

MEDICINA AL DIA

REVISION DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA. CONCEPTOS ACTUALES

* Dr. Mariano Defilló Ricart

FACP, FACC, FCCP, FAAP, FICA

Director y profesor Escuela de Medicina Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

Secretario del Consejo Educativo y jefe de Enseñanza Hospital Dr. Robert Reid Cabral.

Jefe del Servicio de Cardiología Hospital Dr. Robert Reid Cabral. Asesor Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC)

Cátedra magistral pronunciada en la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico de Santo Domingo.

Octubre 17, 1985

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (S.I.D.A.) se define como: presencia de una enfermedad confiablemente diagnosticada, siendo por lo menos indicativa de una inmunodeficiencia celular subyacente (sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años, Pnevmonía por Pneumocystis Carinii y otras infecciones oportunistas), en ausencia de causas conocidas de inmunodeficiencias subyacentes y de cualquier otro estado de resistencia disminuida, reportado o conocido por estar asociado con la enfermedad: Terapia Inmunosupresora y Neoplasia Linforreticular.¹⁻²

Desde el punto de vista clínico el S.I.D.A. se clasifica en 4 estadios que son: Estadio O: pacientes de alto riesgo, como homosexuales o bisexuales asintomáticos, drogadictos por uso de sustancias endovenosas, hemofílicos, haitianos y otros; Estadio I o Pre-SIDA: Todo aquel de alto riesgo que presente linfadenopatías afectando por lo menos dos cadenas extrainguales de un mínimo de 3 meses de duración; Estadio II: cualquiera del grupo anterior con una infección oportunista, y Estadio III: presencia en cualquiera de alto riesgo de Neoplasias, particularmente Sarcoma de Kaposi y/o varias infecciones oportunistas y fenómenos

autoinmunes, tales como Púrpura Trombocitopénica y/o Anemia Hemolítica.¹² (Cuadro No. 1)

Se conocen 3 clases según las alteraciones de los linfocitos: A) Relación anormal de T coadyuvantes sobre T supresores; B) Función celular anormal de los T, y C) Función celular anormal de los T y los B.¹⁻²

Desde el punto de vista de los hallazgos en los ganglios linfáticos a la biopsia, se conocen 3 tipos: N1) hiperplasia folicular, N2) patrón mixto y N3) involución ganglionar.¹⁻²

EPIDEMIOLOGIA

Hasta el 3 de diciembre de 1984, según reporte de la Oficina Panamericana de la Salud, en Estados Unidos se habían reportado 7,136 casos, de los cuales 99% eran adultos y sólo un 1% eran menores de 13 años en el momento del diagnóstico.³ En Estados Unidos se diagnostican 200 casos nuevos cada semana y cada 6 meses se duplica el número de pacientes afectados.³

En el grupo de los adultos la proporción de hombres a

Cuadro No. 1
S.I.D.A.
ESTADIOS

ESTADIO 0	ESTADIO 1 (PRE-SIDA)	ESTADIO 2	ESTADIO 3
Pacientes de Riesgo	Paciente de Riesgo	Paciente de Riesgo	Proceso Neoplásico (Sarcoma de Kaposi o cualquier otra Neoplasia asociada) y/o
- Homosexual o Bisexual	-	-	Varías infecciones oportunistas y Fenómeno Autoinmune
Asintomático	Linfadenopatía	Linfadenopatía (igual estadio 1)	
- Drogadicto	Por lo menos por cadenas Extrainguinales de por lo menos 3 meses de duración	Una Infección oportunista	
- Hemofílico			
- Haitiano			

Centros para diagnóstico, control y definición del SIDA. Atlanta, Georgia, U.S.A. 1984.

mujeres fue de 14 a 1. 59% eran blancos, 25% negros, 14% de origen latinoamericano y un 2% personas de otras razas o grupos étnicos indeterminados. El 75% provenían de New York, California, Florida y New Jersey.¹⁻⁴

Más del 90% de los casos se produjeron en personas de 20 a 49 años, con un 47% para aquellos entre 30 y 39 años, siendo ésta la edad más afectada.⁴

73% eran homosexuales o bisexuales, 17% drogadictos por uso de E.V., 4% haitianos residentes en los Estados Unidos, 1% hemofílicos, 1% receptores de transfusiones sanguíneas, 1% contactos heterosexuales con una persona que padece SIDA o expuesta a la enfermedad y 4% aquellas que no encajan en ninguno de los ya mencionados.¹⁻⁴

En el grupo de 13 años o menos, el 65% tenían padres con SIDA o en alto riesgo: un 40% tenían uno o ambos padres con antecedentes de abuso de drogas endovenosas, un 23% uno o ambos padres había nacido en Haití. El resto se repartía como sigue: 17% habían recibido transfusiones de sangre, 6% eran hemofílicos y un 12% no encajaba en ninguno de los grupos citados.¹⁻⁴ (Cuadro No. 2)

Cuadro No. 2
S.I.D.A.
TRANSMISION

- Contacto Sexual:
 - Homosexual ♂
 - Heterosexual ♂ ⇌ ♀ (Países Tropicales y Caribe)
- Inoculación Percutánea de Sangre Infecciosa
 - Inoculación agujas contaminadas
 - Administración de productos sanguíneos
- Transmisión pre o perinatal

No existen pruebas de que se transmita por vía aérea ni contactos directos, casuales o sociales.

Los casos de adultos y niños afectados por recibir transfusiones de sangre, sin presentar ningún factor de riesgo, 1% y 17% respectivamente, las habían recibido hasta 5 años antes del inicio de la enfermedad, siendo el rango de 4 y 62 meses con una media de 29 meses para los adultos y 14 meses para los niños.³⁻⁴ Las transfusiones provinieron de 1 a 75 donantes con una media de 16. La mayoría de los adultos las recibieron durante procedimientos quirúrgicos y los niños por problemas médicos asociados al nacimiento prematuro.³⁻⁴ Un estudio reciente, el de Gascon y colaboradores, del Instituto Nacional de Salud de Bethesda, Estados Unidos, en 1984,⁵ demostró que los pacientes crónicamente transfundidos pueden presentar algunas anomalías inmunológicas pero sin alcanzar las observadas en homosexuales y hemofílicos, que se atribuyen entre otras a la repetida exposición de hombres homosexuales al semen⁶ y a concentrados de proteínas plasmáticas respectivamente.⁷

La proporción de pacientes adultos con SIDA en quienes no se han identificado los factores de riesgo ha permanecido relativamente estable y clasifican como atípico. Este grupo heterogéneo puede ser extremadamente importante en las proyecciones y la magnitud del síndrome desde el punto de vista epidemiológico.⁸

El 71% son varones y el 29% mujeres. Algunos tienen Sarcoma de Kaposi sin anomalías inmunológicas. Otros habían tenido contactos con prostitutas y el 30% de éstas habían tenido más de 100 compañeros heterosexuales durante los 5 años anteriores.⁸

Estos informes preliminares de transmisión heterosexual poco común en Estados Unidos también ha sido reportada en Africa y en Haití.⁴⁻⁹⁻¹⁰

En países africanos como Zaire, Burundi y Rwanda, los informes iniciales han documentado que ésta es la modalidad más común de propagación del SIDA; así, en Zaire la relación hombre mujer es de 1.1:1.⁹⁻¹⁰

De manera que estos informes preliminares sugieren que las mujeres pueden exponerse al virus del SIDA por

medio del contacto sexual, el uso de drogas endovenosas o transfusiones, y pueden transmitir el virus a los hombres por medio del contacto sexual; sin embargo, no se sabe si ellas lo transmiten con la misma eficacia que los hombres homosexuales o heterosexuales.⁴

Se sabe que en homosexuales activos sexualmente existen anomalías tales como presencia de anticuerpos a espermatozoides, altos complejos inmunes circulantes y la presencia de anticuerpos Asialo GM.¹¹ Hombres vasectomizados demuestran también anticuerpos a espermatozoides pero no a títulos tan altos como los homosexuales ni tampoco títulos altos de anticuerpos Asialos GM.¹¹ Asialo GM es un glicolípido neutro que se encuentra en las paredes de los linfocitos.¹²

Parece que el semen podría estimular la producción de un factor antilinfocítico y otro factor importante en la transmisión homosexual parece estar relacionado con la importancia de la mucosa rectal como puerta de entrada.

