPRC ha sido considerado un serotipo SRV-1 (89) que muestra una gran semejanza con el SRV/California (86).

Por lo anteriormente señalado, el SAIDS ha sido atribuido al menos a 2 retrovirus diferentes entre sí: el SIV_{MAC}, un Lenti virus que está muy relacionado con el VIH (42) y el Retrovirus Tipo D, un Oncornavirus que no muestra semejanza con el SIV_{MAC} ni con el VIH (16,36,111,113).

3.9.1.3. Nombre Oficial del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los Primates no Humanos.

Fue denominado Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Simio (SAIDS), de acuerdo al conjunto de manifestaciones clínico-patológicas observadas, dentro de las cuales, la más sobresaliente es el estado de inmunodeficiencia adquirida (117) y debido a encontrarse muy semejante al SIDA que afecta a la especie humana (152).

3.9.2. Definición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los Primates no Humanos.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los Primates no Humanos es de origen viral, infeccioso, contagioso, que ocurre naturalmente en algunas especies del género *Macaca*. Es de curso progresivo, generalmente mortal, que se caracteriza por la presencia de un estado de inmunodepresión severo que trae como consecuencias el desarrollo de diversas infecciones oportunistas de etiología bacteriana, viral, micótica y/o parasitaria (35,70,71,89,97,99,100,111,113,127,154) y neoplasias malignas (16,35,70,71,99,113,127). En algunas ocasiones también se observan alteraciones en el Sistema Nervioso Central (16,70,97,113).

Se considera que es un caso de SAIDS, si el animal además de presentar linfadenopatía generalizada, muestra cuatro de los siguientes hallazgos clínico-patológicos:

- a) Esplenomegalia
- b) Pérdida de peso mayor al 10%
- c) Anemia (volumen celular sedimentado mayor al 30%)
- d) Hiperplasia de la médula ósea
- e) Depresión linfoide
- f) Diarrea persistente sin respuesta al tratamiento
- g) Infecciones crónicas en piel y mucosas sin respuesta al tratamiento
- h) Infecciones oportunistas
- i) Neoplasias malignas (95)

Otros autores elaboraron una lista para el diagnóstico del SAIDS que amplía la anteriormente mencionada. Manifiestan que para que se considere un caso de SAIDS, además de la presencia de linfadenopatía persistente generalizada, ésta debe estar acompañada de cuando menos:

1. Esplengomegalia
2. Neutropenia (menos de 1700 células/ml.)
3. Linfopenia (menos de 1600 células/ml.)
4. Células anormales en sangre periférica
5. Anemia (VCP menor al 30%)
6. Hiperplasia de la médula ósea
7. Lesiones características en ganglios linfáticos
8. Pérdida de peso mayor al 10%
9. Fiebre persistente
10. Diarrea persistente refractaria al tratamiento
11. Infecciones crónicas que no responden al tratamiento
12. Infecciones oportunistas como las producidas por Citomegalovirus, Mycobacterium avium-intracellulare, Criptosporidium, etc.
13. Gingivitis negrosante severa (Noma)
14. Neoplasias como fibrosarcomas, Fibromatosis Retroperitoneal, sarcoma parecido al de Kaposi (127)

3.9.3. EPIZOOTIOLOGIA

3.9.3.1. Hipótesis Acerca del Origen Geográfico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en los Primates no Humanos.

El origen geográfico del SAIDS aún se desconoce. Debido a que se han encontrado dos agentes virales diferentes como responsables de este síndrome su esclarecimiento se ha vuelto aún más complejo.

Se ha sugerido que el C. aethiops que habita todo el sur del Sahara Africano pudo haber transmitido un virus semejante al SIV_{MAC}, el SIV_{AGM}, a los macacos (75,82), pero también se ha considerado que otros virus muy relacionados, aislados de varias especies de primates no humanos que habitan en diversas regiones de Africa y Asia pueden estar relacionados a un proceso evolutivo genético que originó al Virus de Inmunodeficiencia Simio (7,29,30,42,50,57,81,82,83,84,85,87,88,175).

Con respecto a los Retrovirus Tipo D, se ha considerado que especies de monos como el Langur que habita el sureste asiático, considerado en la India como un mono sagrado o los Gibones que habitan en Indochina, Thailandia, la península Malaya y Sumatra (114), pueden ser reservorios de virus que a través de infecciones transespecie con otras especies de mamíferos que cohabitan en las mismas áreas geográficas originaron a estos virus asociados al SAIDS (147,152).

3.9.3.2. Hipótesis Acerca del Origen del SIV_{MAC} y de los Retrovirus Tipo D.

Posteriormente al aislamiento y la caracterización del SIV_{MAC} (35,86,88), se realizaron numerosos análisis serológicos en diferentes especies de primates no humanos en la búsqueda de reservorios naturales y de virus semejantes. Estos estudios revelaron que miles de Monos Verdes Africanos (Cercopithecus aethiops en libertad, procedentes de diversas regiones de África Suoahariana y de otras poblaciones, así como los mantenidos en cautiverio en distintos Centros de Investigación en todo el mundo, están infectados con el virus SIV_{AGM} (42,82,87, 88,175), no obstante que todos los animales se encontraron aparentemente sanos, este virus para algunos investigadores ha resultado idéntico al SIV_{MAC} (74,88) mientras que para otros presenta ciertas diferencias reconociendo sin embargo que están estrechamente relacionados (37). Por otra parte, la infección espontánea así como la inoculación experimental del SIV_{AGM} en macacos ha producido un síndrome similar al SAIDS (50). Por lo que varios investigadores, entre ellos, P. J. Kanki, J. Alroy y M. Essex, han sugerido que el C. aethiops puede ser reservorio natural del virus, el cual lo transmitió a los macacos al quedar en contacto con ellos en cautividad en el NERPRC donde el SIV_{AGM} se volvió patógeno, o bien, los macacos son susceptibles (82).

En 1977 se publicó el aislamiento de un retrovirus tipo C de Gibones (Hylobates Sp), tanto leucémicos como sanos, algu-

nos de ellos con viremia crónica pero sin manifestaciones clínicas. Este cirus se ha encontrado idéntico al aislado anteriormente del Mono Lanudo, se ha observado que es oncogénico para Marmotas (87) y para otros primates no humanos, se cree que se originó por infección transespecie de estos simios y varias especies de roedores del sureste asiático tales como el Mus caroli o el Mus servico que poseen virus endógenos (147).

Por otro lado, se encontró que el SIV_{AGM} aislado de Monos Verdes Africanos procedentes de Kenia, ha presentado un 90% de identidad con el virus aislado de Tokio de un Mono Verde diferente también originario de Kenia (37). Así mismo, independientes aislamientos de retrovirus en la especie humana como el HTLV-IV y el VIH-2 en Africa Occidental se han encontrado serológicamente y estructuralmente relacionados con el SIV_{AGM} (3,7,37,50,74,86,97,140), lo que ha hecho suponer a investigadores como R.C. Gallo, M. Essex, P.J. Kanki, L. Montagnier, F. Barin, entre otros, que "existe una familia completa de virus emparentados entre sí, cuyo antepasado puede ser un STLV...." (42,85). Sin embargo, debido a que el Mono Verde habita todo el sur del Sahara de Africa, es necesario de acuerdo a las conclusiones a las que han llegado algunos investigadores, llegar a conocer si la estructura genética del SIV varía de acuerdo al lugar geográfico o a las subespecies, así como identificar si existen otros virus en las especies en libertad y su interrelación genética (37), esta información puede contribuir a elucidar su filogenia (67).

Origen de los Retrovirus Tipo D asociados al SAIDS.

Los monos del viejo mundo de Africa, Europa y Asia, se dividen en dos familias: La Cercopithecidae y la Colobidae. La primera incluye a los Babones, a los Macacos, a los Monos Verdaderos Africanos, a los Monos Patas y a otras especies relacionadas pertenecientes a 8 géneros. A la Familia Colobidae pertenece el Colobus de Africa y 5 géneros del sureste asiático que incluye al Presbytis mono Langur (14,21,147).

No obstante que la evidencia aún es incompleta, el grado de polimorfismo genético que se ha observado entre los retrovirus relacionados con los retrovirus tipo D asociados al SAIDS, sugiere que existió un ancestro común que posteriormente fue alterado por transmisión secuencial de interespecies entre los macacos. El estrecho contacto que mantienen en las instalaciones de los Centros de Investigación de los E.U.A. podría explicar la presencia de Retrovirus Tipo D altamente relacionados entre sí (16,147).

Algunos investigadores sugieren que el progenitor de estos Retrovirus Tipo D puede ser el virus endógeno del Mono Langur. Otra posibilidad que han considerado es que las secuencias endógenas del Virus Mason-Pfizer (MPMV), presentes en el ADN del Macaca mulatta fueron perpetuadas en las nuevas cepas de virus a pesar de la falta de un provirus intacto MPMV en las secuencias de genes del M. mulatta correspondientes a cada uno de los genes virales que son endógenos en el genoma de esta especie (Barker, et al. 1985; Dhrohan, et al 1977), lo

cual no podría esperarse si la recombinación de ciertos de es tos genes virales (provirus defectuosos) con retrovirus exóge nos dieran lugar a nuevos retrovirus Tipo D.

De los casos analizados de Fibromatosis Retroperitoneal (FR) en los M. nigra se encontró un retrovirus con genoma aparentemente completo y otro con una copia del genoma (defectuoso), por consiguiente, se ha sugerido que un virus defectuoso puede ser actualmente el responsable de la FR y que el Retrovi-- rus Tipo D asociado al SAIDS esté actuando como ayudador en forma similar a la observada en los modelos de los Virus del Sarcoma Aviar, Murino y Felino (16).

Con respecto al Retrovirus Tipo D/WRPRC, en base a los estudios de hibridación del ADN celular realizados a partir de va rias especies de primates no humanos, se encontró que el ma-- yor grado de homología de este virus fue con las especies per tenecientes a la Familia Colobidae, en particular con el ADN del Presbytis en un 51% y de 33 a 38% con los monos que pertenecen a la Familia Cercoptithecidae, incluyendo a varias es pacies del género Macaca.

Por otro lado, se ha detectado que una porción del genoma del MPMV está presente en todos los monos del Viejo Mundo, parti cularmente en los que pertenecen a la Familia Colobidae.

El alto grado de hibridación del ADN viral del Retrovirus Ti po D/WRPRC con el del Langur, al igual que el MPMV, apoya la hipótesis anteriormente mencionada, que estos virus pudieron haber surgido de un virus endógeno del mono Langur.

La divergencia entre las secuencias del MPMV y del Retrovirus Tipo D/WRPRC puede reflejar la rápida evolución de virus infecciosos relacionados con las secuencias de los genes virales endógenos transmitidos genéticamente.

Parece ser que el MPMV, el Retrovirus Tipo D/WRPRC y el Retrovirus Tipo C aislado del Gibon, se pueden haber adquirido por infecciones de los virus endógenos de otras especies de mamíferos que cohabitan en las misma área geográfica, por lo que el sureste asiático, lugar donde residen tanto los macacos como los Langures, puede ser un reservorio para los virus tipo D asociados al SAIDS (147).

La propuesta acerca de que los retrovirus provienen de elementos celulares genéticos "maleables" se basa en la relación que tienen en sus secuencias con las presentes en el genoma celular, considerándose también posible que las secuencias celulares que son similares a las secuencias virales, se hayan derivado de los retrovirus, estos dos procesos podrían haber sido contemporáneos.

Las comparaciones de las secuencias entre el MPMV, el SRV-1 y el SRV-2 sugieren que los retrovirus Tipo D de los monos se originaron por recombinación entre progenitores del Tipo A o del Tipo B y un elemento del Tipo C (147).

Además, las interacciones entre retrovirus, estructuras diversas, hospedadores, grado de patogenicidad y elementos celulares, pueden conducir a la aparición de nuevos retrovirus con propiedades biológicas y patogénicas únicas (152).

3.9.3.3. Especies Afectadas.

El SAIDS ha sido identificado en siete especies del genero Macaca.

Se ha observado en los Centros de Investigación que han declarado la presencia del SAIDS que esta enfermedad ha afectado únicamente a ciertas especies de la población total, como ejemplo, en el NERPRC que mantiene 1200 primates no humanos de 14 especies diferentes, sólo en 3 de ellas se ha presentado la infección (90), en forma similar ha ocurrido en el CPRC (89). Por otra parte, mientras que en el NERPRC la población de M. arctoides permanece sana (89) en el CPRC manifiesta la enfermedad (71,89,99).

En el siguiente cuadro se mencionan las especies afectadas:

ESPECIES NOMBRE CIENTIFICO	ESPECIE NOMBRE COMUN	PROCEDENCIA DE LOS MACACOS	LOCALIDAD: CENTRO DE INVESTIGACION EN PRIMATES
<u>Macaca mulatta</u>	Mono rhesus	India	CPRC (99) NERPRC (35,99) ORPRC (16,57) WRPRC (35)
<u>Macaca nemestrina</u>	Macaco cola de Cerdo	Indonesia	WRPRC (35)
<u>Macaca nigra</u>	Mono negro de Célebes	Indonesia	ORPRC (16,57)
<u>Macaca cyclopis</u>	Macaco de las Rocas de Taiwan, Macaco de Formosa	Taiwan	NERPRC (16,36,99)
<u>Macaca arcuoides</u>	Macaco de cola corta	Malasia	CPRC (71,99)
<u>Macaca fuscata</u>	Macaco Japonés	Japón	WRPRC (35)
<u>Macaca fascicularis</u>	Macaco comedor de cangrejos, Macaco cynomolgus	*	NERPRC (99)

3.9.3.3.1. Infección Natural

Los casos declarados han ocurrido a través de infección natural y espontánea (35,57,82,99,114).

3.9.3.3.2. Inoculación.

Experimentalmente se ha logrado reproducir la enfermedad a través de la inoculación de tejidos homogeneizados, sangre, plasma, orina, saliva o productos de cultivos celulares infectados (96,97,104,111,114) con el SIV_{MAC} (27,35,97), con el serotipo SRV-1/California (89,96,104,114), con el serotipo SRV-2 (113) y con el SRV/Washington (11). No obstante, el SIDA reproducido experimentalmente ha mostrado marcadas diferencias en cuanto a sus manifestaciones clínicas, patológicas, desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias de acuerdo a los virus y serotipos virales inoculados. La infección por el SRV-2 produjo linfadenopatía persistente, anemia, septicemia, artritis estreptocócica y viremia, muriendo uno de los animales, pero no se observaron infecciones oportunistas y depleción linfocítica extensiva características de SIDA (113). Por otro lado, la inoculación del SRV-1 aislado de los macacos en el NERPRC no indujo ningún hallazgo sugestivo de la enfermedad (3,16,35,97) por lo que los investigadores de este Centro consideraron que el SRV-1 no está relacionado con el SIDA (35,97). Sin embargo, otros sugieren que estos resultados no pueden ser concluyentes debido a que han apreciado varias diferencias entre los estudios realizados por Nueva In-

glaterra y los del CPRC, éstas incluyen: la edad de los animales utilizados, la forma de inoculación, las fuentes del Retrovirus tipo D, las especies de macacos usados, las especies originales y los tipos de células utilizadas para el cultivo del virus (113). Además, en los primeros estudios que realizaron en el NERPRC en donde inocularon a animales sanos, con tejidos homogeneizados, la sangre y el suero de linfomas pertenecientes a los casos ocurridos por infección natural según este informe los resultados consistieron en una mortalidad del 100% (89).

Acercas de la Fibromatosis Retroperitoneal, ésta se ha logrado desarrollar experimentalmente a través de la inoculación del serotipo SRV/WRPRC (16).

