

6
Rg.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA

**SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA
ADQUIRIDA**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

Que para obtener el Título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a:

Dora María Arcos Morelos



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

México, D. F.

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

CAPITULO	TITULO	No. de Página
1	INTRODUCCION	1
2	HISTORIA NATURAL	4
3	CARACTERISTICAS DEL AGENTE	12
4	EPIDEMIOLOGIA	16
5	SIDA EN LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS	24
6	SIDA EN LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTE-AMERICA	27
7	SIDA EN LA CIUDAD DE NUEVA YORK	32
8	EVOLUCION DE SIDA EN OTROS PAISES	37
9	INMUNOLOGIA DEL SIDA	40
10	DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIA	47
11	BUSQUEDA DE ANTICUERPOS CONTRA EL AGENTE DEL SIDA	56
12	DIAGNOSTICO DE INFECCIONES POR GERMENES OPORTUNISTAS	66
13	PREVENCION	70

CAPITULO	TITULO	No. de Página
14	LOS PROSPECTOS PARA UNA VACUNA CONTRA EL SIDA	80
15	TERAPIA DEL SIDA	84
16	RESUMEN	102
17	CONCLUSIONES	105
18	BIBLIOGRAFIA	106

INTRODUCCION

En el verano de 1981, El Centro para el Control de Enfermedades (CDC - Center for Disease Control) en la ciudad de Atlanta en los Estados Unidos de Norteamérica, consignaron un número inesperado de casos de Sarcoma de Kaposi y de neumonías por Pneumocystis carinii (1). Esta última es una complicación frecuente de casos de inmunodeficiencia celular, en tanto que el sarcoma de Kaposi, que clásicamente ocurre en sujetos de origen mediterráneo y de más de 60 años de edad, ahora se presentaba en sujetos jóvenes de cualquier grupo étnico y afectando áreas anatómicas poco comunes (cara). El sorprendente paralelismo en el aumento de la frecuencia de estas dos enfermedades condujo a la realización de encuestas epidemiológicas que pronto demostraron que detrás de ambas entidades existía un cuadro de inmunodeficiencia severa y adquirida, que deterioraba en forma inexorable el sistema inmunológico de los individuos afectados. Esta condición adquirió nombre propio: SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA O SIDA (AIDS en la terminología anglosajona), y debido a sus peculiaridades epidemiológicas no tardó en atraer la curiosidad general, dado que el 70% de los casos había ocurrido en homosexuales y bisexuales masculinos jóvenes y extraordinariamente promiscuos: Se considera que el umbral de riesgo para este factor son 60 o más compañeros por año (11); algún informe señala que los pacientes con SIDA tienen 62 compañeros diferentes en promedio al año (12)-

e incluso se reportan casos aislados de individuos con(más - de 1000 parejas sexuales al año), el 18% en drogadictos por vía intravenosa, el 4% en haitianos de reciente inmigración a los Estados Unidos de Norteamérica, y 1% en hemofílicos que habían recibido tratamientos repetidos con derivados sanguíneos. El 7% restante incluía compañeras de los bisexuales - afectados y sujetos masculinos y femeninos estrictamente heterosexuales (2).

El carácter epidémico alarmante del SIDA ha quedado ya de manifiesto, puesto que si en 1981 el CDC recibía la notificación de un caso nuevo por día, actualmente este número se ha incrementado en forma impresionante, habiéndose notificado 41,888 ca sos hasta el 5 de marzo de 1987 y se prevén 270,000 casos acumulados para 1991. La severidad de este síndrome resulta evidente por su elevada mortalidad, estimada en más del 60% de los casos diagnosticados uno o dos años antes (3).

Aún cuando este grave problema epidemiológico fue reconocido primeramente en 1981, existen algunos artículos publicados antes de ese año en los que se describe un "curioso síndrome clínico" (4) observado en un joven norteamericano en 1968, que en retrospectiva correspondería a los criterios diagnósticos actuales para el SIDA. Estos mismos autores concluyeron que el Síndrome es, al menos en parte, endémico desde más de 10 años antes de la actual epidemia.