También debe ser mencionado que los casos de SIDA a mayor promiscuidad o mayor actividad sexual, mayor relación estadística es encontrada relacionada con las aberraciones del sistema inmunológico, al menos con los linfocitos T: Inversión de la relación T4 sobre T8.¹³

Los reportes recientes de un SIDA inexplicado con muchas de las características del adulto ocurriendo en recién nacidos en familias con reconocidos riesgos para el SIDA,¹⁴⁻¹⁵ han causado gran preocupación, en lo que concierne al peligro de la desviación de la enfermedad por contactos de miembros de la casa con otras personas pero no existen indicios que apoyen esto. En estos casos la transmisión se efectúa por la madre pre y perinatal.¹⁶

El reporte de la O.M.S. de 1985¹⁷ reza así: "Actualmente podría decirse con bastante certeza que la causa del SIDA es un agente infeccioso, probablemente un retrovirus que se transmite por contacto sexual, la inoculación percutánea de sangre infecciosa, agujas contaminadas o productos sanguíneos. No se dispone de pruebas de que la enfermedad se transmite por el aire. Además, no se han identificado casos entre los amigos, familiares, compañeros de trabajo o personal de salud en contacto directo con personas que padecen SIDA, de manera que es evidente que el riesgo que entraña el contacto casual es bajo o nulo".

Debido a que el período de incubación en adultos se presume es mayor de 1 año (de 6 meses a 4 años), la magnitud plena de este síndrome aún no puede ser juzgada.¹⁸

Sin embargo, la forma de transmisión sugiere que quedará mayormente confinada a los grupos ya afectados, con pequeñas incursiones en otras poblaciones de no alto riesgo.¹⁸

De los 507 casos de SIDA en América Latina, 287 se han reportado en Haití.³

El reporte en 12 países europeos de 559 casos, mostró a Francia a la cabeza con 221 y el grupo entero se dividía en 87.3% homosexuales, 3.5% hemofílicos, 1.5% drogadictos

y el 6.9% sin ninguno de los factores de riesgo.³

En nuestro país, según comunicación personal del Dr. J.M. Rodríguez Grullón, miembro de la Comisión de la Asociación Médica Dominicana para estudio y control del SIDA, han habido 23 casos, de los cuales 6 han fallecido en un término de 9 meses.¹⁹

ETIOLOGIA

La alta incidencia de infecciones a C.M.V., Epstein-Barr y algunos adenovirus en el SIDA, así como el descubrimiento de un defecto celular profundo, y hasta ahora irreversible, que provoca la disminución de los linfocitos T coadyuvantes (helpers) o T4, indujo a pensar que el agente causal podría ser un virus linfotrópico con afinidad por los linfocitos coadyuvantes o T4.¹⁸

Así en 1983 Montagnier y colaboradores aislaron un retrovirus desconocido, tipo D, de un paciente con el síndrome de linfadenopatías relacionado con SIDA, en el Instituto Pasteur.²⁰

El virus se llamó LAV (virus asociado a linfadenopatías) y pudo propagarse in vitro en cultivos de linfocitos T activados por interleuquina 2. Esto demuestra su tropismo hacia linfocitos T.²⁰

En mayo de 1984, Gallo y colaboradores aislaron un grupo de retrovirus citopáticos afines llamados virus linfotrópico de las células T humanas (HTLV-III) en linfocitos extraídos de pacientes con SIDA y en la fase previa al comienzo de la enfermedad. Este es tipo C. Este virus HTLV-III ha sido aislado únicamente de sangre, saliva y semen.²¹

Los retrovirus son agentes que pueden causar tumores malignos en varios vertebrados.²² Uno bien conocido, pero que no afecta humanos, es aquel que en gatos produce una leucemia y también causa inmunosupresión en ausencia de neoplasias.²³

Se conocen otros 2 retrovirus que afectan al humano; ellos son: Virus de la leucemia de células T humana I y II,²⁴ los cuales están asociados con leucemias agudas²⁵ y crónicas²⁶ de células T. El hallazgo del síndrome en haitianos, en Estados Unidos o en Haití, soporta más la asociación con estos virus, ya que Haití es un área endémica para el virus de la leucemia de células T humana.²⁷

Los retrovirus deben su nombre al hecho de poseer una transcriptasa invertida que les permita formar DNA a partir de RNA, o sea, lo contrario de lo usual.⁴ Este DNA es una copia del DNA de su genoma vírico. La copia del DNA se integra en el genoma de la célula huésped y en el caso HTLV I y II, el virus induce la proliferación de células T causando leucemia de células T o linfomas.⁴ En los casos de SIDA, los retrovirus infectan preferentemente la población de linfocitos T coadyuvantes, causando citolisis y finalmente la disminución de ellos, y provocando entonces inmunosupresión del sistema inmunitario de mediación celular.⁴

Es concebible que un retrovirus con tropismo para linfocitos T sufriera una mutación que le confiriera una influencia tóxica más proliferativa en la célula huésped.¹⁸

En los primeros informes se reportó el aislamiento del retrovirus en 18 de 21 casos de linfadenopatías, en 3 de 4 madres de niños con SIDA, en 26 de 72 casos de SIDA y sólo en 1 de 137 testigos, éste contrajo el SIDA poco después.⁴

Se han hecho cultivos del virus obtenido de linfocitos T, ganglios, semen y saliva de pacientes con SIDA y de pacientes de alto riesgo.⁴ El anticuerpo contra el retrovirus se encuentra en más del 90% de estos pacientes y en menos del 1% de las personas sanas o de aquellas que padecen otras enfermedades inmunosupresoras.⁴

En 1984 un gran avance en el SIDA surgió: los estudios serológicos en los que se aplica la prueba de inmunoabsorción enzimática (Elisa). Esto ha permitido observar importantes aspectos de la propagación y transmisión del virus, pues permite detectar anticuerpos al virus HTLV-III, proveyendo por lo tanto un indicador de si una persona ha estado expuesta o no al virus, usándose para pruebas de screening y en la investigación epidemiológica del SIDA.²¹ (Cuadro No. 3)

Una prueba positiva indica que la persona ha estado expuesta al virus y que ha desarrollado una respuesta inmunológica (anticuerpos séricos). Sin embargo, esta prueba no indica si el paciente alberga el virus en esos momentos, o si es un portador, aunque el virus ha sido aislado de sujetos con anticuerpos positivos.²⁸

Debe recordarse que cuando usado con fines diagnósticos, una prueba adicional confirmatoria se recomienda y que además estudios adicionales son necesarios para demostrar que no hay anticuerpos a otros virus que puedan producir una reacción cruzada.²⁹⁻³⁰⁻³¹

Aunque la seroconversión ha sido documentada en humanos y chimpancés, entre 2 y 8 semanas después de la inoculación con material de personas positivas para el virus o con el SIDA,³²⁻³³ anticuerpos detectables no se han desarrollado en algunos asintomáticos, inmunológicamente normales infectados con el HTLV-III por más de 6 meses.³¹⁻³⁴

Estas personas virus positivas-anticuerpos negativas pueden representar el estadio más temprano de la infección por HTLV-III, con activa replicación viral y muy poca o no respuesta de anticuerpos, probablemente un estadio de exceso de antígeno.³¹⁻³⁴

El desconocido número de personas en tal situación, virológicamente positivas pero serológicamente negativas, complica aún más el cuadro del SIDA.³¹⁻³⁴

La identificación de estos casos es sumamente importante porque la infección por HTLV-III/LAV es a menudo transmitida por portadores asintomáticos.³

La infección con HTLV-III/LAV puede ser persistente y asintomática por años³⁶ pero se presume que un número desconocido pero definitivo de los expuestos contraerá el SIDA.³¹⁻³⁸