El SIV_{MAC} ha sido inoculado a Monos rhesus provocando una infección persistente en todos los animales, muchos presentaron un síndrome debilitante, pérdida de peso, diarrea persistente, disminución en el número de linfocitos T4 de sangre periférica, la relación de linfocitos T4 / linfocitos T8 se invirtió mostrando una predominancia de células T8 en sangre periférica hasta la muerte de estos animales. De las diversas infecciones oportunistas que desarrollaron fueron aislados numerosos agentes infecciosos, entre ellos: Citomegalovirus, Adenovirus, Cryptosporidium, Pneumocystis carinii y Mycobacterium avium-intracellulare. Se presentó también una encefalitis granulomatosa característica. La signología, la evidencia de laboratorio y los hallazgos a la necropsia e histopatológicos

han mostrado ser muy semejantes a los observados en el SIDA. Algunos animales inoculados no obstante que se mantuvieron asintomáticos, presentaron linfadenopatía crónica (36,126).

3.9.3.4. Distribución Geográfica:

3.9.3.4.1. En el Mundo:

El SAIDS ha sido identificado únicamente en los macacos de 4 Centros de Investigación en Primates, de los E.U.A.: En el NERPRC localizado en Massachusetts (98); En el WRPRC que pertenece a la Universidad de Washington, en Washington (154); En el CPRC, Centro de Investigación de la Universidad de California, Davis, California (70) y en el ORPRC, Beaverton, Oregon (113).

3.9.3.4.2. En México.

En nuestro país no se ha presentado la enfermedad*.

3.9.3.5. Prevalencia.

Debido a las condiciones de confinamiento semejantes en los 4 Centros de Investigación en Primates, en donde los animales son mantenidos por grupos dentro de las jaulas y al mecanismo de contagio que ha mostrado ser muy eficiente a través del contacto estrecho entre los macacos, el SAIDS se ha manifestado en forma de epizootias (71,89,96,99).

* Ruiz, F. Comunicación Personal.

A continuación se mencionan las epizootias diagnosticadas, las especies animales afectadas y el número de casos declarados por cada uno de los Centros de Investigación.

En el NERPRC se observó un incremento en la mortalidad debido al SAIDS desde 1979, afectando a 2 especies: M. mulatta y M. cyclopis, notificando 5 casos (98,99) y una segunda epizootia ocurrida durante 1980 a 1981 afectando a 16 M. cyclopis y 2 M. mulatta sumando un total de 18 casos (99). Actualmente la enfermedad continúa presente afectando a un número variable de macacos (35,42,82).

El WRPRC ha declarado más de 50 casos de SAIDS (99). Desde 1976 se observó evidencia de la enfermedad diagnosticándose Fibromatosis Retroperitoneal; en 1980 se detectó esta neoplasia en los M. fascicularis y en M. fuscata; desde enero de 1982 a julio de 1984 se advirtió por primera vez Fibromatosis Subcutánea y en 1983 se volvió a advertir (99,114,154).

En el ORPRC el SAIDS fue observado por primera vez en 1978 en su colonia de M. nigra, para 1983, 67 de 129 animales con manifestaciones clínicas habían muerto (113).

El CPRC ha referido 5 epizootias separadas ocurridas en un período de 14 años (89), 4 de los cuales se mencionan en el siguiente cuadro.

3.9.3.6. Incidencia.

La incidencia del SAIDS en cuanto a las especies susceptibles de macacos es variable en cada uno de los Centros de Investigación: En el NERPRC la enfermedad se ha presentado en M. mulatta, M. fascicularis y M. cyclopis observándose un mayor número de afectados en M. cyclopis (16,35,36,99); en el CPRC el síndrome se ha observado en los M. arctoides y en los M. mulatta detectándose una mayor incidencia en los M. mulatta (71,99); con respecto al ORPRC, se ha diagnosticado en M. mulatta, pero el mayor número de casos corresponden a M. nigra (16,113); por otra parte, en el WRPRC el SAIDS se ha observado en los M. mulatta, los M. nemestrina y los M. fuscata, pero el mayor número de afectados ha correspondido a los M. nemestrina (35).

Cabe mencionar que el CPRC no tiene dentro de su colonia M. cyclopis, pero el NERPRC mantiene una pequeña colonia de M. arctoides que no ha resultado afectada (89).

Con respecto a la edad de los animales, se ha observado una mayor incidencia entre los macacos que tienen entre 6 meses y 2.5 años (118), otros autores mencionan en una forma más general que la mayor incidencia corresponde a los animales menores de 4 años de edad (71,99). Por otro lado, el SAIDS parece ser raro en macacos menores de 6 meses de edad, la razón aún no está esclarecida, se cree que los anticuerpos maternos pueden influir protegiendo a los recién nacidos (118).

Otros parámetros como el sexo, la genealogía y el origen de

EPIZOOTIA	PERIODO	ESPECIES AFECTADAS	TOTAL DE CASOS NOTIFICADOS
1a.	De febrero de 1969 a diciembre de 1975	42 <u>M. mulatta</u> 3 <u>M. arctoides</u>	45 (151)
2a.	De 1976 a 1978	<u>M. arctoides</u>	54 (70)
3a. ocurrida simultáneamente con la 2a.	De 1976 a 1981 (en 1981 el grupo se dispersó)	<u>M. mulatta</u>	42 (70)
4a.	De agosto de 1981 a enero de 1983	<u>M. mulatta</u>	64 (70,127)
De la 5a. epizootia no se obtuvo el dato			

Los animales no ha mostrado tener influencia en la incidencia de la enfermedad (71,99,114).

3.9.3.7. Mortalidad.

La mortalidad observado por cada uno de los Centros de Investigación es muy variable (70,71,98,99,113,114,151,154), incluso se han observado diferencias en el número de muertes observadas en cada una de las epizootias que se han presentado en un mismo Centro de Investigación (70,71,89,151). El CPRC (70, 71,89,151) y el NERPRC (98) han detectado la mayor mortalidad. Por otra parte, el ORPRC ha descrito que el SAIDS que ocurre en su colonia cursa con relativa benignidad (16). El tiempo de seguimiento del síndrome hasta el momento de la publicación ha proporcionado ciertos porcentajes de mortalidad, sin embargo, éstos pueden variar con un mayor tiempo de observación, por ejemplo: en la primera epizootia declarada por el CPRC después de 2.5 años de su inicio se observó una mortalidad del 76% (151); en la epizootia ocurrida entre 1981 a 1983 de 64 animales con manifestaciones clínicas 24 habían muerto hasta el momento de la notificación representando una mortalidad del 27.5% (70,127); en la epizootia ocurrida en el ORPRC, la cual se inició en 1978, para 1983 el 51.9% de los macacos enfermos habían muerto (113).

Los datos obtenidos a través de la inoculación experimental tanto de Retrovirus Tipo D como del SIV_{MAC} han revelado que una parte del grupo en investigación murió después de unas se-

manas de la inoculación, otra parte del grupo presentó infección crónica persistente y un pequeño porcentaje manifestó recuperación aparente (16,35,36,89,92,104). Por otro lado, se ha observado la existencia de portadores asintomáticos hasta por 6 años (96).

3.9.3.8. Transmisión.

En las publicaciones consultadas sobre el tema no se menciona si se conoce la dosis viral infectante.

El STLV-111 se ha aislado de cerebro, ganglios linfáticos, bazo, linfocitos de sangre periférica y glándulas salivales. Sin embargo, cabe señalar que en este estudio se menciona que otros órganos aún no han sido examinados (97).

Con respecto al Retrovirus Tipo D, éste ha sido aislado hasta el momento de médula ósea, nódulos linfáticos, bazo (104), orina, saliva, células mononucleares de sangre periférica (96) y plasma, aunque en ésta última en concentraciones muy bajas ($\leq 10^4$ partículas/ml) (114). Cabe resaltar que uno de los serotipos del SRV-1 se ha aislado de saliva incluso de portadores asintomáticos (96).

3.9.3.8.1. Mecanismos de Contagio.

El modo natural de la transmisión se desconoce aún, sin embargo se sabe que se requiere de estrecho contacto físico entre los animales para que se lleve a cabo (89,96,99). En los Cen-

tros de Investigación de Nueva Inglaterra y de California han observado que existe una correlación entre la localización de los edificios y jaulas de alojamiento y la transmisión de la infección. Según algunos estudios, los animales que han permanecido sanos han estado alojados en jaulas cerradas de edificios aislados mientras que los animales que se infectaron permanecieron juntos en el mismo edificio (71,99).

Se considera que el contacto con la saliva contaminada es la vía más probable de contagio, si así sucede, este mecanismo es altamente eficiente debido a las condiciones de hacinamiento, al tipo de instalaciones en cautiverio y al comportamiento comúnmente agresivo de estos animales.

Otras rutas posibles de transmisión pueden ser: la sangre, la orina, la leche (96), el contacto sexual, dentro del cual se ha sugerido que puede tener importancia el comportamiento bisexual (98) y la transmisión perinatal (15) habiéndose encontrado frecuentemente casos de SAIDS en macacos bebés (127).

3.9.3.8.2. Fuentes de infección.

Se ha propuesto que el Mono Verde Africano pudo ser la fuente de infección del SIV ya que el virus que alberga es estructuralmente idéntico al SIV_{MAC} (74,82,88) y porque ha sido aislado de estos simios en cautividad y contacto con los macacos que han presentado SAIDS en el NERPRC (82).

Otros virus relacionados que han sido aislados de varias especies de primates no humanos entre estas: del Mangabey Tizado

(82), de un Macaca nemestrina y de un Macaca fascicularis, se encuentran en investigación (88).

Con respecto a los Retrovirus Tipo D, no se conoce hasta el momento la fuente de infección, pero se ha sugerido que se pudieron haber derivado a través de la transmisión secuencial de interespecies entre los macacos (16,147).

En el NERPRC se revizaron varios parámetros como el sexo, la genealogía y el origen de los animales, no encontrándose ningún factor de riesgo para la presentación de la infección (99). En el CPRC tampoco encontraron factores de riesgo ni diferencias en la susceptibilidad a la infección debidas al sexo (114), no obstante, los dos Centros coinciden en que la edad de los animales sí está relacionada con la presentación de la enfermedad, apreciando una mayor incidencia y tasa de mortalidad de ésta entre la población menor de 4 años (71,99).

3.9.3.8.3. Agentes Mecánicos.

En la literatura consultada sobre este tema no se menciona la existencia de agentes mecánicos involucrados en los mecanismos de transmisión de SAIDS.

3.9.3.8.4. Vectores.

Hasta el momento no se han encontrado vectores .

3.9.3.8.5. Reservorios.

Se ha considerado que el Cercopithecus aethiops puede ser un reservorio natural de la infección, en donde el SIV_{AGM}, al ser transmitido a las especies susceptibles del género Macaca se transforma en el virus patógeno que produce el SAIDS (82).

Con respecto al Retrovirus Tipo D, se han aislado dos serotipos diferentes, uno de un Macaca nemestrina y otro de un Macaca fascicularis, los dos aparentemente sanos, no obstante, se requiere de un mayor número de estudios para saber si estos virus pueden ser patógenos, si están relacionados con el SAIDS y si estos animales pueden actuar como reservorios (16).

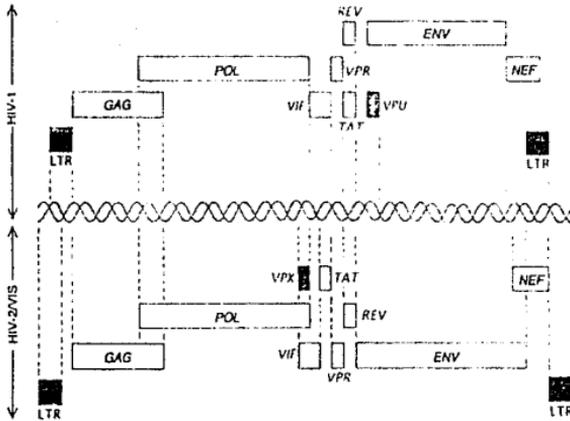
En la actualidad se están realizando diversas investigaciones con la finalidad de detectar si otras especies animales actúan como reservorios o albergan ciertos virus capaces de producir el SAIDS (16,82,87,114,147,152).

3.9.4. Etiología

Se han identificado dos agentes virales que causan la enfermedad; El retrovirus Tipo C, denominado Virus Linfotrópico a Células T Tipo 111 Macaco (STLV-111_{MAC}) por su nombre en inglés Simian T-Lymphotropic Virus, que posteriormente se le ha denominado Virus de Inmunodeficiencia Simio que afecta a los macacos (SIV_{MAC}) (35), y el retrovirus Tipo D del cual se han identificado dos serotipos denominados Retrovirus asociados al SAIDS Tipo 1 (SRV-1) (11,89,113,114) y Tipo 2 (SRV-2) (113).

En el siguiente cuadro se mencionan los virus que han sido aislados en los 4 Centros de Investigación en Primates y las especies infectadas en cada uno de éstos.

AGENTE VIRAL	ESPECIES INFECTADAS	CENTRO DE INVESTIGACION
SIV _{MAC} SRV-1	<u>Macaca mulatta</u> <u>Macaca cyclopis</u> <u>Macaca fascicularis</u>	NERPRC (35)
SRV / Washington	<u>Macaca nemestrina</u> <u>Macaca fascicularis</u> <u>Macaca fuscata</u>	WRPRC (11,35)
SRV-1 / California	<u>Macaca mulatta</u> <u>Macaca arctoides</u>	CPRC (71,96,99)
SRV-2	<u>Macaca nigra</u> <u>Macaca mulatta</u>	ORPRC (16,113).



ORGANIZACION GENETICA de VIH-2 y SIV, comparada con la de HIV-1 (arriba). En la cadena de ADN provirico, los genes se encuentran ordenados en la secuencia que se muestra aqui. El gen gag determina las proteinas del núcleo; env las de la envoltura y, el gen pol las enzimas necesarias para la replicación. En algunos casos, las secuencias de nucleótidos de los genes se solapan y en otros son contiguas. Los dos genes que no son comunes para ambos genomas se muestran en color. El conocimiento de su función ayudaría a elucidar por qué HIV-1 produce una enfermedad letal y, en cambio, no ocurre igual con HIV-2.

(42).

En el NERPRC se han aislado dos virus asociados al SAIDS: el SIV_{MAC} y el serotipo SRV-1, pero además se ha aislado el Virus Linfotrópico a Células T Tipo 1 (STLV-1), el cual está asociado a la Leucemia de Células T en los monos, su posible relación con el SIV_{MAC} actualmente se encuentran en investigación (113).

En el WRPRC anteriormente se había aislado un virus considerado una "mezcla de retrovirus Tipo C y Tipo D" de un M. nemestrina que presentaba Fibromatosis Retroperitoneal, sin embargo se perdió (147). El que actualmente se aisló algunos investigadores lo han caracterizado como serotipo 2 (SRV-2) (89), pero de acuerdo a otros estudios se ha encontrado que presenta ciertas diferencias con el SRV-2 aislado en el Centro de Oregon (113), encontrándolo más relacionado con el SRV-1 (16).

Por otra parte, se han encontrado dos cepas diferentes del SRV-2 aislado en Oregon, denominadas SRV-2 C y SRV-2 R (16).

Cabe mencionar que han sido aislados dos retrovirus Tipo D, uno de un M. fascicularis y otro de un M. radiata, estos animales recientemente fueron adquiridos por el CPRC. Hasta el momento no han sido caracterizados, pero se ha encontrado que pertenecen al mismo grupo de retrovirus Tipo D asociados al SAIDS, no obstante los dos macacos han permanecido aparentemente sanos (16).

3.9.4.1. Clasificación Taxonómica.

El SIV_{MAC} pertenece a la Familia Retroviridae y a la Subfamilia Lentivirinae (35,86,89,97).