Si bien las investigaciones realizadas hasta ahora en México parecen indicar que este problema es de menor magnitud en nuestro país, sus características patológicas y su curso fatal le confieren un interés científico e importancia epidemiológica sin precedente histórico comparable, por lo cual se ha considerado de particular utilidad realizar una revisión bibliográfica sobre el SIDA, lo que constituye el objetivo de esta tesis monográfica.

HISTORIA NATURAL DEL SIDA

Los esfuerzos que se han realizado para dilucidar la historia natural del SIDA, para identificar los elementos de su "red de multicausalidad" y de los factores de riesgo que propician su ocurrencia, persiguen detener la propagación epidémica de la enfermedad a través de orientar tanto la conducta médica como la social (5).

Características de la enfermedad.

El período de incubación es bastante variable, pero la mayoría de los casos han presentado períodos de incubación de 6 meses a 3 años (6). En una primera etapa pueden observarse infecciones repetidas, aisladas o concurrentes, como gonorrea, sífilis, amibiasis, otitis, amigdalitis, y otras (7). En los antecedentes resalta el hecho de que el paciente ha sido drogadicto intravenoso, ha recibido múltiples transfusiones sanguíneas o ha padecido enfermedades venéreas también en diversas ocasiones; suelen existir, además antecedentes de febrícula, malestar general, pérdida de peso, infecciones respiratorias frecuentes y cuadros diarreicos de repetición (8). A este complejo de alteraciones linfoproliferativas, inmunológicas, hematológicas e infecciosas que ocurren en hombres jóvenes homosexuales en riesgo de sufrir el SIDA ha sido denominado pre-SIDA (9). Aproximadamente un 15% de los pacientes con pre-SIDA evolucionan al SIDA en uno o dos años; sin embargo, se desconoce cuáles de ellos son los que progresan hasta el -

síndrome, aún cuando la presencia de antígeno HLA-DR5 parece ser un marcador de susceptibilidad en aquellos enfermos con linfadenopatía y Sarcoma de Kaposi (10). Para considerar a un enfermo en estadio clínico de pre-SIDA se requiere de un tiempo mínimo de 3 meses de evolución, y participación ganglionar de dos o más sitios extralinguales. Estos pacientes suelen cursar con alteraciones histológicas en los ganglios, los cuales suelen mostrar hiperplasia linforreticular (11). Por otra parte, es muy posible que una proporción importante de pacientes con pre-SIDA permanezcan en esta etapa por tiempo indefinido o que presenten remisión espontánea (12).

Otro grupo de pacientes está constituido por enfermos con SIDA e infecciones múltiples por gérmenes oportunistas, a las que se hará referencia un poco más adelante (cuadro 1). Las infecciones observadas en estos enfermos suelen presentar cuadros clínicos diferentes, y también distinta frecuencia, dependiendo muy probablemente de los gérmenes predominantes o endémicos en la zona geográfica en donde se presentan; así, en los Estados Unidos de Norteamérica predominan las infecciones por Pneumocystis carinii (13), en Haití las formas atípicas de tuberculosis y de toxoplasmosis (14) y en nuestro medio es probable que las infecciones por protozoarios y la tuberculosis sean las más frecuentes (15-17).

Cuadro 1INFECCIONES OPORTUNISTAS EN EL SIDA

BACTERIAS

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium avium-intracelular
Salmonella typhi
Listeria monocytogenes
Hemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae

PROTOZOARIOS

Pneumocystis carinii
Toxoplasma gondii
Entamoeba histolytica
Giardia lamblia
Criptosporidium

VIRUS (19)

Citomegalovirus
 Epstein-Barr
 Herpes simple (Tipos I y II)
 Varicella-Zoster

HONGOS

Candida albicans
Cryptococcus neoformans
Histoplasma capsulatum

En términos generales, estos cuadros infecciosos son extraordinariamente graves y rebeldes al tratamiento, constituyen la primera causa de mortalidad y ésta llega a cerca del 75% de los casos. Esta elevada mortalidad se explica tanto por la gravedad como por la resistencia al tratamiento específico, cuando se trata de neumonías por Pneumocystis carinii, candidiasis esofágica o herpes mucocutáneo, neumonía por citomegalovirus, diarrea por criptosporidiosis y tuberculosis diseminada por Mycobacterium avium intracelular (16,17). El índice caso/mortalidad es mayor cuando, además de la infección, el enfermo tiene concurrentemente Sarcoma de Kaposi.