El estudio de Godert y colaboradores, 1984, estima que un 6.9% de varones homosexuales seropositivos desa-

Cuadro No. 3
ANTICUERPOS HTLV-III (ELISA)

	POR CIENTO	REPORTADO	AÑO
1) Grupos de Bajo Riesgo			
E.J.: Donantes de Sangre			
Heterosexuales	> 1%	Sargadharan-Gallo	1984
Mujeres			
2) Grupos de Alto Riesgo			
Homosexuales	22-65%	Pitchenik	1985
Drogadictos (Ojo E.V.)	87%	Pitchenik	1985
Hemofílicos	56-100%	Pitchenik-Jaffe	1985
- Inmigrantes en Estados Unidos			
Residentes en Haití	> 5%	Frank	1985
A) Personal de Laboratorio	3.7%	Pitchenik	1985
B) Pacientes de Consulta Externa	2.9%	Pitchenik	1985
3) Otros			
Africa	10-30%	Kestens-Brun Vezinet	1985-1984
República Dominicana (1,051 casos)	3.8%	Comisión A.M.D.	1985

rollan el SIDA cada año.³⁷ Se estima que 1 de cada 26 a 28 seropositivos al HTLV-III desarrollará el SIDA según estadísticas de datos de San Francisco y Londres.³⁸

Otro problema que ha surgido recientemente es que aquellos expuestos podrían eventualmente desarrollar linfomas tal como el Burkitt o Hodgkin o no Hodgkin, ya que el HTLV-III comparte propiedades con los conocidos retrovirus asociados a Leucemia y con los virus lentos, por tanto ya ha sido asociado con trastornos neurológicos.¹⁸

Se piensa que el modelo de transmisión de la Hepatitis B es similar para el SIDA.

La frecuencia de anticuerpos al virus en poblaciones de bajo riesgo, como donantes de sangre entre otros, es menos del 1%,²¹ sin embargo en Africa fluctúa entre un 10 a 30%,³⁹⁻⁴² en haitianos, viviendo en Haití, 2.9 a 3.7% y en haitianos inmigrantes residentes en New York por debajo del 5%, es decir, de 6 o más veces menores que las reportadas por pacientes con alto riesgo, lo que permite expresar que no todas las poblaciones haitianas son de alto riesgo y que probablemente únicamente un selecto subgrupo de ellos lo sea.⁴³

En nuestro país se han examinado muestras de 1,051 pacientes, resultando un 3.8% positivos.¹⁹

La frecuencia de seropositividad a anticuerpos al virus ha ido en constante aumento en las comunidades homosexuales; así en San Francisco, California, desde 1% en 1978 aumentó a 65% en 1984, así mismo ha ido ocurriendo en drogadictos y hemofílicos.⁴⁴

Todos los estudios seroepidemiológicos parecen demostrar que la exposición al virus es mucho más común que la propia enfermedad y así la existencia de un estado asintomático de portador, un estado sintomático benigno con anomalías inmunológicas benignas (Pre-Sida), la linfadenopatía crónica y otras enfermedades malignas además del SIDA, podrán ser estadios de un mismo cuadro.¹⁻³

Ellos son:

Anormalidades Inmunológicas

A) Linfopenia = 1

Predominantemente debida a defecto selectivo en subgrupos de coadyuvantes (OKT 4, Leu 3) de Linfocitos T (T4).

Inversión Relación T4 / T8.

B) Disminuida función de células T, in vivo = 42

Susceptibilidad a neoplasias

Susceptibilidad a infecciones oportunistas

Disminuida sensibilidad tipo tardía

C) Alterada función de células T, in vitro

Disminuida transformación blástica

Disminuida alorreactividad

Disminuida citotoxicidad específica y no específica

Disminuida habilidad para proveer ayuda a linfocitos B

D) Activación policlonal de células B

Elevados niveles de inmunoglobulinas séricas totales

y circulantes complejos inmunes

Inhabilidad de crear de nuevo una respuesta serológica a un antígeno nuevo

Aumento número espontáneo de células secretoras de inmunoglobulinas

Refractariedad a las señales normales in vitro para activación de células B.

Fauci et Al

Ann Intern MED 100:92, 1984.

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

El SIDA es una de las más devastantes enfermedades del sistema inmunológico.⁴⁵⁻⁴⁹

Una de las más destacadas anomalías es la severa linfopenia con conteo total de linfocitos a menudo inferior a 500 por mm³, esta linfopenia es predominantemente debida a una pérdida de linfocitos T de sangre periférica, que llevan un fenotipo definido de coadyuvantes, T4, por anticuerpos monoclonales OKT o Leu 3.

Pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi de inicio solamente, tienen un número absoluto mayor de linfocitos T4 que aquellos que inicialmente se presentan con infecciones oportunistas severas o comprometedoras de vida; esto quizás sea la razón por la que los SIDA con Kaposi sólo de inicio tengan una más larga sobrevivencia a juzgar por los datos del C.D.C. de Atlanta y probablemente representen o estén en un estadio más temprano en el curso de una progresiva inmunodeficiencia.¹⁸

Aunque no se conoce la causa fundamental del trastorno inmunológico, el resultado final: una profunda alteración de la función de células T tanto in vivo como in vitro, es muy evidente.¹⁸

In vivo se manifiestan por el desarrollo de neoplasias, de infecciones oportunistas y la anergia cutánea o inhabilidad de producir una reacción de hipersensibilidad tardía.¹⁸

Menos del 10% han mostrado pruebas cutáneas positivas a apropiados antígenos. Esta función puede estar variablemente intacta en los estadios tempranos del síndrome.¹⁸

Virtualmente todas las pruebas de función de linfocitos T, in vitro, están disminuidas en el SIDA.¹⁸

Los linfocitos B de sangre periférica, de pacientes con SIDA, se caracterizan por un enorme grado de activación policlonal. Esta activación se demuestra serológicamente por elevados niveles de inmunoglobulinas totales, predominantemente IgE e IgA. Además complejos inmunes circulantes han sido encontrados en la mayoría de los sueros de casos de SIDA,⁴⁵⁻⁴⁷⁻⁴⁹⁻⁵⁰ así como un aumentado número de linfocitos B periféricos que espontáneamente segregan inmunoglobulinas reflejando una activación policlonal; paradójicamente esta activación se acompaña de una incapacidad de montar de nuevo una respuesta serológica.¹⁸

Además de las anomalías de linfocitos T y B, existen otros marcadores serológicos de una función inmune

alterada, tales como: presencia de forma labil al calor de alfa interferón,⁵¹ aumentados niveles de alfa timosina⁵² y la presencia de sustancias capaces de suprimir in vitro las respuestas inmunológicas normales de linfocitos.⁵³

También se cree que en el SIDA se reduce la producción por linfocitos, de ciertas linfocinas y de otros mediadores químicos de las inflamaciones particularmente la síntesis y/o la secreción de la interleuquina 2, así como de gamma interferon.¹⁸

De hecho se ha demostrado in vitro que la adición de esta interleuquina 2 restituye algunas de las funciones inmunitarias in vitro por lo que, basado en estos estudios, pacientes con SIDA están siendo tratados con ella y otros inmunomoduladores a fin de fortalecer el sistema inmunitario contra las infecciones oportunistas.¹⁸

Se sabe que la interleuquina 2 tiene un rol en la proliferación y diferenciación de linfocitos T y además estimula la producción de gamma interferón.¹⁸

Gamma interferón tiene la habilidad de promover la función citotóxica linfocítica.¹⁸

SINDROMES CLASICOS

El síndrome clásico de SIDA comprende las infecciones oportunistas, el Sarcoma de Kaposi y otras neoplasias linfoides.¹⁸ (Cuadro No. 4)

Cuadro No. 4
SINDROMES CLASICOS

Con Pneumonía a <i>Pneumocystis carinii</i>	51%
Con Sarcoma de Kaposi	27%
Con ambos	6%
Sin ninguno y con otras infecciones oportunistas	16%
	100%

C.D.C. Atlanta
Fauci
Ann Intern Med 100: 92, 1984.