Los Retrovirus Tipo D, pertenecen a la Familia Retroviridae y a la Subfamilia Oncornavirinae (111.114).

3.9.4.2. Características Estructurales.

Los viriones extracelulares del SIV_{MAC} miden de 100 a 200 nm de diámetro, posee un nucleóide cilíndrico (82).

El parentesco entre las secuencias de nucleótidos del SIV_{MAC} y del VIH es de un 50%, en ambos la organización de los genes estructurales y reguladores es virtualmente idéntica. En cuanto a las diferencias que se han observado más notables se encuentran: la presencia del gen Vpx en el SIV_{MAC}, ausente en el VIH y mientras que este último virus contiene el gen Vpu, en el SIV_{MAC} no aparece (42).

Los Retrovirus Tipo D poseen un nucleóide excéntrico, cubierto por una membrana de forma cónica o tubular, los viriones miden de 90 a 170 nm. de diámetro, las partículas intracitoplasmáticas del SRV-1 miden de 70 a 80 nm. de diámetro (111).

Los Retrovirus Tipo D asociados al SIDA están relacionados pero son distintos del virus Mason-Pfizer, que es el prototipo de los retrovirus Tipo D de los macacos del Viejo Mundo (111).

3.9.4.3. Características de Crecimiento.

El SIV utiliza como receptor a la molécula CD4, posee tropismo a células in vitro creciendo eficientemente en cultivos de células humanas como los linfocitos T4 de sangre periférica y en las líneas HUT 78 y H9, se replica menos eficientemente en los cultivos de Linfocitos T8 y no se replica en cultivos de células Raji (35), ni en los linfocitos de chimpancé (86).

In vitro produce células multinucleadas y alargadas (35,89), partículas intracitoplasmáticas Tipo C (35) y lisis celular (86). La actividad de la transcriptasa inversa es dependiente del Mg^{2+} (82). Su infección puede ser bloqueada por anticuerpos monoclonales dirigidos en contra de las estructuras de T4 (86).

Los Retrovirus Tipo D crecen en cultivo de células mononucleares de sangre periférica de Macaca mulatta con células Raji (16) y en células de Timo Canino (35) formando partículas intracitoplasmáticas Tipo A y algunas formaciones virales anilladas (111). No se replican en la línea celular HUT 78 (35), sin embargo, la actividad de la retrotranscriptasa es dependiente del Mg^{2+} (111).

Los serotipos SRV-1 y SRV-2 no han mostrado ser citopáticos en cultivos de células de mono, sin embargo, en cultivos de células Raji y de algunos fibroblastos humanos y de monos forman células multinucleadas y alargadas (96,152).

3.9.5. PATOGENIA

Cuando el SIV_{MAC} entra al organismo se dirige a los linfocitos T que contienen en la superficie de su membrana la molécula CD4 la cual utilizan como receptor para la proteína viral gp120; el mecanismo del ensamble viral es idéntico al descrito para el VIH (35,86); la transformación subsiguiente de la información genética de ARN a ADN a través de las enzimas que en conjunto reciben el nombre de retrotranscriptasa, es idéntica al utilizado por los retrovirus incluido el VIH (86,111). Posteriormente se lleva a cabo la replicación viral la cual trae como consecuencia la destrucción de los linfocitos T4 y por consiguiente la disfunción de la respuesta inmune que finaliza con un estado de profunda depresión, característica de esta enfermedad (35,90,97,99,104). In vitro se ha reportado que el SIV_{MAC} es citopatogénico (86) y desencadena la formación de sincitios (35). El SIV_{MAC} en el sistema nervioso central provoca lesiones que corresponden a leucoencefalopatía multifocal progresiva, similares a las encontradas en la infección por el VIH (35,99).

Los análisis consultados no mencionan si el SIV_{MAC} llega a replicarse y ocasionar daño directo sobre otras células del organismo portadoras de la molécula CD4.

Se han descrito tres presentaciones del SAIDS, observadas en los 4 Centros de Investigación, no obstante que en el NERPRC ésta enfermedad es causada por el SIV_{MAC}, el cual es muy diferente a los Retrovirus Tipo D que producen el SAIDS en los

otros 3 Centros de Investigación de la costa oeste de los E.U.A. (el CPRC, el ORPRC y el WRPRC) (16,35,92,97,99,104).

Las presentaciones clínicas del SAIDS son:

- Forma aguda o fulminante.
- Infección viral persistente de larga duración.
- Recuperación aparente.

A continuación se mencionan los resultados de la infección experimental con los diferentes virus de la inmunodeficiencia en macacos, los cuales concuerdan con la infección que ocurre en forma natural.

La inoculación experimental del SIV_{MAC} reveló que parte de la población en estudio presentó un cuadro clínico fulminante muriendo entre los 129 a 352 días postinfección (36), otros entre los 47 a 511 días y otros a los 180 días después de la infección (35,82) con una variedad de hallazgos clínicos y patológicos característicos de la enfermedad, paralelos a los observados en el SIDA humano, éstos incluyen anomalías inmunológicas entre las cuales la relación linfocitos T4 / linfocitos T8 que normalmente se había encontrado de 2.5:1 y de 1.5:1 antes de la inoculación, se invirtieron después de ésta mostrando una predominancia de células T8 en la sangre periférica hasta la muerte de los animales y una disminución en el número de linfocitos observándose menos de 1000 células / ml. (27,36).

Otra parte de la población presentó infección viral persisten

te con linfadenopatía, pero permaneció viva con altos niveles de anticuerpos. En esta presentación clínica se detectó que la respuesta inmunológica a la infección está correlacionada directamente con la sobrevivencia, pero en este caso no determina la eliminación del agente viral.

En los macacos restantes se observó recuperación aparente, el número de linfocitos T4 se encontró disminuido hasta las 8 semanas postinoculación, pero después de este tiempo volvió a los niveles normales (36).

La infección experimental con el SRV-1 produjo en un grupo de la población en estudio un cuadro clínico agudo que finalizó con la muerte de todos los animales entre los 2 a 4 meses posteriores a la inoculación (118), otros fallecieron a las 23 semanas (104) y otros a las 24 semanas después de la inoculación (96). Dentro del primer mes postinfección presentaron linfadenopatía generalizada, fiebre, pérdida de peso, diarrea crónica, infecciones oportunistas y neoplasias malignas. A través de las pruebas de laboratorio se detectó: linfopenia, neutropenia (92,96,104,118), altos niveles de antigenemia de la transmembrana proteica viral, viremia persistente y no se detectó respuesta de anticuerpos séricos (92).

En otro grupo de macacos inoculados con este virus se manifestó una forma leve de la enfermedad que incluyó linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, fiebre, diarrea crónica (92, 96,104,118). Los análisis de laboratorio revelaron la presencia de células mononucleadas en sangre periférica, respuesta

proliferativa a células B en los ganglios linfáticos que presidió a linfocitosis (96,118), esta última correspondió a una elevación de los niveles de seroinmunoglobulinas (96), pero a diferencia del cuadro agudo la linfopenia fue variable y transitoria dentro del primero y segundo mes postinfección y los animales permanecieron vivos con manifestaciones leves de el SAIDS y con viremia crónica en bajo grado, con una respuesta sólo inicial y transitoria de anticuerpos (96,118) durante 52 semanas, tiempo durante el cual fueron observados (118).

Otro grupo de infectados presentó recuperación aparente y fueron transitoria o no transitoriamente virémicos y antígenémicos, desarrollando altos niveles de anticuerpos séricos (92). En otro estudio un animal mostró recuperación aparente, éste desarrolló linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y linfopenia transitorias dentro del primer mes postinoculación, seguida de linfocitosis con presencia de células mononucleadas atípicas en sangre periférica, sin embargo, en la semana 24 después de la inoculación la linfadenopatía y la esplenomegalia se resolvieron y el macaco se mostró sano hasta las 52 semanas de vigilancia, produciendo un alto título de anticuerpos séricos neutralizantes y no quedó virémico (118). En la infección natural por SRV-1 se han detectado portadores asintomáticos, en el CPRC se observó que 3 monos rhesus fueron asintomáticos pero con capacidad de transmitir eficientemente la infección a otros monos, uno de ellos se encontró que había sido portador durante 6 años hasta el momento de la publicación, encontrándose asociado a 34 casos de SAIDS (96).

En la infección experimental con el SRV-2 se observó que un grupo de macacos murió con un cuadro clínico fulminante, otro grupo mostró recuperación clínica y no se encontró virémico, un mono se ha mantenido vivo presentando una respuesta disminuida a la estimulación con mitógenos, pero sin ningún otro signo de la enfermedad. Por otro lado, se probaron los sueros de dos grupos de macacos que estuvieron en contacto con el SRV-2, sin embargo un grupo se observó clínicamente enfermo y el otro grupo se mostró sano; en los dos grupos se encontraron anticuerpos que reaccionaron con antígenos de la membrana celular, sin embargo, sólo el grupo de animales sanos presentó actividad positiva de seroneutralización. Esto indicó que los monos que se mantuvieron sanos al exponerse al virus desarrollaron una respuesta inmunológica efectiva. En otra infección experimental realizada por este Centro de Investigación (ORPRC), en dos monos, los dos desarrollaron linfadenopatía persistente a las 3 semanas postinoculación pero ninguno presentó manifestaciones características del SAIDS, sin embargo, un animal desarrolló anemia, artritis estreptocócica y septicemia, pero sin evidencia de infecciones oportunistas y depresión linfóide extensiva, muriendo con viremia a los 15 meses postinoculación, el otro macaco se observó clínicamente normal a los 18 meses posteriores a la inoculación, no se encontró virémico y presentó anticuerpos neutralizantes; por lo que se ha concluido que ha habido 2 tipos de sueros en macacos infectados: uno con anticuerpos neutralizantes que se fijan a la membrana celular correspondientes a los animales

que se recuperaron de la infección y otro con anticuerpos no neutralizantes, reactivos específicos hacia los antígenos de la superficie del virus correspondientes a los macacos con viremia.

Por otro lado el macaco que se mostró recuperado de la infección se ha sometido a observación para determinar si es un portador asintomático con capacidad de transmitir el virus a otros animales (113).

También se han notificado casos de SAIDS en macacos bebés con el desarrollo de las manifestaciones características de la enfermedad (127), pero recordando el macaco asintomático durante 6 años, alojado en el CPRC, este fue infectado por su madre la cual murió cuando él tenía 4 meses de edad (96), lo que hace suponer que en estos animales puede existir resistencia al desarrollo clínico del SAIDS desde temprana edad posiblemente debida a una protección por parte de los anticuerpos maternos (118).

En la actualidad se están realizando estudios con el fin de determinar la dinámica de la infección y la inmunidad en las hembras virémicas y su progenie (96).

La muerte de los macacos con SAIDS es debida a las infecciones oportunistas y neoplasias malignas presentes, al deterioro general de los animales y a la falla de respuesta al tratamiento a causa del estado de inmunodepresión (16,35,71,89,99,104,127,154).

Las diferencias encontradas en la susceptibilidad de especie

y las diferencias en las formas de presentación clínica del SAIDS podrían reflejar diferencias debidas a especie en respuesta al mismo agente viral (99), al respecto, algunos autores consideran que se requieren realizar posteriores estudios acerca de los retrovirus nativos que hospedan los monos y sobre la flora microbiana de estos animales que posiblemente ayuden a aclarar las diferencias en la patogenicidad de los Retrovirus Tipo D (16).

3.9.6. MANIFESTACIONES CLINICAS, AGENTES INFECCIOSOS Y NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS.

Los signos clínicos comunes en todos los Centros de Investigación y que se han considerado altamente sugestivos de SAIDS son: Infecciones crónicas recurrentes, agentes infecciosos y neoplasias poco comunes y respuesta pobre al tratamiento.

Los signos frecuentes y que son considerados como moderadamente sugerentes de SAIDS son: salpullido cutáneo, diarrea crónica, disminución en el crecimiento corporal, hepatomegalia, esplenomegalia, abscesos recurrentes, osteomielitis recurrente y evidencia de autoinmunidad (127).

Los signos clínicos comunes en todos los Centros de Investigación que han notificado ser frecuentes incluyen: linfadenopatía generalizada persistente, síndrome debilitante, pérdida de peso mayor al 10%, diarrea persistente, hipertermia, diver

sas infecciones como Candidiasis oral que se manifiesta con placas blanquecinas en la cavidad oral, incremento de la mortalidad en la colonia afectada, neoformaciones cutáneas y subcutáneas y en algunos animales signos nerviosos (35,70,71,90, 97,99,113,127,147).

A continuación se citan otras manifestaciones clínicas observadas en cada uno de los Centros: En el CPRC se ha detectado ataxia por lo menos en una articulación (127), artritis / migrales y gingivitis necrozante ulcerativa (71); en el NERPRC se ha detectado frecuentemente salpullido no vesicular cutáneo recurrente (89); en el ORPRC y en WRPRC se ha observado desarrollos de masas abdominales (11,99,113).

Debido a que el espectro de agentes infecciosos y los tipos de neoplasias observadas en la presentación del SAIDS muestra ciertas diferencias, la información correspondiente se organizó de acuerdo a las notificaciones de cada uno de estos Centros de Investigación.

Agentes Infecciosos Aislados

En el CPRC

Virus

- Papovavirus (151)
- Citomegalovirus (70,113,127)
- Adenovirus (151)
- Herpesvirus simiae (71,99)
- Rhesus LAHV (127)

- Poxvirus (151)

Bacterias

- Acinetobacter Spp (70,127)
- Corinebacterium renale (70,71,127)
- Escherichia coli (127)
- Campilobacter foetus ss. jejuni (70,71,127)
- Alcaligenes faecalis (127)
- Klebsiella pneumoniae (71)
- Shigella flexneri Tp. IV (71,127,151)
- Mycobacterium avium-intracellulare (71,99,151)
- Yersinia enterocolitica (70,127)
- Yersinia paratuberculosis (70,71,127).
- Staphilococcus aureus (70,127).
- Staphilococcus epidermidis (70,127)
- Staphilococcus coagulasa positivo (127)
- Streptococcus pneumoniae (70,127)
- Streptococcus viridans (70,127)
- Streptococcus canis (113)
- Streptococcus α hemolítico (127)
- Salmonella (151)
- Pseudomonas maltophilia (127)

Hongos

- Cândida albicans (71,127)

Parásitos:

- Ballantidium coli (70,71)
- Cryptosporidium (71,99,127)
- Entamoeba histolytica (70,71)
- Pneumonyssus simicola (127)
- Trichomonas Sp (127)

En el NERPRCVirus:

- Citomegalovirus (35,90,99)
- Virus Simio 40 (90,99)
- Paramyxovirus (90,99)

Bacterias:

- Mycobacterium avium-intracellulare (99)

Hongos;

- Cándida albicans (35,90,99)

Parásitos:

- Pneumocystis carinii (89,90,99)
- Cryptosporidium (35,99)
- Hexamita (99,100)
- Trichomonas (35)

En el ORPRCVirus:

- Citomegalovirus (113)

Bacterias:

- Klebsiella pneumoniae (113)
- Streptococcus canis (113)

Hongos:

- Cándida albicans (113)

Parásitos:

- Tripanosoma* (113)

Otras

Se ha presentado Diabetes Mellitus en forma espontánea asociada a anticuerpos séricos contra las células de los Islotes de Langerhans, algunos de los macacos diabéticos han presentado anticuerpos contra el HTLV-1, no obstante, una revisión de estos casos indica que no hay correlación con la presencia de SRV-2 o con Fibromatosis Retroperitoneal. El SRV-2 se ha aislado tanto de animales diabéticos como de los no diabéticos (113).