Aproximadamente una cuarta parte de los enfermos con SIDA presentan Sarcoma de Kaposi como única manifestación clínica, y la proporción llega a 40% si se suma a la anterior la proporción de pacientes que presentan Kaposi e infecciones oportunistas. El Sarcoma de Kaposi es una neoplasia de origen endotelial que suele presentarse en forma linfadenopática o diseminada, y el compromiso visceral ocurre hasta en el 81% de los casos, a diferencia del Kaposi no epidémico que produce manifestaciones extracutáneas en sólo el 10% de los casos. El interés en hacer la diferenciación diagnóstica entre estas dos formas del Sarcoma de Kaposi radica en la respuesta al tratamiento, pues el no epidémico responde habitualmente a radioterapia y el asociado al SIDA lo hace a derivados de la Vinca, a quimioterapia combinada y en pocos casos a interferon (18).

Además de la imagen completa del SIDA, se ha descrito un síndrome denominado LAS (Síndrome de Linfadenopatía) ARC o pre-SIDA, que se caracteriza por linfadenopatía crónica no explicada que persiste por meses o años, con pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y mal estado general (87); sólo el 15% de los pacientes progresan a SIDA franco, por lo que se piensa que el término pre-SIDA no es adecuado.

Otros autores han decidido llamarle complejo relacionado al SIDA (CRESI) para traducir al castellano el nombre de esta entidad; el término CRESI parece más adecuado que el de pre-SIDA, dado que no todos los enfermos en pre-SIDA evolucionan a SIDA, ni todos los casos de SIDA son precedidos de pre-SIDA o CRESI (9). También se ha sugerido por algunos médicos e investigadores que el CRESI (o ARC en inglés) pueden ser un síndrome de pre-SIDA, pero hay quienes piensan que el CRESI y el SIDA son diferentes (88).

De acuerdo con Abud-Mendoza y cols. (15), las manifestaciones clínicas más frecuentes en 4 enfermos con pre-SIDA y 5 con SIDA, hospitalizados en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en la ciudad de México, son las que se muestran en el cuadro 2, en el que se puede apreciar que son similares a las descritas en la literatura internacional, aún cuando predominan las infecciones por gérmenes endémicos en nuestro medio.

Cuadro 2

MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SIDA EN MEXICO

<u>Diagnóstico</u>	<u>Manifestaciones</u>	<u>Núm.</u>
Pre-SIDA	Fiebre, linfadenopatía	4
	Diarrea crónica	3
	Sífilis	3
	Absceso hepático	1
	Proctitis gonocócica	1
SIDA	Pérdida ponderal y fiebre	5
	Linfadenopatía	5
	Candidiasis esofágica	2
	Tuberculosis diseminada	2
	Citomagalovirus pulmonar	1
	Herpes simple cutáneo	1
	Fiebre Q	1

Origen del SIDA

Existen diferentes hipótesis sobre el origen de esta enfermedad. El grupo de Essex y cols. (20), ha presentado datos sobre un retrovirus aislado de un mono verde africano silvestre, muy similar al virus del SIDA humano, que podrían constituir una evidencia en favor del origen africano del SIDA; como posible explicación se ha considerado que este virus de los monos verdes no sea patógeno pero que en el hombre haya sufrido una mutación que le confirió características patológicas - (21). Como resultado de migraciones de áreas rurales de África a ciudades donde habría mayores posibilidades de contacto con turistas, el virus pudo haber sido llevado a otras regiones como Haití y los Estados Unidos de Norteamérica, de donde seguiría diseminándose en diversas formas (22). Sin embargo, un grupo de investigadores haitianos y canadenses piensan en la posibilidad contraria, es decir, que el origen de este nuevo padecimiento pudo haber sido en los Estados Unidos de Norteamérica y que turistas de este país hayan transmitido la enfermedad a la población de Haití (23).