Indudablemente la infección oportunista más común es la Pneumonía por *Pneumocystis Carinii*.

La manifestación más común, el 51%, Pneumonía a *Pneumocystis Carinii* sin Sarcoma de Kaposi, sigue con un 27% el Sarcoma de Kaposi sin Pneumonía a *P. Carinii*, luego un 6% tienen ambos y un 16% tienen otras infecciones oportunistas sin pneumonía a *P. Carinii* ni Sarcoma de Kaposi, datos según el C.D.C. de Atlanta.¹⁸

Hay otros 2 síndromes descritos que son el de linfadenopatía crónica y uno muy recientemente descrito, en marzo 1985, en Sidney, Australia denominado Acute A.I.D.S. Retrovirus Infection o S.I.D.A. Agudo por infección a retrovirus.⁵⁴

El síndrome de linfadenopatía crónica en homosexua-

les para la mayoría de los investigadores es hoy un estadio anterior al SIDA clásico, correspondiendo al estadio II.²⁻³

El síndrome de SIDA agudo por retrovirus fue observado en 12 australianos homosexuales presentando un cuadro parecido a Mononucleosis Infecciosa, durando de 3 a 14 días, con un inicio agudo con fiebre, sudores, malestar general, letargia, anorexia, náuseas, neuralgia, artralgia, cefalea, dolor de garganta, diarrea, linfadenopatía generalizada, erupción troncal maculoeritematosa y trombocitopenia. Todos mostraron una seroconversión al HTLV-III con inversión de T4: T8 en 8 de ellos.⁵⁴

La Penumonitis por *Pneumocystis Carinii* es la más frecuente de las penumonitis difusas, siendo los otros gérmenes responsables: Citomegalovirus, *Criptococo neofomans*, *Mycobacterium avium intracellulare* y aún el Sarcoma de Kaposi en su forma pulmonar con hemorragias intravoleares.¹⁸ (Cuadro No. 5)

Cuadro No. 5
S.I.D.A.
INFECCIONES OPORTUNISTAS

- 1) Protozoa
Pneumocystis Carinii – *Toxoplasma* – *Criptosporidium* – *Entamoeba*
- 2) Virus
C.M.V. – Ebstein Barr – Herpes – Varicela – Adenovirus – Hepatitis B.
- 3) Hongos
Cándida – *Criptococo* – *Histoplasmosis*
- 4) *Mycobacteria*
Avium Intracellulare – T.B. – *Xenopi*
- 5) Bacterias
Campylobacter – *Shigella* – *Salmonella* – *Neisseria*
- 6) Espiroquetas
Treponema

Modificado de H. Koenig. Boletín C.I.D.I. Enero-marzo 1985.

La Pneumonía por *P. Carinii* en el SIDA difiere, de la forma que ocurre en otros grupos de inmunosuprimidos,¹⁸ por ser subaguda o insidiosa de inicio y además porque la terapia medicamentosa es a menudo complicada con reacciones adversas; produciendo tos leve y discomfort torácico de 2 a 10 semanas de duración.

La radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares discretos, o muy sutiles, sin afección pleural, lo que hace que a menudo se interprete como negativa, existiendo solamente una discreta hipoxemia,¹⁸ usualmente lavados bronquiales permiten encontrar el parásito en gran número, pero si esto es negativo debe recurrirse a la biopsia pulmonar. La

Pneumonía puede ocurrir en presencia de otra infección concomitante.¹⁸

La moniliasis oral es encontrada muy comúnmente y su extensión distal al esófago produce erosiones esofágicas, quejándose los pacientes de disfagia y de dolor quemante retroesternal. Los estudios con bario demuestran estas ulceraciones de mucosa y muestras de biopsias esofágicas revelan una moniliasis invasiva.¹⁸

Infecciones herpéticas son frecuentes tanto las infecciones primarias como las recurrentes por herpes simple, presentándose como vesículas sobre bases eritematosas en áreas oral, genital y perianal. Las recurrencias suelen presentarse como ulceraciones extensas en región genital y perirectal pero pueden también afectar mucosas esofágicas y traqueobronquial.¹⁸

El citomegalovirus ha sido aislado de varios sitios, incluyendo cultivos de garganta, orina y sangre, prácticamente de todos los pacientes estudiados en el N.I.H. de Bethesda y el Ebstein-Barr, de cultivos de garganta y linfocitos periféricos, de casi todos los casos del N.I.H.¹⁸ (Cuadro No. 6)

Cuadro No. 6
S.I.D.A.
INFECCIONES POR C.M.V.

Pneumonitis Intersticial
Coriorretinitis
Encefalitis
Púrpura Trombocitopénica
Lesiones Gastrointestinales Ulcerativas
Fiebre
Erupción Maculopapular
Linfopenia
Granulocitopenia
Infecciones por Ebstein Barr
Indicativas de tendencia a desarrollo de Neoplasias Linfoides

Fauci y Cols. Ann Intern Med. 100:92, 1984.

El 95% de los homosexuales tienen títulos altos de anticuerpos contra C.M.V. y algo menos contra Ebstein Barr. Se ha determinado que los homosexuales excretan continuamente el C.M.V. en la orina contrastando con los heterosexuales que lo eliminan muy poco o nada a través del tracto urinario.⁵⁵

Las manifestaciones potenciales del C.M.V. son muy variadas incluyendo pneumonitis intersticial, coriorretinitis, encefalitis, púrpura trombocitopénica, lesiones gastrointestinales ulcerativas, erupciones cutáneas maculopapulares, fiebre, linfocitopenia y granulocitopenia.¹⁸

La estrecha asociación con el virus Ebstein Barr podrá

ser indicativa de la propensión de estos pacientes a desarrollar neoplasias linfoides.¹⁸

El Mycobacterium Avium Intracellulare, una micobacteria atípica, había sido rara vez causante de una enfermedad diseminada, pero en pacientes con SIDA ha sido un común patógeno⁵⁶⁻⁵⁷ produciendo micobacteremia⁵⁸ y diseminación, pudiendo cultivarse de médula ósea, ganglios y biopsia hepática.¹⁸

Los cambios histopatológicos muestran un proceso histiocítico ya que los verdaderos granulomas están pobremente formados o ausentes.¹⁸

El mycobacterium forma grandes grupos intracelulares, en citoplasmas de histiocitos, simulando los globi del M. leprae en la lepra lepromatosa.¹⁸

La afectación del sistema nervioso central ocurre en muchos pacientes y puede presentarse como una encefalopatía progresiva idiopática, meningitis criptocócica recurrente, lesiones como masas ocupadoras de espacio por toxoplasma gondii, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma del S.N.C.¹⁸ (Cuadro No. 7)

Cuadro No. 7
S.I.D.A.
ENVOLVIMIENTO DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

-
1. Encefalopatía Progresiva Idiopática
 2. Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
 3. Meningitis Criptocócica Recurrente
 4. Lesiones como masas ocupantes por Toxoplasma Gondii
 5. Linfoma
-

Fauci y Cols. Ann Intern Med 100:92, 1984.