* Se ha detectado presente solamente en un animal. Su relación con el SAIDS se desconoce.

En el WRPRCVirus:

- Han notificado

Bacterias:

- Campylobacter foetus ss. jejuni (154)
- Shigella flexneri (154)

Hongos:

- Cándida albicans (147)
- Cryptosporidium (147)

Neoplasias Malignas EncontradasEn el CPRC:

- Fibrosarcomas cutáneos (70,71)
- Fibrosarcomas subcutáneos (127)
- Linfoma Maligno (151)

En el NERPRC

- Linfoma (muy frecuente) (35,99)
- Fibromatosis Retroperitoneal (no frecuente) (99)

En el ORPRC

- Fibromatosis Retroperitoneal (muy frecuente) (116,113)
- Linfomas (16)

En el WRPRC

- Fibromatosis Retroperitoneal Enzootica (11,99,113)
- Fibromatosis Subcutánea (113,147)

La lista citada anteriormente corresponde a los estudios realizados y publicados por cada uno de los Centros de Investigación, sin embargo, éstos mencionan que de acuerdo a las investigaciones que se están realizando actualmente y a aquellas que faltan por hacer, más adelante posiblemente se logre descubrir la presencia de otras entidades infecciosas y/o neoplasias malignas (11,35,71,82,99,113,147,154).

3.9.7. ANATOMIA PATOLOGICA

Los cambios patológicos producidos en el SAIDS son variables, de acuerdo principalmente a los agentes infecciosos y neoplasias presentes y al curso de la enfermedad. A continuación se mencionarán tanto los cambios macroscópicos como las alteraciones microscópicas que con frecuencia se han observado en los 4 Centros de Investigación y aquellos específicos que de manera particular se han presentado en cada uno de estos.

3.9.7.1. Cambios Macroscópicos:

Los cambios macroscópicos que han notificado los 4 Centros de Investigación incluyen: linfadenopatía generalizada, placas blanquecinas en cavidad oral y en esófago, gingivitis necrosante, lesiones en diversos órganos de tipo septicémicas, es-

plegomegalia, hepatomegalia, gastroenterocolitis, focos hemorrágicos o supurativos en pulmón en algunas ocasiones con nódulos de coloración amarillo grisáceo características de migración larvaria, procesos inflamatorios en miocardio, pericardio y pleuras con presencia de exudado, procesos inflamatorios en meninges en donde se aprecia opacidad y congestión, procesos inflamatorios en riñón, marcada atrofia del timo y neoformaciones (70,71,99,113,114,127,147,151,154,163).

El CPRC además ha notificado la presencia frecuente de heridas y abscesos cutáneos (70,71), nódulos cutáneos y subcutáneos de consistencia firme, con un diámetro de 0.3 a 1.8 cms, localizados en el tronco y zonas proximales a las 4 extremidades de color rosa pálido ligeramente lobuladas con trabéculas blancas y finas, en algunos casos se encontraron fosas pálidas de 0.1 a 0.3 cm. de diámetro, en el estudio de las cavidades medulares se apreció la médula ósea con coloración rojo oscuro, en la cavidad peritoneal se encontró algunas ocasiones exudado purulento y en articulaciones procesos inflamatorios y palidez de los músculos adyacentes (127).

El NERPRC ha notificado la presencia de masas de tejido en áreas adyacentes al páncreas y al colon, observándose en otros casos más extensiva en donde envolvió las capas musculares del intestino delgado e intestino grueso formando grandes adherencias entre los dos, provocando un marcado engrosamiento de las paredes que en algunas áreas ocasionó obstrucción de la luz intestinal (90,99), por otro lado, el hígado además de

encontrarse aumentado de tamaño presentó focos blanquecinos y el mesenterio se encontró de coloración blanquecina (99). Las masas de tejido que corresponden a la neoplasia denominada Fibromatosis Retroperitoneal ha tenido baja incidencia en la población de macacos de este Centro a diferencia de la observada en los Centros de Investigación de Oregon y Washington (99, 113, 154).

En el Centro de Oregon se ha presentado una forma agresiva de Fibromatosis Retroperitoneal, neoformación que invade la cavidad abdominal, la cual es descrita como una masa de consistencia firme e irregular que se puede palpar externamente en el lado derecho, entre los cuadrantes alto y bajo, típicamente esta neoplasia se relaciona con la unión ileocecal con los ganglios adyacentes o bien con ambos. En este Centro, al igual que en el CPRC, se han observado procesos inflamatorios en articulaciones en una o más extremidades (113).

En los macacos con SAIOS alojados en el WRPRC se ha manifestado también Fibromatosis Retroperitoneal la cual consiste de una proliferación de tejido subyacente al peritóneo, cubriendo el intestino, el hígado, los riñones, extendiéndose frecuentemente a otras vísceras abdominales (99, 113, 154). En este Centro se ha presentado un tipo de neoplasia denominada Fibromatosis Subcutánea Multifocal, la cual se observa en forma de nódulos, ésta no ha sido observada en los otros 3 Centros (99, 147, 154, 163).

3.9.7.2. Cambios Microscópicos.

A continuación se mencionan los cambios microscópicos que han sido observados en cada uno de los Centros de Investigación, los cuales corresponden a los macacos que murieron a causa del SAIDS y a los que se les realizó la eutanasia debido a encontrarse en una etapa avanzada de la enfermedad.

En el CPRC se observó marcada hiperplasia folicular de los ganglios linfáticos (70,104), en los folículos secundarios se abrieron centros germinales activos con cambios mitóticos, algunos de ellos correspondientes a las áreas de la médula, conteniendo histiocitos o material hialino de color rosa, las arteriolas se encontraron hialinizadas en las zonas medular y en la paracortical del tejido linfoide (104,127). Se observó aparente histiocitosis sinusal con eritrofagocitosis y hemosiderosis (70). Otros hallazgos que sugirieron un estado de inmunodeficiencia adquirida fueron los cambios tempranos de hiperplasia de las células B, apreciándose centros germinales y escasas o bien ausentes células plasmáticas y cambios posteriores en donde se observó una depresión progresiva de las áreas correspondientes a las células B y T con una marcada disminución de los linfocitos T, en algunos casos, las áreas medulares no presentaron centros germinales activos, o bien se encontró degeneración central. Los histiocitos habían reemplazado las áreas paracorticales y los sinusoides. En algunos casos se apreciaron abscesos en los ganglios linfáticos.

La ausencia de las células plasmáticas sugirió una disfunción

de la inmunidad celular o humoral. En los macacos recién nacidos que desarrollaron SAIDS se observó una marcada atrofia de la corteza del Timo, ligera degeneración de los corpúsculos de Hassall y una marcada disminución de los linfocitos T (127).

Se observó esplenomegalia e hiperplasia de la médula ósea (70,71,99,127) aislándose Alcaligenes faecalis y S. epidermidis de médula ósea. Del bazo fueron aislados CMV y Rhesus LAVH (127).

En la piel se observaron frecuentemente heridas ocasionadas posiblemente por traumatismos pero que posteriormente presentaron infecciones, también la formación de abscesos fueron frecuentes los cuales se extendieron a los músculos adyacentes o hasta el tejido óseo y ocasionalmente se observó celulitis.

Se encontraron fibrosarcomas cutáneos y subcutáneos muy vascularizados, constituidos de fasciculaciones de células fusiformes con cantidades variables de matriz intercelular eosinofílica, en algunos de ellos se detectaron células gigantes multinucleadas tumorales, en otros casos se observó necrosis caseosa e infiltración neutrofílica (70,71,127).

En las articulaciones y los músculos se observaron procesos inflamatorios y en el tejido óseo se presentó osteomielitis (127).

Aparato Digestivo: De la cavidad oral, esófago y tracto intestinal se aisló frecuentemente Cándida albicans, las lesiones

encontradas en encías, lengua, mucosa oral y esófago fueron placas blanquecinas, úlceras y necrosis coagulativa; en el tracto intestinal se observó sialoadenitis multifocal linfocítica (127).

La gastroenterocolitis fue provocada principalmente por Cryptosporidium, pero también se aislaron Trichomonas Spp, Campylobacter foetus ss jejuni, Shigella flexneri tipo IV, Klebsiella Spp, Yersinia paratuberculosis y Yersinia enterocolitica (70,127).

En el hígado se observaron procesos inflamatorios, infiltración mononuclear en áreas portales, microabscesos asociados con necrosis de hepatocitos individuales (70,71,127), aislándose CMV y Pseudomonas maltophilia (70,104,127); de la vesícula biliar fue aislado Cryptosporidium (104).

Aparato urinario: Se observaron glomerulonefritis y nefritis intersticial, así como lesiones producidas por CMV; las lesiones en vejiga fueron producidas por Cryptosporidium (70,127).

Los pulmones contenían Pneumonyssus simicola, también bacterias causantes de neumonía fibrinosa multifocal y se observaron abscesos por Streptococcus Spp, Staphylococcus Spp y Corynebacterium Spp. En corazón se observó miocarditis y pericarditis, los microorganismos aislados fueron Staphylococcus Spp (70,127).

En el Sistema Nervioso se detectó leucoencefalopatía multifocal progresiva (71,99) y meningitis, aislándose de meninges

Streptococcus Spp (70,127).

El NERPRC ha notificado los siguientes cambios microscópicos:

Depleción linfocítica, hemosiderosis y eritrofagocitosis en los nódulos linfáticos y en el bazo (99), atrofia del Timo con marcada disminución de linfocitos de la zona cortical (97).

En el bazo también se apreció amiloidosis y cuerpos de inclusión eosinófilicos intracelulares, pero ocasionalmente también intracitoplasmáticos finamente granulados correspondientes a infección por CMV. También fue aislado Mycobacterium avium-intracellulare observándose agregados difusos de histiocitos en forma de granulomas (90,99).

La infección por Cándida albicans produjo gingivitis necrosante, se observó necrosis coagulativa con infarto en la piel, en las encías y en los huesos maxilar y mandibular, en algunos casos se apreciaron áreas de gangrena bien delimitadas en la piel que rodeaba a las zonas afectadas, los vasos sanguíneos adyacentes se encontraron inflamados conteniendo trombos y ocasionalmente colonias bacterianas, los ganglios regionales estuvieron hiperplásicos y algunos presentaron necrosis, fibrosis e infección por CMV (99).

En el intestino delgado y el intestino grueso se observaron procesos inflamatorios con infiltración de células mononucleares principalmente de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia, en las criptas entre las glándulas intestinales se observaron abscesos diseminados identificándose la pre

sencia de Trichomonas Spp y otros agentes inespecíficos (99).

En colon y páncreas se apreció por CMV. Cryptosporidium ha sido asociado a enteritis, colecistitis y colangitis fibrosa (99), además este microorganismo fue aislado de páncreas en donde se apreciaron áreas de necrosis e infiltración de células mononucleares y neutrófilos en las células acinales (97), otra alteración observada en este órgano fue amiloidosis en los islotes de Langerhans (90,99).

En el hígado se observaron procesos inflamatorios por infección viral (99), se aislaron CMV y Adenovirus, apreciándose cuerpos de inclusión intracelulares y ocasionalmente intracitoplasmáticos eosinofílicos y cuerpos de inclusión intracelulares basófilos, respectivamente. Otros microorganismos aislados de este órgano fueron Mycobacterium avium-intracellulare y Cryptosporidium Spp, este último, de los conductos biliares intrahepáticos y también de las células epiteliales que delimitan la vesícula biliar (90,97,99). En los riñones, glándulas adrenales y corazón también se identificó infección por CMV (99).

Los nódulos mesentéricos se encontraron rodeados e infiltrados por tejido fibroblástico proliferante (90,99).

La Fibromatosis Retroperitoneal en algunos casos solamente comprendió áreas focales adyacentes al páncreas y al colon, en otros casos fue más extensiva consistiendo de grandes áreas de tejido conectivo fibroblástico que envolvía la capa muscular tanto del intestino delgado como del intestino grueso cau

sando grandes adherencias entre los dos y marcado engrosamiento de las paredes que en algunas zonas provocó obstrucción de la luz intestinal. También se observó la presencia de infiltraciones focales y en otras ocasiones difusas de linfocitos y células plasmáticas en el tejido fibroso (90,99).

En los pulmones se detectaron lesiones características de infección por CMV. También se apreció neumonía intersticial causada por el virus SV40 y neumonía extensiva con células gigantes en la que se encontró un Paramyxovirus (ésta última se cree que fue causada por el virus vacunal del Sarampión) (99). En otros casos se observaron procesos neumónicos ocasionados por Pneumocystis carinii, éstos incluyeron la presencia de un material fibrinoso finamente vacuolado, con células inflamatorias escasas y congestión en los espacios alveolares delimitado por neumocitos Tipo II cuboidales.

Con respecto a las lesiones encontradas en los pulmones por la presencia de Mycobacterium avium-intracellulare, principalmente consistieron de infiltraciones difusas de histiocitos en forma de granulomas no caseosos (90,99).

En un animal se observó un linfoma sublumbar y nódulos en los pulmones que consistieron de láminas difusas de grandes células linfoblásticas con nucleolo prominente, detectándose áreas de necrosis a lo largo de los nódulos linfáticos y la presencia de figuras mitóticas (99).

Las alteraciones encontradas en la médula ósea involucraron: infiltraciones nodulares de linfocitos pequeños recientemente

maduros (90,99). El líquido cerebroespinal en algunos casos se apreció sanguinolento, se observó congestión de vasos leptomeningeos e infiltración parivascular de macrófagos grandes y espumosos en la sustancia gris y en la sustancia blanca del cerebro (97).

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones cerebrales producidas por el SIV_{MAC} observadas a través de la inoculación experimental a macacos del WERPRC son similares a la halladas en encefalopatía por SIDA en la especie humana (35).

El ORPRC ha descrito la Fibromatosis Retroperitoneal como una proliferación de tejido fibroso en la cavidad abdominal. Los investigadores de este Centro también han encontrado procesos degenerativos en el tejido linfoide y procesos inflamatorios en las articulaciones de las extremidades, aislando de éstos frecuentemente Streptococcus Spp (113).

Los hallazgos histopatológicos encontrados en los macacos con SAIDS en el WERPRC involucraron: la proliferación de tejido fibroso subyacente al peritoneo cubriendo al intestino, al hígado, a los riñones y a otras vísceras abdominales el cual correspondió a la neoplasia denominada Fibromatosis Retroperitoneal (99), se ha observado que una cuarta parte de los casos con este tumor progresa invadiendo toda la cavidad abdominal, el canal inguinal y la cavidad torácica (147).

Han observado la presencia de nódulos subcutáneos conteniendo tejido fibroso con abundantes fibroblastos, estructuras capilares comprimidas y depósitos focales de hemosiderina además

de infiltraciones de linfocitos y células plasmáticas, con vasos sanguíneos pequeños numerosos y el estroma con colágeno (154). Las células de revestimiento y algunas células alargadas del estroma reaccionaron positivamente con anticuerpos al factor VIII (163). Los tumores grandes se encontraron más escleróticos especialmente en la superficie mientras que las áreas profundas eran más celulares, los tumores grandes comprendieron la fascia e invadieron el músculo subyacente. Esta Fibromatosis Subcutánea es definida como una proliferación de tejido fibroso en el tejido subcutáneo. Se ha observado que este tipo de neoplasia puede desarrollarse rápidamente o permanecer pasiva, la esclerosis progresiva de las áreas superficiales ocurre con el tiempo; lesiones similares se han encontrado en varios macacos con SAIDS en el CPRC, sin embargo, estas lesiones fueron denominadas Fibrosarcomas (154). La Fibromatosis Subcutánea muestra características semejantes con las del Sarcoma de Kaposi, el cual en algunas ocasiones puede convertirse en esclerótico, además recuerda a la Fibromatosis Retroperitoneal (104,154,163).