La encefalopatía idiopática se caracteriza por una lenta y progresiva demencia sin signos focales cerebrales por T.C.A., pero puede haber agrandamiento de los ventrículos laterales. Resultados de biopsia cerebral o autopsia sólo muestran inflamación no específica, a menudo con desmielinización sin ningún agente etiológico demostrable.¹⁸

La leucoencefalopatía multifocal progresiva puede mostrar lesiones a la T.A.C. y biopsia de cerebro muestra inclusiones celulares características.¹⁸

La meningitis criptocócica es una relativa común complicación y es a menudo parte de un proceso diseminado con hemocultivos y cultivos de médula ósea positivos. Tiende a recurrir a pesar de una terapia adecuada.¹⁸

Toxoplasma gondii y linfoma son las más comunes causas de masas ocupantes en el S.N.C. Desafortunadamente las pruebas serológicas para toxoplasma no han sido siempre útiles y para el diagnóstico definitivo se requiere el hallazgo del parásito en secciones tisulares.¹⁸

La coriorretinitis es frecuente en los pacientes del

SIDA, siendo la más común la por C.M.V.⁵⁹ pero ocasionalmente puede ser por *T. gondii*.¹⁸

Inicialmente las lesiones son asintomáticas, apareciendo como exudadas perivasculares y hemorragias pero con el crecimiento de las lesiones se envuelve la mácula comprometiéndose la visión.¹⁸ En autopsias se encuentran numerosas inclusiones celulares citomegálicas en tejidos necróticos de retina, coroides y nervio óptico.¹⁸

Diarrea persistente o recurrente es un problema frecuente en este síndrome.¹⁸ El cuadro varía desde varias deposiciones blandas hasta diarrea acuosa en volúmenes copiosos, pudiendo alcanzar hasta 15 litros por día.¹⁸ Kotler y colaboradores describieron en 1984 una enteropatía asociada con el SIDA, la que debido a sus cambios histológicos sugiere un proceso patológico específico afectando la lámina propia del intestino delgado y colon, en algunos de los afectos, sin que se pueda demostrar ningún agente patógeno, a pesar de la más exhaustiva investigación.⁶⁰

Los homosexuales con SIDA presentan un amplio rango de problemas intestinales por organismos entéricos que causan una enfermedad sintomática, en la población general homosexual, incluyendo *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Shigella-Salmonella* y *Campylobacter* especies.¹⁸ Terapia apropiada para eliminar estos patógenos a menudo falla, para eliminar la copiosa diarrea acuosa. Algunos pacientes con diarrea acuosa persistente tienen *Cryptosporidium*. El *Cryptosporidium* es una coccidia entérica que se adhiere a la superficie epitelial del intestino grueso y delgado, sólo afecta inmunocomprometidos.⁶¹

Algunos pacientes presentan una enfermedad celiaca, lesiones por C.M.V., infiltración de la pared intestinal por *M. Avium* intracelular o sarcoma de Kaposi, afectando el sistema gastrointestinal; muchos pacientes con diarrea persistente no muestran ningún agente patógeno a pesar de la más exhaustiva investigación y hasta en autopsias.¹⁸

Las infecciones más comprometedoras de vida por su diseminación en la serie de autopsias del N.I.H., 16 casos, fueron: citomegalovirus 14, *M. avium* intracelular 9, y *Cryptococcus* 6. Luego siguieron la neumonía a *P. carinii* 3, y el *T. gondii* intracerebral.¹⁸

SARCOMA DE KAPOSI Y OTRAS NEOPLASIAS

Dos tipos de neoplasias son vistas con aumentada frecuencia en pacientes con SIDA: 1ro. el Sarcoma de Kaposi⁵⁰ y 2do. linfomas malignos de varios tipos histológicos incluyendo el de Burkitt,⁶² Linfoma inmunoblástico⁶³ (o subtipo del histiocítico difuso de Rappaport), Linfoma linfoblástico⁶⁴ y Enfermedad de Hodgkin.¹⁸

Muy rara vez coexisten el Kaposi y los linfomas malignos en el mismo paciente.⁶⁴

Hay además 2 otras neoplasias con aumentada frecuencia en homosexuales jóvenes, primer grupo de riesgo para el SIDA: el carcinoma escamoso de la lengua⁶⁵ y el carcinoma

cloacoagénico del recto.⁶⁶ No se cree que estos dos estén directamente relacionados con el SIDA pero coincidentalmente ocurren en homosexuales.¹⁸

La magnitud del problema del Sarcoma de Kaposi en el SIDA es enorme pues cerca del 40% que lo desarrollan han fallecido.¹ (Cuadro No. 8)

Cuadro No. 8
SARCOMA DE KAPOSI

EPIDEMICO		NO EPIDEMICO
Ocurrencia	SIDA	Viejos judíos e italianos Áreas del Burkitt transplantados en haitiano
Envolvimiento extracutáneo u orgánico	72%	10%
* Respuesta a terapia usual (radioterapia)	Pobre	Excelente
		Facci y cols. Ann Inter Med 100:92, 1984
Sitios: Ganglios linfáticos		81%
Tubo digestivo		
entero		81%
Pulmón		11%

* El éxito final en el manejo de las neoplasias asociadas al SIDA muy probablemente depende de la remisión de la inmunodeficiencia.

La causa del Sarcoma de Kaposi es desconocida. Su desaparición cuando la inmunodeficiencia puede ser revertida vincula la causa a la inmunodepresión y apoya la proposición de que la enfermedad puede ser reactiva más que una transformación maligna.¹⁸ Datos estadísticos abundantes vinculan el C.M.V. a las formas no epidémicas del Kaposi.⁶⁷⁻⁶⁸

La alta frecuencia de HLA-DR 5 en una serie de Kaposi, implica que fenómenos genéticos de respuesta inmune pueden ser contribuyentes al desarrollo de la enfermedad.⁶⁹

El Sarcoma de Kaposi, no epidémico, ocurre en ancianos, judíos e italianos; niños o jóvenes africanos donde el linfoma de Burkitt es prevalente, en haitianos y en recibidores de trasplantes.¹⁸ Tiene sólo cerca de un 10% de envolvimiento orgánico extracutáneo.⁷⁰

El Kaposi epidémico, el que ocurre en el SIDA, tiene 4 subtipos clínicos basados en el grado de invasión local así como el envolvimiento orgánico y linfático: 1) El nodular;

consiste de nódulos o placas azulosas o marronzcas confinadas a la piel, usualmente comenzando en las piernas; sin embargo las lesiones pueden ser numerosas y diseminadas. Autotransplatación⁷¹ y fenómeno de Koebner⁷⁰ han sido vistos; 2 y 3) El florido y el infiltrativo son lesiones localmente destructivas, causando el florido lesiones fungosas de piel y el último, invasión de tejidos profundos y huesos por extensión directa desde piel, y 4) El diseminado o linfadenopático caracterizado por diseminación distante a órganos viscerales o ganglios linfáticos.¹⁸

Contrariamente a la forma no epidémica, en la epidémica el involucramiento extracutáneo u orgánico afecta ganglios linfáticos 81%, tracto gastrointestinal (entero) 81%, y pulmón 11%.¹⁸

La forma epidémica del Kaposi no responde tan bien a radioterapia como la no epidémica, teniendo que recurrirse a varios agentes quimioterapéuticos, solos o combinados, y hasta al interferón.¹⁸

Se han reportado espontáneas curaciones de Sarcoma de Kaposi, en la forma clásica, no epidémica, de cerca de un 10%. Esto ha sido observado en casos de trasplante de riñón y en algunos estados de inmunosupresión cuando se corrigen; sin embargo sólo ha ocurrido en 2 casos, asociado al SIDA hasta junio 1985.⁷²

Debemos tener presente que el éxito final en el manejo de las neoplasias asociadas al SIDA muy probablemente depende de la reversión de la inmunodeficiencia.¹⁸

El involucramiento de otros órganos en el SIDA ha sido reportado en los últimos tiempos: Riñón, Suprarrenales y Médula ósea.

Pardo y colaboradores estudiaron 75% pacientes con SIDA, entre enero de 1982 y diciembre 1983, encontrando que el 10% eran nefróticos y el 50% tenía proteinuria mayor de 0.5 G/dl. Había historia de uso de drogas E.V. en 35%, 36 de los 75 pacientes mostraron cambios glomerulares: Lesiones mesangiales frecuentes y depósitos asociados con proteinuria ligera asintomática; esclerosis glomerular focal y segmentaria en algunos con síndrome nefrótico.⁷³

Tapper y colaboradores reportaron en 1984 que estaban impresionados con la regularidad que el C.M.V. envuelve las suprarrenales, en pacientes homosexuales con el SIDA.⁷⁴ Parece que el C.M.V. tiene un fuerte tropismo por los suprarrenales y esto no se conocía anteriormente.⁷⁴ En su revisión de 10 autopsias de casos de SIDA en homosexuales, en 7 encontraron adrenalitis secundaria a invasión por C.M.V. Uno de ellos tenía además invasión por criptococo y *M. avium intracellulare*. Es curioso que los 2 drogadicitos E.V. así como un solo homosexual, sólo tenían depleción lipídica de la glándula.⁷⁴

Wissner Greene y colaboradores encontraron 20% de Addisonianos, en pacientes con SIDA, de una muestra de 20 casos preseleccionados, por lo que no pueden realmente comentar acerca de la incidencia de Addison en el SIDA; sin embargo, enfatizan que el Addison puede fácilmente

pasar desapercibido en casos de SIDA severamente enfermos.⁷⁵

Las anomalías a nivel de médula ósea se caracterizan por canales vasculares dilatados, agregados linfocitos atípicos y relativas Plasmocitosis y Eosinofilia.⁷⁶

Estudios de médula ósea en homosexuales no han reportado los canales vasculares dilatados ni los agregados linfocitos atípicos.⁷⁶

Plasmocitosis ocurre en presencia de aplasia o hipoplasia medular. La coexistencia de plasmocitosis y eosinofilia levanta especulaciones acerca de una posible inhibición autoinmune de la hematopoyesis⁷⁷ como se ha sugerido en la anemia aplásica por el virus Ebstein-Barr.⁷⁸

TRATAMIENTO

Como los pacientes con SIDA mueren primariamente, debido a las infecciones oportunistas, su pronóstico podría ser presumiblemente mejorado ya sea por desarrollar un tratamiento antimicrobiano más efectivo o por reconstituir el sistema inmunitario deficiente.¹⁸ (Cuadro No. 9)

Cuadro No. 9

S.I.D.A.

MANEJO DE INMUNODEFICIENCIA RESTAURAR LA COMPETENCIA INMUNOLOGICA

- 1) Agentes antivirales
Por si su persistencia es responsable del trastorno inmunológico
Aciclovir – Vidarabina – Isoprinosina
Resultados fallidos
- 2) Productos de Interferón
Prevención infección viral leucocitaria
Alfa interferón
Gamma interferón
Grupo retrovirus muy sensibles a interferón.
No erradicación del CMV ni previene otros oportunistas.
Cierta respuesta favorable del Kaposi.
- 3) Interleuquina 2
Rol en proliferación y diferenciación de linfocitos T.
favorece producción de Gamma Interferón.
- 4) Inmunomoduladores
Levimazol
Resultado fallido

Fauci y Cols. Ann Intern Med 100:92, 1984

Desafortunadamente hasta el momento ningún paciente ha exitosamente recuperado su inmunocompetencia,

espontáneamente o por manipulaciones terapéuticas.¹⁸ Por lo tanto el tratamiento debe ser dirigido a controlar las infecciones y neoplasias hasta que algún medio para alcanzar la reconstitución del sistema inmunológico sea desarrollado.¹⁸

Tratamiento para algunas infecciones oportunistas tales como P. Carinii, Meningitis criptócica, esofagitis por candida y enfermedad mucocutánea por herpes simple es a menudo efectivo en estos pacientes.¹⁸ (Cuadro No. 10).

Cuadro No. 10
S.I.D.A.
MANEJO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

1. TRATABLES	DROGAS
Pneumonía a P. Carinii Candidiasis Oral Candidiasis Esofágica Herpes Simple Toxoplasma Gondii Meningitis por Criptococo	Pentamidina y Trimetoprim-Sulfametoxazol Clotrimazol-Nistatina y las para la Esofágica Ketoconazol y Anfotericina B Aciclovir-Vidarabina Pirimetamina + Trimetoprim- Sulfametoxazol Flucitosina-Anfotericina
2. PRACTICAMENTE INTRATABLES * Infecciones por Citomegalovirus * Infecciones por Mycobacterium Avium Infecciones por Ebstein Barr * Criptosporidiosis	Aciclovir-Vidarabina? Anasamicina-Clofamizina ? Metronidazol - Quinacrina - Trimetoprim - Tetraciclinas - 30 en total?
TODAS TIENDEN A RECURRIR.	

Fauci y Cols. Ann Intern Med 100:92, 1984

(*) Diseminación de CMV y M. Avium es intratable con drogas actuales así como la criptosporidiosis.

Sin embargo, estas infecciones pueden ser fatales y aún efectivamente tratadas tienden a recurrir.¹⁸

Contrastando con esto, varias de las infecciones oportunistas son intratables, con los regímenes terapéuticos actuales, tales como infecciones diseminadas por Mycobacterium Avium Intracellulare y C.M.V. así como Criptosporidiosis.¹⁸

Infecciones a Mycobacterium Avium aún no diseminadas no pueden ser hoy día tratadas exitosamente, lo mismo sucede con C.M.V. y Ebstein Barr.¹⁸

El M. Avium es casi siempre resistente a isoniacida y rifampicina;⁵⁶⁻⁵⁷ experimentalmente se está usando la asamicina y la clofazimina.¹⁸

Criptosporidium ha sido tratado como con 30 drogas diferentes, incluyendo metronidazol, quinacrina, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclina, sin resultados.¹⁸

El C.M.V. diseminado no responde a aciclovir o vidarabina endovenosas.¹⁸

El Criptococo es difícil de tratar pues la flucitosina agrava la leucopenia y el uso de anfotericina, incluso a dosis totales de 2 a 3 G, no evita completamente las comunes recaídas.¹⁸

La pneumonía por pneumocystis carinii responde a pentamidina o trimetoprim-sulfametoxazol por 10 a 14 días pero los síntomas no siempre desaparecen y las recaídas no son raras. Quizás tratamientos más prolongados o combinación de drogas sean más efectivos.¹⁸

Debe tenerse presente que reacciones adversas son frecuentes con el uso del Trimetoprim.⁸

La candidiasis oral es susceptible a tratamiento, pero tiende a recurrir tan pronto se suspende el tratamiento con clotrimazol o Nistatina, por lo que el tratamiento debe ser de por vida. Sin embargo, a menudo hay que recurrir a Ketoconazol oral o anfotericina B.E.V. Estos últimos son las de elección en Candidiasis esofágicas. Las recaídas son más frecuentes después de terapia con Ketoconazol.¹⁸

Las lesiones por herpes responden a aciclovir E.V. pero recurrencias en la misma área son comunes. El toxoplasma Gondii en algunos ha sido efectivamente limitado en su progreso por Pirimetamina y Trimetoprim-Sulfametoxazol.¹⁸

En fin tal como es fácil observar, el tratamiento antimicrobiano deja mucho que desear y por eso gran empeño ha sido puesto en encontrar medios efectivos para restaurar

la competencia inmunológica, ya que las infecciones en el SIDA tienen tendencia a recurrir, a pesar del tratamiento apropiado y específico.¹⁸

¿QUE SE HA HECHO PARA ESTO?

Una posible intervención sería el uso de un agente antiviral o un producto de interferón para abolir el agente causal, si el trastorno inmunológico era causado por la persistencia de este agente, pero hasta hoy día los pacientes tratados con curas prolongadas de aciclovir o vidarabina no han mostrado mejoría de la respuesta inmunológica.¹⁸

Productos de interferón han sido usados para prevenir infecciones virales de leucocitos y así potencialmente restaurar la inmunocompetencia.¹⁸

Ensayos con alfa interferón no han sido uniformemente exitosos en restaurar la función inmune pero algunos ensayos han mostrado un modesto efecto antitumoral.⁷⁷

Es bien sabido que los linfocitos de pacientes con SIDA son deficientes en su habilidad de promover la función citotóxica linfocítica, ya que son incapaces de producir la interleuquina 2 y gamma interferón.¹⁸

La interleuquina 2 juega un rol en la proliferación y diferenciación de linfocitos T y también estimula la producción de gamma interferón.