Otros cambios patológicos fueron: atrofia paracortical y foliular de los ganglios linfáticos (147), hiperplasia linfoide y mielóide variables de la médula ósea (147,163), hepatitis y enterocolitis (163) y se observaron partículas Tipo D de retrovirus (154).

3.9.8. EVIDENCIA DE LABORATORIO.

Las alteraciones que han notificado los 4 Centros de Investigación en Primates incluyen: anemia, linfopenia marcada neutropenia, hipoproteïnemia, disminución en la relación de linfocitos T4 / linfocitos T8 y respuesta reducida a mitógenos (35,57,70,71,89,99,114,127,147).

El CPRC ha detectado además: trombocitopenia, hipoalbumemia, hipogammaglobulinemia (70,71,127) y bacteremia (71). El hematrocito ha resultado menor al 30% (las cifras normales van de 35 a 41%) (70).

En el NERPRC se ha encontrado además de mas alteraciones celulares comunes en los 4 Centros ya mencionadas anteriormente: monocitos (99), los frotis realizados de sangre periférica han revelado la presencia de gran cantidad de células mononucleares circulantes con citoplasma vacuolado y nucleolos prominentes que parecen ser monocitos, por otro lado, las cantidades de hemoglobina detectadas en el grupo de macacos con SAIDS han variado de 6.1 a 11.7 g/dl. con un promedio de 8.5 g/dl. y el número de granulocitos se ha observado menor a 2000 células/ml. (99). También han detectado linfocitosis atípica (35) y en otro estudio realizado observaron trombocitopenia y monocitosis variables, hipogammaglobulinemia y una reducida respuesta blastogénica de los linfocitos T a la estimulación in vitro (89).

En el ORPRC se detectó pérdida de células mononucleares y septicemia. La cantidad de hemoglobina fue en promedio de 10 g/dl.

y el número de linfocitos fue menor de 800 células/ml. en los machos y 1,800 células/ml. en las hembras, se evaluó también la cantidad de proteínas totales la cual fue de 7.6g/ dl. (57).

El WRPRC notificó depresión linfoide marcada y la presencia de antígenos relacionados con el factor VIII en las células endoteliales y en otras de tipo fibroblásticas a partir de las lesiones de Fibromatosis Retroperitoneal, las cuales son similares a las descritas para el Sarcoma de Kaposi (147).

3.10. COMPARACION DE LOS AGENTES VIRALES QUE PRODUCEN EL SINDROME DE INMUNONEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LA ESPECIE HUMANA Y EN LOS PRIMATES NO HUMANOS

En el siguiente cuadro se ilustran las características de crecimiento *in vitro* y las características antigénicas que comparten así como aquellas que difieren entre el VIH-1, el SIV_{MAC} y los Retrovirus Tipo D.

CARACTERISTICAS	VIH-1	SIV _{MAC}	Retrovirus Tipo D
Replicación en linfocitos T4	+ (35,86)	+ (35,86)	- (111)
Replicación en linfocitos T8	No eficiente mente (35,127)	- (35,86)	- (35)
Replicación en cultivos HUT 78	+ (35,82,89)	+ (35,82,89)	- (35)
Replicación en células Raji	-	-	+ (96)

Continúa

Replicación en linfocitos B que han sido transformados por el virus Eipstein-Barr	+	+	?
	(86)	(86)	
Replicación en linfocitos de Chirpance	+	-	?
	(86)	(86)	
Produce sincitios	+	+	+
	35,134,165)	(35)	(36)
Es citotóxico en linfocitos T	+++	+	?
	(35)	(86)	
Forma partículas intracitoplasmáticas tipo C	+	+	-
	(35)	(35,111)	(111)
Forma partículas intracitoplasmáticas tipo A	-	-	+
	(111)	(111)	(111,113)
La actividad de Retro transcriptasa es dependiente del Mg ²⁺	-	-	+
	(111)	(111)	(111)
La infección puede ser bloqueada por anticuerpos monoclonales dirigidos en contra de las estructuras T4	-	+	?
	(86)	(86)	
Poseen las mismas proteínas gpi60, gp120, gp55, p24 (81,82,89), gp32, p31, (156) y presentan reactividad cruzada con los principales antígenos GAG, ENV, POL y 3' orf (81,82,156).			

Otras propiedades que comparten el SIV_{MAC} y el VIH-1 son las siguientes:

- Usan la molécula CD4 como receptor en los linfocitos
- El mecanismo de ensamble viral.
- La apariencia morfológica de las partículas maduras y la

morfogénesis (35,86).

- Se producen abundantemente en cultivo celular y pueden ser transferidos por sobrenadantes in vitro y por suero libre de células o plasma in vivo (90).
- Son neuropáticos (están asociados a encefalopatía granulomatosa multifocal (89).
- Los dos producen en sus respectivos huéspedes un descenso dramático en el número de linfocitos T4 que conlleva al estado de inmunodeficiencia y a la presentación de infecciones oportunistas que finalmente conducen a la muerte (42).

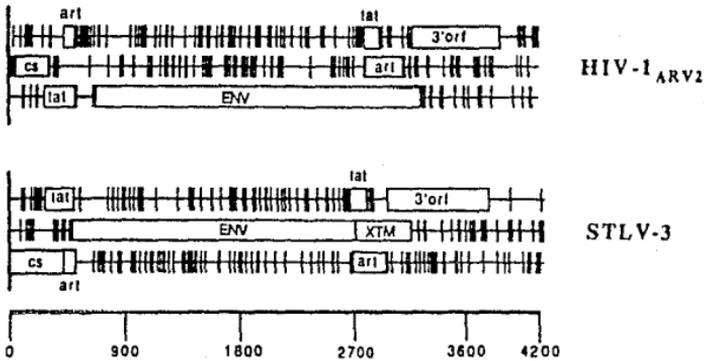
Con respecto al parentesco de las secuencias de nucleótidos entre el VIH-1 y el SIV_{MAC} se ha demostrado que es del 50%. La organización de los genes estructurales y de los genes reguladores es virtualmente idéntica (42,73). En cuanto a las diferencias más notables, el SIV_{MAC} posee un gen denominado Vpx, ausente en el VIH-1 y este último virus contiene el gen Vpu que no está presente en el SIV_{MAC} (42).

Cabe mencionar que a través de los análisis de hibridación, mapeo de sitios de restricción y análisis de secuencias del DNA, se ha encontrado que el SIV_{MAC}, el SIV_{AGM} y el HTLV-IV son idénticos (74,88), sin embargo en otros estudios realizados observaron que el SIV_{AGM} y el HTLV-IV difieren por algunos sitios de restricción enzimática (50), por otra parte, el HTLV-IV y el VIH-2 pueden ser difundidos por su patogenicidad in vitro, mientras que el HTLV-IV en cultivo de células HUT 78 induce sincitios pero no citolisis, el VIH-2 induce la formación

de sincitios pero ocasiona destrucción celular (74).

La organización del genoma es más semejante entre el SIV_{AGM} y el VIH-2 que entre este virus simio y el VIH-1 (74). Por otro lado el análisis de secuencias de nucleótidos de la porción 3' orf del genoma SIV_{AGM} a revelado la conservación de la organización del genoma y un significativo grado de homología de los ácidos aminados a las regiones correspondientes en el VIH-1. Estos resultados son consistentes con los obtenidos de la hibridación entre estos dos virus, el cual por extrapolación puede predecir significativamente mayor homología en las regiones GAG y POL (42). El análisis de secuencias de nucleótidos del gen POL ha revelado un 56% de identidad entre el SIV_{MAC} y el VIH-1 pero un 64% de identidad entre el SIV_{MAC} y VIH-2 (37). Con respecto al VIH-2 este virus está más relacionado con los virus simios SIV que con el VIH-1 (3,84,85).

En el siguiente esquema se ilustra la comparación de la organización genética de los virus VIH-1, VIH-2 y SIV como se puede apreciar, los genes están dispuestos a lo largo de los filamentos de ADN proviral. Las secuencias que constituyen algunos genes se traslapan o no son contiguas, los dos genes que no son comunes a ambos genomas se remarcan.

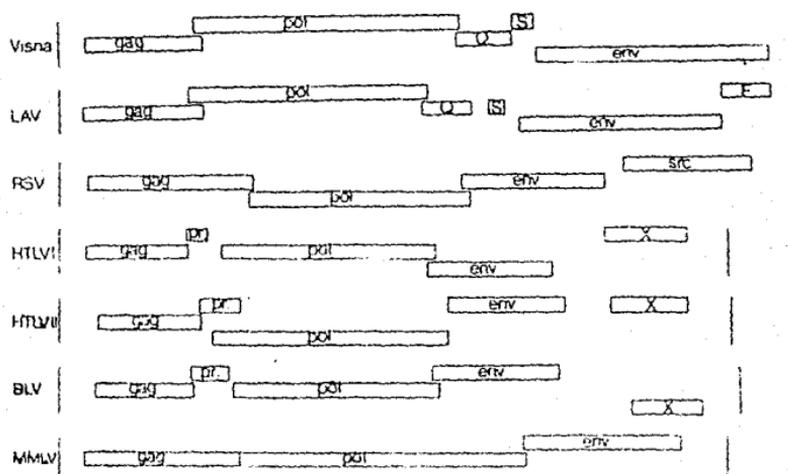


Se han realizado comparaciones entre el VIH y otros Lentivirus como el Maedi-Visna y el virus de la Anemia Infecciosa Equina, pero no se ha encontrado homología significativa detectándose que estos dos virus carecen de las secuencias CS-ORF, TAT, ART y 3' orf (42). Sin embargo se ha observado que el Virus de la Leucemia Felina es más semejante al VIH y el Virus de la Leucemia Bovina ha mostrado tener una estructura y composición también similares por lo que actualmente este último se encuentra dentro de los proyectos de investigación encaminados a la búsqueda de drogas para controlar la enfermedad así como el desarrollo de una vacuna para prevenir el SIDA (123).

Con respecto a los Retrovirus Tipo D que producen el SAIDS,

se han realizado análisis de distribución de secuencias que han revelado que estos virus no tienen homología con el VIH (16,152).

Finalmente, a través de estas comparaciones, se ha podido apreciar que el SIV es semejante al VIH en morfología, secuencia genética, tropismo celular, crecimiento in vitro y efecto sobre el huésped. Considerándose que dentro de los retrovirus animales conocidos hasta el momento, el SIV es el que se encuentra más emparentado con los virus de la Inmunodeficiencia Adquirida Humana (35,42,82,86,89,90,111).



3.11. UTILIZACION DE LOS PRIMATES NO HUMANOS COMO MODELO EXPERIMENTAL EN EL ESTUDIO DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA HUMANO.

Los primates no humanos han permanecido en contacto con el hombre desde sus orígenes. Son manejados durante su caza, captura y transporte en su habitat natural, muchas especies son mantenidas en Bioterios de Centros de Investigación, son amestrados para su exhibición en circos, son exhibidos en parques zoológicos o sirven como animales de compañía. En algunas regiones del mundo, incluyendo algunas zonas de México son utilizados como alimento para el hombre y en otras la cercanía de su habitat con la del hombre obliga la convivencia; todo esto contribuye a que el hombre quede en contacto con los animales vivos, cadáveres, órganos y tejidos, expuesto a los diferentes agentes infecciosos que hospedan. Por lo tanto la gente que se encuentra en contacto con ellos son: las personas que viven o se introducen en el habitat de estos animales, los investigadores, los médicos veterinarios zootecnistas, el personal técnico relacionado, los cazadores, los cuidadores, los obreros forestales y de caminos, los agricultores, la gente que los incluye en prácticas religiosas y magia, la gente que lleva a cabo prácticas zoofílicas, etc.*+.

Debido a la gran similitud que guardan los simios con el hombre desde el punto de vista de su proceso evolutivo, semejan-

* Lazcano, A.A. Comunicación personal.

+ Ruíz, F. Comunicación personal.

za anatómica y características bioquímicas y fisiológicas, se han utilizado y se utilizan ampliamente en las ciencias médicas como modelos para el estudio de agentes causales de diversas enfermedades transmisibles, pruebas de toxicidad de drogas, cirugía, estudios de diferentes entidades autoinmunes. Organos y tejidos de estos animales son empleados como fuentes de células para cultivo de tejidos que a su vez son utilizados para el diagnóstico de enfermedades, producción de biológicos, cultivos virales, etc. (108,109,135,136).

El descubrimiento de un número clínicamente significativo de retrovirus exógenos en la especie humana durante la última década estimuló diversas investigaciones sobre retrovirus en las diferentes especies animales. De particular interés han sido los retrovirus de mamíferos que se infectan de manera natural al reproducirse y que presentan una infección paralela y semejante a la observada en el hombre, evocándose principalmente en estos modelos animales a la interacción huésped-virus que culmina en cáncer o inmunodepresión.

Después del descubrimiento de los VIH, se iniciaron diversas investigaciones tanto en la población humana como en las diferentes especies animales tendientes a encontrar virus semejantes, hasta el momento los que se han hallado más relacionados con estos virus han sido los retrovirus linfotrópicos a células T que hospedan los primates no humanos tanto cautivos como salvajes (35,37,42,74,81,82,86,88,89,90,111,156). Aunado a esto, la presencia del SIV_{AGM} en varias especies de monos sal

vajes entre ellos el Mono Verde Africano, en regiones como Africa Central y Oriental donde se ha observado una alta incidencia de la infección en el humano y donde se ha aislado el VIH-2, pero también el VIH-1, entre otros antecedentes, a hecho suponer a muchos investigadores que el SIDA se originó en este continente a través de la infección con una versión de un virus linfotrópico T simio al hombre en algún tiempo de la evolución, volviéndose patógeno para éste (7,12,29,30,42,56, 125) y por otro lado, la aparición del SAIDS en varias especies de macacos cautivos, la cual ha mostrado tener grandes semejanzas con el SIDA humano (35,42,82,156). llevaron a los diferentes investigadores a considerar que los primates no humanos son el mejor modelo animal para la investigación del SIDA.

Por otra parte, la única especie que ha mostrado tener un cierto grado de susceptibilidad a la infección experimental por el VIH ha sido el chimpancé (54,60).

La infección persistente observada postinoculación experimental del SIV_{MAC} a monos rhesus puede contribuir al estudio del mecanismo por el cual la infección por el VIH en el humano es persistente y es sostenida (36).

Los primates no humanos muestran ser de gran utilidad también en el estudio de otros aspectos como la inmunopatogénesis, las diferentes alternativas terapéuticas para el control de las infecciones oportunistas que se desarrollan en el paciente con SIDA y el desarrollo de una vacuna efectiva y libre de riesgos

(36,37,50,54,60,73,82,83,84,89).

El descubrimiento reciente de una vacuna que evitó que dos monos fueran infectados por el SIDA representa cierta esperanza en la búsqueda de una vacuna para el SIDA humano*.

* Desrosiers, R.: "Una Vacuna Experimental Evitó que 2 Monos Fueran Infectados de SIDA". Excelsior, 14 de Agosto, pag. 5, 1989.

IV. CONCLUSIONES

El SIDA, una enfermedad mortal, de reciente aparición y rápida propagación, de la que en pocos años de su diagnóstico se ha obtenido gran parte de información, aún mantiene grandes interrogantes, dentro de las más relevantes se encuentran el origen y evolución de los virus que la producen, el momento y origen geográfico de la enfermedad, algunos aspectos acerca de sus mecanismos y sus patrones de transmisión, otras alternativas terapéuticas que posean mayor especificidad y sin consecuencias colaterales y el desarrollo de una vacuna eficaz y libre de riesgos.