Hay varios ensayos terapéuticos con alfa y gamma interferón teniendo como base de que los retrovirus, como grupo, son muy sensitivos al interferón; sin embargo, no se ha podido erradicar el C.M.V. ni prevenir las infecciones oportunistas con él relacionados, pero sí ha habido cierta respuesta favorable en el Sarcoma de Kaposi.⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹⁻⁸²

Ha habido un ensayo terapéutico con Isoprinosina en New York,⁸³ una droga arterial en 4 pacientes con Pre-SIDA y todos estaban estables en semanas después del tratamiento y otro ensayo terapéutico con Levamizol, un inmunomodulador, en 5 pacientes con SIDA y Pnevmonía a Pneumocytis Carinii sin aparente mejoría clínica y sin evidencias de estimulación del sistema inmune.⁸⁴

Para concluir comentaremos con pena la mortalidad creciente de este síndrome desde 1978, según reporta la O.M.S.

Está bien claro que mucho más personas han sido expuestas al virus, que los que han desarrollado el síndrome, por lo tanto es altamente probable que un número significativo de éstos han sido infectados pero no han desarrollado la enfermedad y probablemente hayan desarrollado inmunidad de algún tipo.

Sin embargo, una vez el cuadro clínico florido se manifiesta, su curso es probablemente uno de inexorable fatalidad, en breve plazo, puesto que cerca de un 80% han fallecido en 2 años luego de ser diagnosticados, por lo que esta enfermedad se considera una de las más graves de las últimas décadas.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Centers for disease control surveillance definition of AIDS, Atlanta, Ga, U.S.A.
- (2) Santaella, M.L.: Another look at the acquired immunodeficiency syndrome. Bol. Asoc. Med. P. Rico 78-249, 1984.
- (3) Centros para el control de enfermedades, update: Acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS). United States, MMWR 33(47): 661-664, 1984.
- (4) Quinn, T.C.: Boletín epidemiológico, Organización Panamericana de la Salud 6, No. 1, 1985.
- (5) Gascon, P.; Zombos, N.C., Ana Young, N.S.: Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. Ann. Intern. Med. 100: 173, 1984.
- (6) Elliot J.L.; Hoppes W.L.; Platt M.S. Thomas J.G.; Patel I.P.; Gansar A. The acquired immunodeficiency syndrome and Mycobacterium avium-intracellulare bacteremia in a patient with hemophilia. Ann Intern Med. 1983; 98:290-3.
- (7) Shearer, G.M. Allogeneic leukocytes as a possible factor in induction of AIDS in homosexual men (Letter). N. Engl. J. Med. 1983; 308:223-4.
- (8) Chamberland, M.E.; K.G. Castro; H.W. Haverkos y cols. Acquired immunodeficiency syndrome in the United States: an analysis of cases outside high-incidence groups. Ann Intern Med 100: 617-623, 1984.
- (9) Piot, P.; T.C. Quinn; H. Taelman y cols. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population, Zaire. Lancet II(8394): 65-69, 1984.
- (10) Van de Perre, P.; D. Rouvroy, P. Lepage y cols. Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda. Lancet II (8394): 62-64, 1984.
- (11) Witkin, S.A. and Sonnabend, J.: Immune responses to spermatozoa in homosexual men. Fertil. Steril 39: 337, 1983.
- (12) Witkin, S.S. et al. Humoral immune responses in healthy heterosexual, homosexual and vasectomized men and in homosexual men with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS. Res: 1: 31-44, 1983-4.
- (13) Wallace, J.I. et al. T-cell ratios: sperm and asialogmi antibody levels in New York City prostitutes. Acquired immune deficiency syndrome Annals of the New York Academy of Sciences, edited by I.J. Selikoff, A.S. Teirstein and S.Z. Hirschman. Volume 437, pages 568-575, 1984.
- (14) Oleske J. Minnefor A.; Cooper R. Jr., et al. Immune deficiency syndrome in children. JAMA. 1983; 249: 2345-9.
- (15) Rubenstein A. Sicklick M., Gupta A., et al. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. JAMA. 1983; 249: 2350-6.
- (16) Fauci, A.S. The acquired immunodeficiency syndrome: the ever-broadening clinical spectrum. JAMA. 1983; 249: 2375-6.
- (17) Organización Mundial de la Salud. Weekly Epidemiological Record 60 (3): 16-19, 1985.
- (18) Acquired Immunodeficiency Syndrome: Epidemiologic, Clinical

- cal, Immunologic, and Therapeutic Considerations. *Ann intern med.* 100; 92, 1984.
- (19) Rodríguez Grullón, J.M.; miembro de la comisión para el estudio del SIDA de la AMD en República Dominicana; comunicación personal.
- (20) Barre-Sinoussi, F.; J.C. Chermann, F. Rey y cols. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. *Science* 220:868-871, 1983.
- (21) Sarngadharan, M.G.; M. Popovic, L. Bruch, J. Schupbach y R.C. Gallo. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS *Science* 224:506-508, 1984.
- (22) Bishop, J.M. *Retroviruses. Annu Rev Biochem.* 1978; 47: 35-88.
- (23) Hardy, W.D. Jr. Hess P.W. Macewen, E.G. et al. Biology of feline leukemia virus in the natural environment. *Cancer Res.* 1976; 36:582-8.
- (24) Gallo, R.C.; Mann, D.; Broder S., et al. Human T-cell leukemia-lymphoma virus (HTLV) is in T-by not B-lymphocytes from a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc natl Acad Sci USA.* 1982; 79:5680-3.
- (25) Popovic M.; Reitz M.S. Jr., Sarngadharan, M.G., et al. The virus of Japanese adult T-cell leukemia is a member of the human T-cell leukemia virus group. *Nature.* 1982; 300:63-6.
- (26) Kalyanaraman V.S., Sarngadharan, M.G. Robert-Guroff M., Miyoshi I., Golde D, Gallo, R.C. A new subtype of human T-cell leukemia virus (human T-leukemia virus-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science.* 1982; 218-571-3.
- (27) Blattner, W.A.; Kalyanaraman, V.S.; Robert-Guroff, M. et al. The human type-C retrovirus, HTLV, in blacks from the Caribbean region and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int. J. Cancer.* 1982: 30-257-64.
- (28) Gallo, R.C.; Salahuddin S.Z., Popovic M., et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS. and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224:500-3.
- (29) Weiss, S.H. Goedert, J.J.; Sarngadharan, M.G., et al. Screening test for HTLV-III (AIDS. agent) antibodies: specificity, sensitivity, and applications. *JAMA* 1985; 253:221-5.
- (30) Schupbach J., Haller O., Vogt M., et al. Antibodies to HTLV-III in Swiss patients with AIDS and pre-AIDS and in groups at risk for AIDS. *N. Engl. J. Med.* 1985; e12:265-70.
- (31) Provisional Public Health Service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing AIDS. *MMWR* 1983; 34: 1-5.
- (32) Gajdusck D.C.; Amyx, H.L.; Gibbs, C.J. Jr., et al. Infection of chimpanzees by human T-lymphotropic retroviruses in brain and other tissues from AIDS. patients. *Lancet* 1985; 1:55-6.
- (33) Needlestick, transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet* 1984; 2:1376-7.
- (34) Salahuddin, S.Z. Groopman, J.E. Markham, P.D., et al. HTLV-III in symptomfree seronegative persons. *Lancet* 1984: 2:1418-20.
- (35) Landesman, S.H.; Ginzburg, H.M. and Weiss, S.H.: Special report, the AIDS. epidemic, *N. Engl. J. Med.* 312:521, 1985.
- (36) Feorino, P.M. et al: Transfusion-Associated acquired immunodeficiency syndrome. Evidence form persistent infection in blood donors, *N. Engl. J. Med.* 312: 1293, 1985.
- (37) Goedert, J.J.; M.G. Sarngadharan, R.J. Biggar y cols. Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency condition in homosexual men. *Lancet II* (8405): 711-716. 1984.
- (38) Moss, A.R.: Letter to New England Journal of Medicine 312: 1705, 1985.
- (39) Biggar, R.J.; Melbye, M.; Kestens, L., et al. The seropositivity of HTLV-III antibodies in a remote population of eastern Zaire. *Br. Med. J.* (in press).
- (40) Van De Perre P. Rouvroy D. Lepage P. et al. Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda. *Lancet* 1984; 2:62-5.
- (41) Piot P. Quinn T.C. Taelman H., et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire. *Lancet* 1984; 2:65-9.
- (42) Clumeck, N. Sonnet J. Taelman H. et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310:492-7.
- (43) Pitchenik, A.E. et al: Letter to New England Journal of Medicine, 312: 1705, 1985.
- (44) Centros para el Control de Enfermedades. Antibodies to a retrovirus etiologically associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in populations with increased incidence of the syndrome. *MMWR* 33 (27):377-379. 1984.
- (45) Masur, H.; Michelis, M.A.; Greene, J.B., et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1431-8.
- (46) Gottlieb, M.S.; Schroff, R.; Schanker, H.M., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1425-31.
- (47) Siegal, F.P.; López, C.; Hammer, G.S., et al. Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N. Eng. J. Med.* 1981; 305: 1439-44.
- (48) Mildvan, D.; Mathur, U.; Enlow, R.W., et al. Opportunistic infections and immunodeficiency in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1982; 96 (6 Pt 1): 700-4.
- (49) Stahl, R.E.; Friedman-Kein, A. Dubin, R.; Marmor, M.; Zoilla-Pazner, S. Immunologic abnormalities in homosexual men: relationship to Kaposi's sarcoma. *Am. J. Med.* 1982; 73:171-8.
- (50) Friedman-Kien, A.E.; Laubenstein, L.J. Rubinstein P., et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann Intern Med.* 1982; 96(6 Pt 1): 693-700.
- (51) Destefano, E.; Fiedman, R.M.; Friedman-Kein, A.E., et al. Acid-labile human leukocyte interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma and lymphadenopathy. *J. Infect Dis.* 1981; 146:451-9.
- (52) Hersh, E.M.; Reuben, J.M. Rios A., et al. Elevated serum thymosin alpha₁ levels associated with evidence of immune dysregulation in male homosexual with a history of infectious