Acerca del origen de los VIH-1 y VIH-2, del momento y lugar donde se inició la epidemia, han surgido varias y controvertidas hipótesis.

Hasta la fecha, aún no se ha identificado el virus del cual mutaron o recombinaron los virus de la inmunodeficiencia humana, este conocimiento podría suministrar datos muy importantes como el indicar qué porción del genoma confiere el potencial patogénico, información que podría conducir al desarrollo de una terapéutica eficaz y a la utilización del virus progenitor no patogénico como agente inmunizante.

Algunas hipótesis mencionan que el virus progenitor puede ser un virus humano o un virus de otra especie animal. Considerando que en las diferentes especies animales existe una amplia variedad de retrovirus de los cuales muchos no se conoce su patogenicidad y que otras especies animales no han sido estudiadas, se requieren posteriores investigaciones que permitan conocer más acerca de la filogenia y de las propiedades biológicas de los retrovirus en diversos huéspedes a través de la selección evolucionaria de ambos. Al respecto, las investigaciones han dado entre

otros resultados, el descubrimiento de virus simios estrechamente emparentados con el VIH-1 y el VIH-2 que se encuentran infectando a varias especies de primates no humanos de Africa, Asia y otras regiones del mundo. En particular ha llamado la atención el grado de homología encontrado entre el SIV_{AGM} que hospeda el Mono Verde Africano (Cercopithecus aethiops) y el VIH-1, pero sobre todo con el VIH-2. Aunado a esto el SIV_{MAC} aislado de varias especies del género Macaca, cautivas en el Centro de Investigaciones en Primates de Nueva Inglaterra en los E.U.A., agente etiológico del SAIDS, ha sido considerado por algunos investigadores idéntico con el SIV_{AGM}. Estos, entre otros antecedentes han hecho suponer que existe una familia completa de retrovirus cuyo ancestro común puede ser un virus linfotrópico simio del cual derivó a través de la evolución de estas entidades virales y de sus respectivos huéspedes el HTLV-IV, después el VIH-2 y finalmente el VIH-1, o bien que los primates no humanos pudieron haber infectado a los seres humanos con una versión de un virus linfotrópico en tiempos más recientes el cual se hizo patógeno en esta especie.

Con respecto al origen geográfico del SIDA, la hipótesis que ha sido más sustentada por un número considerable de investigadores es la que menciona que la enfermedad surgió en Africa Central, no obstante que está apoyada por antecedentes de peso, éstos no han sido suficientes para confirmarla.

Otras hipótesis mencionan que el virus del SIDA fue creado artificialmente por laboratorios especializados de los E.U.A. o de la Unión Soviética han proporcionado argumentos muy comprometedores que resultan aún más difíciles de demostrar.

Por otro lado, el SAIDS ha mostrado tener grandes semejanzas en las características de su agente etiológico, en su patogénesis, en sus manifestaciones clínicas y patológicas y en su posible origen geográfico con el SIDA humano. No obstante, queda por determinar entre otros aspectos, la relación del Retrovirus Tipo D que se ha considerado también agente etiológico del síndrome en los macacos y que muestra ser diferente tanto al SIV_{MAC} como a los virus VIH-1 y VIH-2.

La infección persistente, el desarrollo de una forma aguda de la enfermedad y la recuperación aparente, obtenidas a través de la inoculación experimental del SIV_{MAC}, es considerado el mejor modelo experimental utilizado para estudiar la inmunopatogénesis. El mecanismo por el cual la infección es obtenida y mantenida puede ser útil para el desarrollo de una vacuna contra el SIDA. Al respecto, el descubrimiento de una vacuna que evitó en su etapa inicial de experimentación, que dos monos rhesus contraerán el SAIDS, representa esperanzas.

El estado de portador asintomático de los Retrovirus Tipo D encontrando podría ser de mucha utilidad para estudiar la inmunopatogénesis de los retrovirus no oncogénicos, inmunosupresores.

El desarrollo de una vacuna para prevenir el SIDA podría facilitarse si los VIH tuvieran la habilidad de infectar y causar la enfermedad en un animal de laboratorio, sin embargo, los intentos han resultado infructuosos a excepción de la infección experimental en el chimpancé, sin embargo, en éste sólo se han observado manifestaciones transitorias correspondientes a la etapa inicial de la infección en el humano, por lo cual se ha llegado a suponer que esta especie ha adquirido resistencia al virus debido a un contacto previo con una versión del VIH dentro de su proce-

so evolutivo, pero para poderlo determinar se hace necesario conocer los mecanismos que pueden estar relacionados con la inmunoselección evolutiva.

El estudio de los retrovirus que infectan a los primates no humanos no sólo es útil para abordar aspectos del SIDA sino también para garantizar la seguridad de los reactivos biológicos elaborados en los tejidos de estos animales y para lograr controlar y posiblemente erradicar el SAIDS de los macacos afectados.

Por las características antes mencionadas, los primates no humanos, hasta el momento, han mostrado ser el mejor modelo animal para el estudio del SIDA; así como también el estudio directo del SAIDS resulta de gran importancia y utilidad para abordar áreas desconocida de la infección por retrovirus.

Actualmente, sólo a través de la eficiente identificación de individuos portadores y de una adecuada respuesta de la población a los programas nacionales de educación sobre el SIDA se podrá controlar el incremento en el número de infectados.

El SIDA cuya evolución y consecuencias finales se desconocen, representa un reto para la ciencia, mismo que en otros tiempos lo fueron para Hipócrates, Livenhook, R. Koch, L. Pasteur, E. Jenner y muchos otros.

Posiblemente el SIDA, en un futuro próximo deje de ser considerado una calamidad mundial permanente o uno de los jinetes del apocalipsis.

LITERATURA CITADA

1. Abud, M.C., Alcocer, Y.J., González, A.P., Díaz, J.E. y Alarcón, S.D.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Rev. Invest. Clin. (Méx.), 36: 311-319 (1984).
2. Adler, M.W.: Range and Natural History of Infection. British Medical Journal , 294:1145-1147 (1987).
3. Albert, J., Bredberg, U., Chiodi, F., Böttiger, B., Fenyo, E.M., Norrby, E. and Biberfeld, G.: A New Human Retrovirus Isolate of West African Origin (SLB-6669) and its Relationship to HTLV-IV, LAV-II, and HTLV-III_B. AIDS Research And Human Retroviruses , 3 (1) 3-10 (1987).
4. Alizon, M. and Montagnier, L.: Lymphadenopathy/AIDS Virus: Genetic Organization and Relationship to Animal Lentiviruses. Anticancer Research , 6: 403-412 (1986).
5. Ammann, A.J.: The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants and Children. Annals of Internal Medicine , 103 (5): 734-737 (1985).
6. Argueta, G.C.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Prescripción Médica , marzo: 6 (1987).
7. Barin, F., Denis, F., Allan, J.S., M'Boup, S., Kanki, P., Lee, T.H. and Essex, M.: Serological Evidence for Virus Related to Simian T-Lymphotropic Retrovirus III in Residents of West Africa. The Lancet, december 21/28: 1387-1389 (1985).
8. Barriga, A.G., Cardena, C.J., Gómez, C.G., Cano, D.C. y Padierna, O. L.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: Presentación de Casos y Revisión de la Literatura. Rev. Med. IMSS., 23: 293-298 (1985).
- 9.- Benenson, A.S.: Control of Communicable Diseases in Man. 14th ed. Washington, D.C. American Public Health Association , pag. 485 (1985).

10. Benitez, B.L.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, (SIDA): Una Nueva Entidad Nosológica. Rev. Med. IMSS, México, 21 (6): 527-535 (1983).
11. Benveniste, R.E., Stromberg, K., Arthur, L.O., Giddens, W.E., Ochs, Jr., H.D., Morton, W.R. and Clagett, J.A.: Transmission of Retroperitoneal Fibromatosis by SAIDS-D/Washington Retrovirus. Annual Meeting Abstracts, 52 (1): 7A (1985).
12. Biggar, R.J.: The AIDS Problem in Africa. The Lancet, January 11: 79-82 (1986).
13. Blanc, M.: El Otro Virus del SIDA. Mundo Científico, 6 (62): 1028-1030 s/año.
14. Bramblett, Claud, A.: El comportamiento De Los Primates. 1a. ed. Fondo de Cultura Económica, México, D.F., 1984.
15. Brun-Vezinet, F., Katlama, C. and Roulot, D.: Lymphadenopathy-Associated Virus Type 2 in AIDS and AIDS-Related Complex, Clinical and Virological Features in Four Patients. Lancet, 1: 128-132 (1987).
16. Bryant, M.L., Marx, P.A., Shigi, S.M., Wilson, B.J., McNulty, W.P. and Gardner, M.B.: Distribution of Type D Retrovirus Sequences in Tissues of Macaques with Simian Acquired Immune Deficiency and Retroperitoneal Fibromatosis. Virology, 150: 149-150 (1986).
17. Bygbjerg, I.C.: AIDS in a Danish Surgeon (Zaire, 1976) (letter) Lancet, April 23: 925 (1983).
18. Carne, C.A., Weller, I.V.D., Satherland, S., Cheingsong-Popov, R., Ferns, R.B., Williams, P., Mindel, A., Tedder, R. and Adler, M.W.: Rising Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Type III (HTLV-III) Infection in Homosexual Men in London. Lancet, June 1: 1261-1262 (1985).

19. Casillas, L.E.: Nuevo Enfoque de una Epidemia. Investigación Científica y Tecnológica, II (148): 19-21 (1989).
20. Center For Disease Control: Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-United States. M.M.W.R., 31: 507-514 (1982).
21. Center For Disease Control: Revision of the Case Definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome for National Reporting-United States. M.M.W.R., 34: 373-375 (1985).
22. Centers For Disease Control: Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome in the San Francisco Cohort Study, 1987-1985. M.M.W.R., 34 (38): 573-578 (1985).
23. Centers For Disease Control: Weekly Surveillance Report: United States AIDS Activity. Atlanta Georgia US CDC., May 26: 3 (1986).
24. Centers For Disease Control: Weekly Surveillance Report: United States AIDS Activity. Atlanta Georgia, US CDC. July 21: 3 (1986).
25. Centers For Diseases Control: Clasification System for Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus Infections. M.M.W.R., 35 (20): 334-339 (1986).
26. Centers For Disease Control: Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. M.M.W.R., 36 (15): 15-155 (1988).
27. Chalifoux, L.V., Ringler, D.J., King, N.W., Sehgal, P.K., Desrosiers, R.C., Daniel, M.D. and Letvin, N.L.: Lymphadenopathy in Macaques Experimentally Infected with the Simian Immunodeficiency Virus (SIV). A.J.P., 122 (1): 104-110 (1987).
28. Chiodo, F., Ricchi, F., Costigliola, P., Michelacci, L., Bovicelli, L. and Dallacasa, P.: Vertical Transmission of HTLV-III. The Lancet, March 29: 739 (1986).

29. Clavel, F., Guétard, D. and Brun-Vézinet, F.: Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS. Science, 233: 343-346 (1986).
30. Clavel, F., Mansinho, K., Chamaret, S., Guétard, D., Favier, V., Ni na, J., Santos Ferreira, M.O., Champalimaud, J.L. and Montagnier, L.: Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection Associated with AIDS in West Africa. The New England Journal of Medicine, May 7: 1180-1184 (1987).
31. Coffin, J., Haase, A., Levy, J.A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., Temin, H., Toyoshima, K., Varmus, H., Vogt, P. and Weiss, R.: Human Immunodeficiency Viruses. (Letter). Science, 232: 627 (1986).
32. Confronting AIDS. Directions for Public Health, Health Care and Research. National Academy Press, Washington, D.C. pg. 40 (1986).
33. Cowan, M.J., Hellman, D., Chudwin, D., Wara, D.W., Chang, R.S. and Amman, A.J.: Maternal Transmission of Acquired Immune Deficiency Syndrome. Pediatrics, 73 (3): 382-386 (1984).
34. Curran, J.W., Lawrence, D.N. and Jaffe, H.A.: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Associated with transfusions. New England Journal of Medicine, 310 (2): 69-75 (1984).
35. Daniel, M.D., Letvin, N.L., King, N.W., Kannagi, M., Sehgal, P.K. and Hunt, R.D.: Isolation of T - Cell Tropic HTLV-III-Like Retrovirus from Macaques. Science, 228: 1201-1204 (1985).
36. Daniel, M.D., Letvin, N.L., Sehgal, P.K., Hunsmann, G., Schmidt, D. K., King, N.W. and Desrosiers, R.C.: Long-Term Persistent Infection of Macaque Monkeys with the Simian Immunodeficiency Virus. J. Gen. Virol., 68: 3183-3189 (1987).

37. Daniel, M.D., Li, Y., Maidu, Y.M., Durda, P.J., Schmidt, D.K., Troup, C.D., Silva, D.P., Marckey, J.J., Kestler III, H.W., Sehgal, P.K., King, H.W., Ohta, Y., Hayami, M. and Desrosiers, R.C.: Simian Immunodeficiency Virus from African Green Monkeys. Journal of Virology, 62 (11): 4123-4128 (1988).
38. Daniels, V.G.: SIDA. 1a. ed. Editorial Manual Moderno, México, D.F., 1985.
39. De la Loma, A., Magallón, M., Ortega, F., Villar, J.M., García, R. M.C., Fontán, G. y Nájera, R.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Estudios Clínicos, Inmunológicos y Microbiológicos en Pacientes Hemofílicos. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. O.P.S., 99 (2): 113-120 (1985).
40. Di Maria, H., Courpotin, C., Rouzioux, C., Cohen, D., Rio, D., Boussein, F. and Dormont, D.: Transplacental Transmission of Human Immunodeficiency Virus. The Lancet, July 6: 215-216 (1986).
41. Emerman, M., Guyader, M., Montagnier, L., Baltimore, D. and Muesing, M.A.: The Specificity of the Human Immunodeficiency Virus Type 2 Transactivator is Different from that of Human Immunodeficiency Type 1. The EMBO Journal, 6 (12): 3755-3760 (1987).
42. Essex, M. y Kanki, P.J.: Origen del Virus del SIDA. Investigación y Ciencia, 147: 32-52 (1988).
43. Evatt, B.L., Gomperts, E.D., McDougal, J.A. and Ransey, R.B.: Coincidental Appearance of LAV/HTLV-III Antibodies in Hemophiliacs and the Onset of the AIDS Epidemic. New England Journal of Medicine, 312 (8): 483-486 (1985).
44. Eyster, M.E., Goedert, J.J., Sarngadharan, M.G., Weiss, S.H., Gallo, R.C. and Blattner, W.A.: Development and Early Natural History of HTLV-III Antibodies in Persons with Hemophilia. J.A.M.A., 253 (15): 2219-2223 (1985).

45. Fauci, A.: Pathogenesis of AIDS. 13th. Annual Conference of the National Council for International Health, Washington, D.C., June 12 (1986).
46. Fenner, F. y White, D.O.: Virologia Médica. 2a. ed. La Prensa Médica Mexicana, S.A., México, D.F., 1981.
47. Feorino, P.M., Jaffe, H.W. and Palmer, E.: Transfusion Associated Aquired Immunodeficiency Syndrome: Evidence for Persistent Infection in Blood Donor. New England Journal of Medicine., 312 (20): 1293-1296 (1985).
48. Fleury, H.J.A., Babin, M., Bonnici, J.F., Chancerel, B. and Le Bras, M.: Virus Related to but not Identical with LAV/HTLV-III in Cameroon. The Lancet, April 12: 854 (1986).
49. Flores, M.L.: Complicaciones Neurológicas. Información Científica y Tecnológica, 11 (148): 34-35 (1989).
50. Franchini, G., Collalti, E., Arya, S.K. Fenyö, E.M., Biberfeld, G., Zagury, F., Kanki, P.J., Wong-Staal, F. and Gallo, R.C.: Genetic Analysis of a New Subgroup of Human and Simian T-Lymphotropic Retroviruses: HTLV-IV, LAV-2, SBL-6669, and STLV-III. AGM: AIDS Research and Human Retroviruses, 3 (1): 11-19 (1987).
51. Friedman, K.A., Laubenstein, L., Marmor, M.: Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men New Yor City and California. Morbidity and Mortality Weekly Report, 30 (25): 305-308 (1981).
52. Fujikawa, L.S., Salahuddin, S.Z., Palestine, A.G., Masur, H., Hussenblatt, R.B. and Gallo, R.C.: Isolation of Human T-Lymphotropic Virus Type III from the Tears of a Patien with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Lancet, 529-530. September 7, 1985.