- diseases or Kaposi's sarcoma (Letter). *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:45-6.
- (53) Cunningham-Rundles, S. Michelis, M.A.; Masur, H. Serum suppression of lymphocyte activation in vitro in acquired immunodeficiency disease. *J. Clin. Immunol.* 1983; 3:156-65.
- (54) Cooper, D.A.; Maclean, P. et al. Acute AIDS Retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*: 538, March 9, 1985
- (55) Christenson, B., y Ramírez Ronda, C.H.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Bol. Asoc. Med. P. Rico* 75: 408, 1983.
- (56) Greene, J.B.; Sidhu, G.S.; Lewin, S., et al. Mycobacterium avium-intracellulare; a cause of disseminated lifethreatening infections in homosexuals and drug abusers. *Ann Intern Med.* 1982; 97:539-46.
- (57) Zakowski P.; Fligiel, S.; Berlin, G.W. Johnson B.I.Jr. Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA.* 1982; 248:2980-2.
- (58) Macher, A.M.; Kovacs, J.A.; Gill, V. et al. Bacteremia due to Mycobacterium avium-intracellulare in the acquired immune deficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1983; 99:782-5.
- (59) Bachman, D.; Rodrigues, M.; Chu F., Straus S.E.; Cogan, D.G.; Macher, A.M. Culture proven cytomegalovirus retinitis in a homosexual male with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology*; 1982; 98:979-804.
- (60) Kotler, D.P.; Gaetz, N.P. et al: Enderopathy Associated with the acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern Med.* 101:421, 1984.
- (61) Current, W.L.; Reese, N.C.; Ernst, J.V.; Bailey, W.S.; Heyman, M.B.; Weinstein, W.M. Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient persons—studies of an outbreak and experimental transmission. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:1252-7.
- (62) Ziegler, J.L.; Drew, W.L.; Miner, R.C., et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet.* 1982; 2:632-3.
- (63) Snider, W.D.; Simpson, D.M.; Aronyk, K.E.; Nielsen, S.K. Primary lymphoma of the nervous system associated with acquired immunodeficiency syndrome. (Letter) *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:45.
- (64) Clobanu, N.; Adreeff, M.; Safai, B.; Koziner, B.; Mertelmann, R. Lymphoblastic neoplasia in a homosexual patient with Kaposi's sarcoma. *Ann Intern Med.* 1983; 98:151-5.
- (65) Chu, A.; Fletcher, G.H. Incidence and causes of failure to control by irradiation the primary lesions in squamous cell carcinomas of the anterior two-thirds of the tongue and floor of mouth. *Am. J. Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973; 117: 502-8.
- (66) Klotz, R.G.; Pamukcoglu, T.; Soulliard, D.H. Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal: clinicopathologic study of three hundred seventy-three cases. *Cancer.* 1967; 20:1727-45.
- (67) Giraldo, G.; Beth, E.; Haghenau, F.; Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions. *J. Natl Cancer Inst.* 1972; 49:1509-26.
- (68) Giraldo, G.; Beth, E.; Huang, E.S. Kaposi's sarcoma and its relationship to cytomegalovirus (CMV). II. CMV DNA and CMV early antigens in Kaposi's sarcoma. *Int. J. Cancer.* 1980; 26:23-9.
- (69) Lilly, F. The inheritance of susceptibility to the Gross leukemia virus in mice. *Genetics.* 1966; 53:529-39.
- (70) Anthony, C.W.; Koneman, E.W. Visceral Kaposi's sarcoma. *Arch Pathol.* 1960; 70:740-6.
- (71) Becker, S.W. Multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma of Kaposi. *Arch Dermatol Syph.* 1938; 27:643.
- (72) Janier, M., et al: Letter *F.N. Eng. J. Med.* 312:1639, 1985.
- (73) Pardo, V., et al: Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 101: 429, 1984.
- (74) Tapper, M.L., et al: Adrenal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 100:239, 1984.
- (75) Green Wissner, L. et al: Adrenal insufficiency as a complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 101:497, 1984.
- (76) Franco, C.M.; Hendrix, L.E.; Lokey, L.F.: Bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 101:275-6.
- (77) Gordon, M.Y.; Gordon-Smith, E.C. Lymphocytes and haemopoiesis. *Br. J. Haematol.* 1981; 47:163-9.
- (78) Ahronheim, G.A. Auger, F.; Joncas, J.H. Ghibu, F.; Rivard, G.E.; Raabtraub, N. Primary infection by Epstein-Barr virus presenting as aplastic anemia (Letter). *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:313-4.
- (79) Krown, S.E.; Real, F.X. Cunningham-Rundles, S., et al: Preliminary observations on the effect of recombinant leukocyte A. interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *N. Eng. J. Med.* 1983; 308:1071-1076.
- (80) Gropman, J.E. Gottlieb, M.S.; Goodman, J. et al: Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 100:671-676.
- (81) Cheeseman, S.H.; Rubin, R.H.; Stewart, J.A., et al: Controlled clinical trial of prophylactic human-leukocyte interferon in renal transplantation: effects on cytomegalovirus and herpes simplex virus infections. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300:1345-1349.
- (82) Volberding, P.; Morant, T.; Abrams, D.; Rothman, J.; Valero R. Recombinant alpha interferon therapy of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome (Abstract). *Blood.* 1983; 62 (suppl 1): 118a.
- (83) Griego, M.H.; Reddy, M.M.; Manvar, D.; Ahuja, K.K.; Moriarty, M.L. In-vivo immunodeficiency syndrome and related complexes. *Ann Intern Med.* 1984; 101:206-7.
- (84) Lieberman, R.; Hsu, M. Levamisole mediated restoration of cellular immunity in peripheral blood lymphocytes of patients with immune deficiency diseases. *Clin Immunol Immunopathol.* 1976; 5:142-6.