53. Fultz, P.N., McClure, H.M., Anderson, D.C., Swenson, R.B., Anand, R. and Srinivasan, A.: Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus From Naturally Infected Sooty Mangabey Monkeys (*Cercocebus atys*). Proc. Natl. Acad. Sci., **83**: 5286-5290 (1986).
54. Fultz, P.N., McClure, H.M., Daugharty, H., Brodie, A., McGrath, C. R., Swenson, B. and Francis, D.P.: Vaginal Transmission of Human Immunodeficiency Virus (HIV) to a Chimpanzee. The Journal of Infectious Diseases, **154** (5): 896-899 (1986).
55. Gallo, R.C., Salahuddin, S.Z., Popovic, M.: Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS. Science, **224**: 500-503 (1984).
56. Gallo, R.C.: El virus del SIDA. Investigación y Ciencia, **126**: 31-41 (1987).
57. Gallo, R.C.: The First Human Retrovirus. Investigación y Ciencia, **125**: 78-88 (1987).
58. Gallo, R.C. y Montagnier, L.: El SIDA en 1988. Investigación y Ciencia, **147**: 10-19 (1989).
59. Gesucht, E.: Wer Hat Das AIDS-Virus Unter Die Menschen Gebracht? Die Cia? Das KGB? Der Spiegel, Nr. 46: 272-278 Germany (1986).
60. Gilden, R.V., Arthur, L.O., Robey, W.G., Kelliher, J.C., Graham, Ch.E. and Fischinger, P.J.: HTLV-III Antibody in a Breeding Chimpanzee not Experimentally Exposed to the Virus. The Lancet, march 22: 678-679 (1985).
61. Goedert, J.J., Sarngadharan, M.G. and Biggar, R.J.: Determinants of Retrovirus (HTLV-III) Antibody and Immunodeficiency Conditions in Homosexual Men. Lancet, (2): september 29: 711-716 (1984).

62. Goedert, J.J., Biggar, R.J., Weiss, S.H., Eyster, M.E., Melbye, M., Wilson, S., Ginzburg, H.M., Grossman, R.J., DiGiogia, R.A., Sánchez, W.C., Girón, J.A., Ebbesen, P., Gallo, R.C. and Blattner, W.A.: Three-Years Incidence of AIDS in Five Cohorts of HTLV-III-Infected Risk Group Members. Science, 231: 992-995 (1986).
63. Gordon, S.M., Valentine, F.T., Holzman, R.S., Holliday, R.A., Ba-ggott, B., Chinitiz, L.A. and Brick, P.D.: Acquired Immune Deficien-cy Possibly Related to Transfusion in an Adults Without Known Disea-se-Risk Factors. The Journal of Infectious Diseases, 149 (6): 1030-1032 (1984).
64. Gressentis, A.: El SIDA y el Cerebro. Mundo Científico., 6 (64): 1270-1271 (1986).
65. Groopman, J.E., Salahuddin, S.Z. and Sarngadharan, M.G.: Virologic Studies in a Case of Transfusion-Associated AIDS. New England Jour-nal of Medicine , 311 (22): 1419-1422 (1984).
66. Groopman, J.E., Salahuddin, S.Z., Sarngadharan, M.G. Markham, P.D., Gonda, M., Sliski, A. and Gallo, R.C.: HTLV-III in Saliva of People with AIDS-Related Complex and Healthy Homosexual Men at Risk for AIDS. Science, 226: 447-449 (1984).
67. Guyader, M., Emmerman, M., Sonigo, P., Clavel, F., Montagnier, L. and Alizon, M.: Genome Organization and Transactivation of the Hu-man Immunodeficiency Virus Type 2. Nature, 326:662-669 (1987).
68. Haseltine, W.A. y Wong-Staal, F.: Biología Molecular del Virus del SIDA. Investigación y Ciencia, 147: 22-31 (1988).
69. Hendry, R.M., Wells, M.A., Phejar, M.A., Schneider, A.L., Epstein, J.S. and Quinlan, G.V.: Antibodies to Simian Immunodeficiency Virus African Green Monkeys in Africa in 1957-1962. The Lancet, August 23: 455 (1986).

70. Henrickson, R.V., Osborn, K.G., Madden, D.L., Anderson, J.H., Maul, D.H., Sever, J.L., Ellingsworth, L.R., Lowenstine, L.J. and Gardner, M.B.: Epidemic of Acquired Immunodeficiency in Rhesus Monkeys. The Lancet, February 19: 388-390 (1983).
71. Henrickson, R.V., Maul, D.H., Lerche, N.W., Osborn, K.G., Lowenstine, L.J., Prahalada, S., Sever, J.L., Maden, D.L. and Gardner, M. B.: CLinical Features of Simian Acquired Immunodeficiency Syndrome (SAIDS) in Rhesus Monkeys. Laboratory Animal Science, 34 (2): 140-145 (1984).
72. Herrera, N.: El SIDA, Problema de Salud Pública. Información Científica y Tecnológica, 11 (148): 14-17 (1989).
73. Hirsch, V., Riedel, N., Kornfeld, H., Kanki, P.J., Essex, M. and Mullins, J.I.: Cross-reactivity to Human T-Lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-Associated virus and Molecular Cloning of Simian T-Cell Lymphotropic Virus Type III from African Green Monkeys. Proc. Natl. Acad. Sci., 83: 9754-9758 (1986).
74. Hirsch, V., Riedel, N. and Mullins, J.I.: The Genoma Organization of STLV-3 is Similar to that of the AIDS Virus Except for a Truncated Transmembrane Protein. Cell., 49: 307-319 (1987).
75. Ho, D.D., Schooley, R.T., Rota, T.R., Kaplan, J.C., Flynn, T., Salahuddin, S.Z., Gonda, M.A. and Hirsh, M.S.: HTLV-III in the Semen and Blood of a Healthy Homosexual Man. science, 226: 451-453 (1984).
76. Ho, D.D., Byington, R.E., Schooley, R.T., Flynn, T., Rota, T.R. and Hirsch, M.S.: Infrequency of Isolation of HTLV-III Virus from Saliva in AIDS. New England Journal of Medicine, 313 (25): 1606 (1985).
77. Ho, D.D., Rota, T.R., Schooley, R.T., Kaplan, J.C., Allan, J.D., Groopman, J.E., Resnick, I., Felsenstein, D., Andrews, C.A. and Hirsch, M.D.: Isolation of HTLV-III from Cerebrospinal Fluid Neural Tissues of Patients with Neurologic Syndromes Relates to the Acquired Immu-

- odeficiency Syndrome. New England Journal of Medicine, 313 (24): 1493-1497 (1985).
78. Hunter, D.J. and Gruttola de, V.: Estimation of Risk of Outcomes of HTLV-III Infection. The Lancet, march 22: 677-678 (1986).
79. Jaffe, H.W., Francis, D.P. and McLane, M.F.: Transfusion Associated AIDS: Serologic Evidence of Human T-Cell Leukemia Virus Infection of Donors. Science, 223: 1309-1312 (1984).
80. Jaffe, H.W., Sarngadharan, M.G., Devico, A.L., Bruch, L., Getchell, J.P., Kalyanaram, V.S., Haverkos, H.W., Stoneburner, R.L., Gallo, R.C. and Curran, J.W.: Infection with HTLV-III/LAV and Transfusion-Associated Acquired Immunodeficiency of an Association. Journal of the American Medical Association, 254: 770-773 (1985).
81. Kanki, P. J., McLane, M.F., King, Jr., N.W., Letvin, N.L., Hunt, R.D., Sehgal, P., Daniel, M.D., Desrosiers, R.C. and Essex, M.: Serologic Identification and Characterization of Macaque T-Lymphotropic Retro virus Closely Related to HTLV-III. Science, 228: 1199-1201 (1985).
82. Kanki, P.J., Aloy, J. and Essex, M.: Isolation of T-Lymphotropic Retrovirus Related to HTLV-III/LAV from Wild Caught-African Green Monkeys. Science, 230: 951-954 (1985).
83. Kanki, P.J., Kurth, R., Becker, W., Dreesman, G., McLane, M.F. and Essex, M.: Antibodies to Simian T-Lymphotropic Retrovirus type III in African Green Monkeys and Recognition of STLV-III Viral Proteins by AIDS and Related Sera. The Lancet, June 8: 1330-1332 (1985).
84. Kanki, P.J.: New Human T-Lymphotropic Retrovirus Related to Simian T-Lymphotropic Virus Type III (STLV-III AGM). Science, 232: 238-242 (1986).

85. Kanki, P.J. and Essex, M.: Simian T-Lymphotropic Viruses and Related Human Viruses. Veterinary Microbiology, 17: 309-314 (1988).
86. Kannagi, M., Yetz, J.M. and Letvin, N.L.: In Vitro Growth Characteristics of Simian T-Lymphotropic Virus Type III. Proc. Natl. Acad. Sci., 82: 7053-7057 (1985).
87. Kawakami, T.G., Sun, L. and McDowell, T.S.: Infectious Primate type C Virus Shed by Healthy Gibbons. Nature, 268: 448-450 (1977).
88. Kestler III, H.W., Li, Y., Naidu, Y.M., Butler, C.V., Ochs, M.F., Jaenel, G., King, N.W., Daniel, M.D. and Desrosiers, R.C.: Comparison of Simian Immunodeficiency Virus Isolates. Nature, 331: 619-622 (1988).
89. King, N.W.: Simian Models of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): A Review. Veterinary Pathology, 23: 345-353 (1986).
90. King, N.W., Hunt, R.D. and Letvin, N.L.: Histopathologic Changes in Macaques with an Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). American Journal Pathology, 113 (3): 382-388 (1983).
91. Kolata, G.: Where is the AIDS Virus Harbored?. Science, 232: 1197 (1986).
92. Kwang, H.S., Pedersen, N.C., Lerche, H.W., Osborn, K.G., Marx, P.A. and Gardner, M.B.: Viremia, Antigenemia and Serum Antibodies in Rhesus Macaques Infected with Simian Retrovirus Type I and Their Relationship to Disease Course. Laboratory Investigation, 56 (6): 591-597 (1987).
93. Ladislao, U.: Transmisión Transplacentaria. Primer Caso en el Mundo. Información Científica y Tecnológica, 11 (148): 46-47 (1989).

94. Landesman, S.H., Ginzburg, H.M. and Weiss, S.H.: The AIDS Epidemic. New England Journal of Medicine, 312 (8) 521-525 (1985).
95. Lerche, N.W., Henrickson, R.V., Maul, D.H. and Gardner, M.B.: Epidemiological Aspects of an Outbreak of Acquired Immunodeficiency in Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*). Laboratory Animal Science, 34 (2): 146-150 (1984).
96. Lerche, N.W., Osborn, K.G., Marx, P.A., Prahalada, S., Maul, D.H., Lowenstine, L.J., Munn, R.J., Bryant, M.L., Henrickson, R.V., Arthur, L.O., Gilden, R.V., Barker, C.S., Hunter, E. and Gardner, M.B.: Inapparent Carriers of Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Type D-Retrovirus and Disease Transmission with Saliva. J.N.C.I., 77 (2): 489-496 (1986).
97. Letvin, N.L., Daniel, M.D., Sehgal, P.K., Desrosiers, R.C., Hunt, R.D., Waldron, L.M., Mackey, J.J., Schmidt, D.K., Chalifoux, L.V. and King, N.W.: Induction of AIDS-Like Disease in Macaque Monkeys with T-Cell Tropic Retrovirus STLV-III. Science, 230: 71-73 (1985).
98. Letvin, N.L., Eaton, K.A., Aldrich, W.R., Sehgal, P.K., Blake, B.J., Scholssman, S.F., King, N.W. and Hunt, R.D.: Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Colony of Macaque Monkeys. Proc. Natl. Acad. Sci., 80: 2718-2722 (1983).
99. Letvin, N.L. and King, N.W.: Clinical and Pathologic Features of an Acquired Immune Deficiency Syndrome AIDS, in Macaques Monkeys. Advances In Veterinary Science and Comparative Medicine, 28: 237-265 (1984).
100. Letvin, N.L., D'Connell, J.M., Blake, B.J. and King, N.W. Hematogenous Hexamitiasis in a Macaque Monkey with an Immunodeficiency Syndrome. The Journal of Infectious Diseases, 149 (5): 828 (1984).

101. Levy, J.A., Hoffman, A.D., Kramer, S.M., Landis, J.A. and Shimabukuro, J.M.: Isolation of Lymphocytopathic Retroviruses from San Francisco Patients with AIDS. Science, 225 (4664): 840-842 (1984).
102. Levy, J.A., Kaminsky, L.S., Morrow, W.J.W., Steimer, K., Luciw, P., Dina, D., Hoxie, J. and Oshiro, L.: Infection by the Retrovirus-Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: Clinical, Biological and Molecular Features. Annals of Internal Medicine, 103 (5): 694-699 (1985).
103. Levy, J.A., Shimabukuro, J., Hollander, H., Mills, J. and Kaminsky, L.: Isolation of AIDS-Associated Retroviruses from Cerebrospinal Fluid and Brain of Patients with Neurological Symptoms. Lancet, september 14: 586-588 (1985).
104. London, W.T., Madden, D.L., Gravel, M., Dalakas, M.C., Houff, S. A., Sever, J.L., Henrickson, R.V., Maul, D.H., Osborn, K.G. and Gardner, M.B.: Experimental Transmission of Simian Acquired Immunodeficiency Syndrome (SAIDS) and Kaposi-Like Skin Lesions. The Lancet, oct., 15: 869-873 (1983).
105. Lui, K.J., Haverkos, H.W. and Bregman, D.J.: A Model Based Approach for Estimating the Mean Incubation Period of Transfusion - Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences, 83 (10): 3051-3055 (1986).
106. Mahler, H.: Opening Speech. Conference on AIDS, Paris, June 23-25: 5 (1986).
107. Mann, J.: El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Un problema Mundial. Salud Mundial, Noviembre 12-15 (1986).
108. Mann, J.: Epidemiology of LAV/HTLV-III in Africa. Conference on AIDS, Paris, June 23-25 (1986).

109. Mann, J.: AIDS in Africa. New Scientist , 26 March: 40-43 (1987).
110. Mann, J.M., Chin, J., Piot, P. y Quinn, T.: Epidemiología Internacional del SIDA. Investigación y Ciencia, 147: 72-81 (1988).
111. Mann, R.J., Marx, P.A., Yamamoto, J.K. and Gardner, M.B.: Ultraestructural Comparision of the Retroviruses Associated with Human and Simian Acquired Immunodeficiency Syndromes. Laboratory of Investigation , 53 (2): 194-199 (1985).
112. Martínez, C.D.: Manifestaciones Clínicas. Información Científica y Tecnológica, 11 (148): 31-33 (1989).
113. Marx, P.A., Bryant, M.L., Osborn, K.G., Maul, D.H., Lerche, N.W., Lowenstine, L.J., Kluge, J.D., Zaiss, C.P., Henrickson, R.V., Shiigi, S.M., Wilson, B.J., Malley, A., Olson, L.C., McNulty, W.P., Arthur, L.O., Gilden, R.V., Barker, Ch.S., Hunter, E., Mann, R.J.: Isolation of a New Serotype of Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Type D Retrovirus from Celebes Black Macaques (*Macaca nigra*) with Immune Deficiency and Retroperitoneal Fibromatosis. Journal of Virology, 56 (2): 571-578 (1985).
114. Marx, P.A., Maul, D.H., Osborn, K.G., Lerche, N.W., Moody, P., Lowenstine, L.J., Henrickson, R.V., Arthur, L.O., Gilden, R.V., Gravell, M., London, W.T., Sever, J.L., Levy, J.A., Munn, R.J., and Gardner, M.B.: Simian AIDS: Isolation of a type D Retrovirus and Transmission of the Disease. Science , 223: 1083-1086 (1984).
115. Masur, H., Kovacs, J.A., Ognibene, F., Shelhamer, J. and Parillo, J.E.: Infectious Complication of AIDS. In: De Vita, V.T., Jr., Hellman, S. and Rosenberg, S.A. eds. AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia, J.B. Lipincott: 161-184 (1985).
116. Mathez, D., Leibovitch, J., Sultan, Y. and Maison-Neuve, P.: LAV/HTLV-III Seroconversion and Disease in Haemophiliacs treated in France. [letter]. New England Journal of Medicine, 314: 118-119 (1986).

117. Mathur - Wagh, U., Mildvan, D. and Senie, R.T.: Follow - Up at 41 Years on Homosexual Men with Generalized Lymphadenopathy. New England Journal of Medicine, 313 (24): 1542-1543 (1985).
118. Maul, D.H. Lerche, N.W., Osborn, K.G., Marx, P.A., Zaiss, C., Spinner, A., Kluge, J.D., MacKenzie, M.R., Lowenstine, L.J., Bryant, M.L., Blakeslee, J.R., Henrickson, R.V. and Gardner, M.B.: Pathogenesis of Simian AIDS in Rhesus Macques Inoculated with the SRV-1 Strain of Type D Retrovirus. A.J.V.R., 47 (4): 863-868 (1986).
119. Melbye, M.: The Natural History of Human T - Lymphotropic Virus III. Infection: The Cause of AIDS. British Medical Journal, 292: 5-12 (1986).
120. Merianou, M.V., Tzivaras, A., Lowes, L.P., Kattamis, C., Ladis, V. and Lagogianni, P.R.: False - Positive HILV-III Antibody Tests in Multitransfused Patients with thalassaemia. The Lancet, march 22: 678 (1986).
121. Metroka, C.E., Cunningham - Rudles, S., Polack, M.S., Sonnabend, J. A., Davis, J.M., Gordon, B., Fernández, R.D. and Mouradian, J.: Generalized Lymphadenopathy in Homosexual Men. Annals of Internal Medicine, 99 (5): 585-591 (1983).
122. Minnefor, A., Oleske, J., Zabala, M., Bobila, R., Epstein, L., Boland, M.: Clinical Findings in Pediatric Acquired Immune Deficiency Syndrome [Abstract] In: International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Program Schedule. Atlanta, Georgia, Department of Health and Human Services, April, pag. 44 (1985).
123. Montagnier, L.: Contamination AIDS Risk. Paris Math, april 3: 70-79 (1987).
124. Montagnier, L. and Alizon, M.: The Human Immune Deficiency Virus (HIV): An Update. Ann. Inst. Pasteur/Virol., 138: 3-11, Paris 1987.

125. Montagnier, L., Brunet, J.B. y Klatzman, D.: El SIDA y su Virus. Mundo Científico, 5 (50): 860-868 (1986).
126. Naidu, Y.M., Kestler III, H.W., Li, Y., Butler, C.V., Silva, D.P., Schmidt, D.K., Troup, C.D., Sehgal, P.K., Sonigo, P., Daniel, M.D. and Desrosiers, R.C.: Characterization of Infectious Molecular Clones of Simian Immunodeficiency Virus Type 2: Persistent Infection of Rhesus Monkeys with Molecularly Cloned SIV_{MAC}. Journal of Virology, 62 (12): 4691-4696 (1988).
127. Osborn, K.G., Prahajada, S., Lowenstine, L.J., Gardner, M.B., Maul, D.H. and Henrickson, R.V.: The Pathology of an Epizootic of Acquired Immunodeficiency in Rhesus Macaques. A.J.P., 114 (1): 94-103 (1984).
128. Peterman, T.A., Jeffe, H.W., Feorino, P.M., Getchell, J.P., Warfield, D.T., Haverkos, H.W., Stone - Burner, R.L. and Curran, J.W.: Transfusion Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States. J.A.M.A., 254 (20): 2913-2917 (1985).
129. Petersen, J.M., Tubbs, R.R. and Savage, R.A.: Small Noncleaved B cell Burkitt - Like Lymphoma with Chromosomet (8,14) Translocation and Epstein - Barr Virus Nuclear - Associated Antigen in a Homosexual Man with Acquired Immune Deficiency Syndrome. American Journal of Medicine, 78 (1): 141-148 (1985).
130. Piot, P., Taelman, H., Minlangu, K.B., Mbendi, N., Ndangi, K., Kallambayi, K., Bridts, Ch., Quinn, T.C., Feinsod, F.M., Wobin, O., Mazebu, P., Stevens. W., Mitchell, S. and Mc Cormick, J.B.: Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Heterosexual Population in Zaire. The Lancet, July 14: 65-69 (1984).
131. Popovic, M., Sarngadharan, M.G., Read, E. and Gallo, R.C.: Detection, Isolation and Continous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. Science, 224 (4648): 497-500 (1984).

132. Power, M.D., Marx, P.A., Bryant, M.L., Gardner, M.B., Barr, P.J. and Luciw, P.A.: Nucleotide Sequence of SRV-1, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus. Science, 231: 1567-1572 (1986).
133. Quinn, T.C.: Perspectives on the Future of AIDS. Journal of the American Medical Association, 253 (2): 247-249 (1985).
134. Redfield, R.R. y Burke, S.D.: Infección por VIH: Cuadro Clínico. Investigación y Ciencia, 147: 82-91 (1988).
135. Ruíz, F.: El Uso Racional de los Primates no Humanos en las Ciencias Biomédicas. Instituto Nacional de Virología, Secretaría de Salud, México, D.F.: 1-17 S/A.
136. Ruíz, F. y Ramírez, M.M.: La Utilización de los Primates no Humanos en la Investigación Biomédica. Instituto Nacional de Virología, Secretaría de Salud: 19-26 S/A.
137. Salahuddin, S.Z., Groopman, J.E., Markhan, P.D., Sarngadharan, M. G., Redfield, R.R., McLane, M.F., Essex, M., Sliiski, A. and Gallo, R.C.: HTLV-III in Symptom - Free Seronegative Persons. Lancet, december 22: 1418-1420 (1984).
138. Sarngadharan, M.G., Popovic, M., Bruch, L., Schüpbach, J. and Gallo, R.C.: Antibodies Reactive with Human T - Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) in the Serum of Patients with AIDS. Science, 224: 506-508 (1984).
139. Schlaff, W.D.: Transmission of Disease During Artificial Insemination. The New England of Medicine, 13 (20): 1289 (1986).
140. Scott, A., Ferry, G. and Kingman, S.: The virus Behind The Disease. New Scientist, No. 1552: 36-39 (1987).

141. Scott, G.B., Buck, B.E., Leterman, J.G., Bloom, F.L. and Parks, W. P.: Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants. New England Journal of Medicine, 310 (1): 76-81 (1984).
142. Scott, G.B., Fischl, M.A., Klimas, R.S. and Parks, W.P.: Mothers of Infant with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Evidence for Both Symptomatic and Asymptomatic Carriers. J.A.M.A., 253: 363-366 (1985).
143. Stanislavski, S.: Anatomía Patológica. Primer Congreso Nacional Sobre Síndrome de Inmunodeficiencia, Cocoyoc, Mor., México. Noviembre 29 - Diciembre 2, 1987. Dirección General de Comunicación Social de la Secretaría de Salud, México, D.F. (1987).
144. Stewart, G.J., Tyler, J.P.P., Cunningham, A.L., Barr, J.A., Driscoll, G.L., Gold, J. and Lamont, B.J.: Transmission of Human T - Cell. Lymphotropic Virus Type III (HTLV-III) by Artificial Insemination by Donor. Lancet, september 14: 581-585 (1985).
145. Strecker, R.B.: El Virus del SIDA no Proviene de la Naturaleza, ha sido Creado Artificialmente. Interviu, No. 573: 58-64 (1987).
146. Stricof, R.L. and Morse, D.L.: HTLV-III / LAV Seroconversion Following a Deep Intramuscular Needlestick Injury. [letter] New England Journal of Medicine, 314 (17): 1115 (1986).
147. Stromberg, K., Benveniste, R.E., Arthur, L.O., Rabin, J., Gidden, E.S.W. Jr., Ochs, H.D., Morton, W.R. and Tsai, Ch.Ch.: Characterization of Exogenous Type D Retrovirus from a Fibroma of a Macaque with Simian AIDS and Fibromatosis. Science, 224: 289-954 (1984).
148. Tapia, V.J.C., Espinoza, T.O., Valencia, C.M. del P., Galicia, M. del P. y Flores, R.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Rev. Fac. Med. UNAM, 29 (2): 91-98 (1986).

149. Tapia, R.C. y Cordero, G.: Encuestas Seroepidemiológicas en Grupos de Alto Riesgo. Primer Congreso Nacional Sobre Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Cocoyoc, Mor., México. Noviembre 29 - Diciembre 2, 1987. Dirección General de Comunicación Social de la Secretaría de Salud, México, D.F. (1987).
150. Temple, J.J. and Andes, W.A.: AIDS and Hodgkin's Disease. The Lancet, august 23: 454-455 (1986).
151. Terrell, T.G., Gribble, D.H. and Osburn, B.I.: Malignant Lymphoma in Macaques; A Clinicopathologic Study of 45 Cases. J.N.C.I., 64 (3): 561-566 (1980).
152. Thayer, R.M., Power, M.D., Bryant, M.L., Gardner, M.B., Barr, P.J. and Luciw, P.A.: Sequence Relationship of Type D. Retroviruses which Cause Simian Acquired Immunodeficiency Syndrome. Virology, 157: 317-329 (1987).
153. Thiry, L., Sprecher - Goldberger, S., Jonckeer, T., Levy, J., Van de Perre, P., Henrivaux, P., Cogniaux - Leclerc, J. and Clumeck, N.: Isolation of AIDS Virus from Cell - Free Breast Milk of Three Healthy Virus Carriers. Lancet, 2 (8460): 891-892 (1985).
154. Tsai, Ch.Ch., Warner, T., Uno, H., Giddens, W.E. and Ochs, H.D.: Subcutaneous Fibromatosis Associated with and Acquired Immune Deficiency Syndrome in Pig - Tailed Macaques. American Journal Pathology, 120 (1): 30-37 (1985).
155. Tsujimoto, H., Komuro, A., Iijima, K., Miyamoto, J., Ishikawa, K. and Hayami, M.: Isolation of Simian Retroviruses Closely Related to Human T - Cell. Leukemia Virus By Establishment of Lymphoid Cell Lines from Various non - Human Primates. Int. J. Cancer, 35: 377-384 (1985).
156. Uribe, O.: ¿Cómo se Transmite el Virus del SIDA de Madre a Hijo? Gaceta CONASIDA, Delfos, S.A., México, Año 1 (3): 3-4 (1988).

157. Valdespino, J.L.G.: Transmisión del VIH. Primer Congreso Nacional Sobre Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Cocoyoc, Mor., México. Noviembre 29 - Diciembre 2, 1987. Dirección General de Comunicación Social de la Secretaría de Salud, México, D.F. (1987).
158. Valle, S.L., Saxinger, C., Ranki, A., Antonen, J., Suni, J., Lahdevirta, J. and Krohn, K.: Diversity of Clinical Spectrum of HTLV-III Infection. Lancet, February 9: 301-304 (1985).
159. Vandepitte, J., Verwilghen, R. and Zachee, P.: AIDS and Cryptococcosis (Zaire, 1977). Lancet, April 23, 925, 926 (1983).
160. Vazeux, R., Brousse, N., Jarry, A., Henin, D., Marche, C., Michon, C., Rozenbaum, W., Bureau, J.F., Montagnier, L. and Brahic, M.: AIDS Subacute Encephalitis. American Journal Pathology, 126 (3): 403-409 (1987).
161. Vittecoq, D., Autran, B., Bourstyn, E. and Chermann, J.C.: Lymphadenopathy Syndrome and Seroconversion two After Single Use of Needle Shared with and AIDS Patient. Lancet, May 31: 1280 (1986).
162. Vogt, M.W., Witt, D.J., Craven, D.E., Byington, R., Crawford, D.F., Schooley, R.T. and Hirsch, M.S.: isolation of HTLV-III from Cervical Secretions of Women at Risk for AIDS. Lancet, march 8: 525-527 (1986).
163. Warner, T.F.C.S., Uno, H., Tsai, Ch.Ch. and Giddens, E.: Cutaneous Kaposi's Sarcoma Like Tumor in Pigtail Macaques (*Macaca nemestrina*). Annual Meeting Abstracts, Laboratory of Investigation, 50 (1): 65 A-66A (1984).
164. Watanabe, T., Seiki, M., Hirayama, Y and Yishida, M.: Human T Cell Leukemia Virus Type I is Member of the African Subtype of Simian Viruses (STLV). Virology, 148: 385-388 (1986).

165. Weber, N.J. y Weiss, A.R.: Infection por HIV: Cuadro Celular. Investigación y Ciencia, 147: 92-99 (1988).
166. Williamson, J.D.: Semen Polyamines in AIDS Pathogenesis. Nature, 310: 103 (1984).
167. Wofsy, C.B., Cohen, J.B., Haver, L.B., Paidian, N.S., Michaelis, B. A., Evans, L.A. and Levy, J.A.: Isolation of AIDS-Associated Retrovirus from Genital Secretions of Women with Antibodies to the Virus. Lancet, March 8: 527-529 (1986).
168. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Situation in Europe as of 31 December 1985. Weekly Epidemiological Record, 61 (17): 125-128 (1986).
169. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Data as at 20 February 1989. Weekly Epidemiological Record, No. 9: 61-68 (1989).
170. Yu, X.F., Ito, S., Essex, M. and Lu, T.H.: A Naturally Immunogenic Virion - Associated Protein Specific for HIV-2 and SIV. Nature, 335: 262-265 (1988).
171. Zacarias, F.: SIDA en el Mundo y América. Primer Congreso Nacional Sobre Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Cocoyoc, Mor., México. Noviembre 29 - Diciembre 2, 1987. Dirección General de Comunicación Social de la Secretaría de Salud, México, D.F. (1987).
172. Zagury, D., Bernard, J., Leibowitch, J., Safai, B., Groopman, J.E., Feldman, M., Sarngadharan, M.G. and Gallo, R.C.: HTLV-III in Cells Cultured from Semen of two Patients with AIDS. Science, 226: 449-451 (1984).

173. Ziegler, J.B., Cooper, D.A., Johnson, R.O. and Gold, J.: Postnatal Transmission of AIDS-Associated Retrovirus from Mother to Infant. Lancet, April 20: 896-898 (1985).
174. Zuckerman, A.J.: AIDS and Insects. British Medical Journal, 292: 1094-1095 (1986).
175. Zuckerman, A.J.: AIDS in Primates. British Medical Journal, 292: 158 (1986).