Posible Modelo Animal:

El SIDA de los monos, que ocurre endémicamente en colonias de monos de los Estados Unidos de Norteamérica, se parece al SIDA en humanos (24,25) tanto en aspectos inmunológicos como patogénicos. Hapke (26) ha hecho notar que el síndrome en monos del viejo mundo fue descubierto más o menos al mismo tiempo que en homosexuales humanos, y que la posibilidad de transmisión del virus de una especie a otra no puede ser excluida.

Las similitudes y diferencias entre el SIDA humano y el SIDA en monos pueden resumirse como siguen:

- 1.- Los monos y los humanos desarrollan linfadenopatía, diarrea, anemia e infecciones oportunistas.
- 2.- Las anormalidades inmunológicas son consistentes y similares, incluyendo la inversión de la relación T4/T8 (células cooperadoras/supresoras).
- 3.- El noma (gingivitis necrosante fatal que se observa también en niños extremadamente desnutridos después de infecciones virales) es frecuente entre los monos cyclopis, pero no ha sido descrito en pacientes con SIDA.
- 4.- Aunque el 94% de las víctimas del SIDA son del sexo masculino, no existen diferencias apreciables entre los monos en relación al sexo.
- 5.- Los patrones hematológicos no concuerdan muy bien, ya que se ha observado un monocito inmaduro circulante característico del síndrome en monos cyclopis, pero no en monos rhesus o en humanos.

A partir de las semejanzas descritas, Wolff considera que algunos monos podrán ser utilizados como un modelo animal de esta enfermedad; Shearer, por otra parte, no está convencido de lo anterior, aunque considera que existen razones para pensar que este modelo podría ser útil para estudiar el síndrome tal como se presenta en niños (27).

CARACTERISTICAS DEL AGENTE CAUSAL

En 1983 se obtuvieron evidencias de que los enfermos con SIDA están infectados por virus de leucemia de células T - (HTLV); virus de este tipo fueron aislados de linfocitos T de sangre periférica de varios pacientes con SIDA. Los agentes HTLV son retrovirus que por ese año empezaron a ser asociados con ciertos tipos de neoplasias linforreticulares de células T: El HTLV-1 ha sido asociado a la leucemia aguda de células T y el HTLV-2 con la leucemia de "células peludas" (células T). (28).

Los retrovirus pertenecen al grupo de los ribovirus (cuyo ácido nucleico es ARN), y contienen la enzima transcriptasa inversa, que permite la producción de una copia del ADN del genoma viral que solo contiene ARN; la copia del ADN puede ser integrada al genoma celular. Los miembros conocidos de la familia de retrovirus humanos linfotrópicos (HTLV) tienen las siguientes características en común: 1) un tropismo muy acentuado hacia linfocitos OKT4⁺, 2) una transcriptasa inversa de peso molecular elevado (100,000) con preferencia por Mg²⁺ como catión divalente para su óptima actividad enzimática, 3) capacidad para inhibir las funciones de las células T, 4) en algunos casos destruir a las células T. Algunos tienen también capacidad para transformar células T infectadas. (29).

Las células infectadas por estos virus expresan proteínas virales estructurales y proteínas celulares inducidas por el

virus, las cuales inducen la formación de anticuerpos específicos.

En 1981, Gallo y cols. aislaron el primer virus causante de leucemia en humanos (HTLV-I) y al año siguiente fue aislado el HTLV-II de un paciente con una rara enfermedad sanguínea (leucemia de células peludas) (30). En 1983, el Profesor Louis Montagnier y su grupo de trabajo del Instituto Pasteur en París, anunciaron formalmente que el SIDA es causado por un virus denominado por ellos LAV (virus linfadenotrópico), que más adelante fue también aislado por el grupo de Gallo con el nombre de HTLV-III; posteriormente se ha demostrado - que ambos virus son indistinguibles entre sí y que pueden ser producidos por una línea celular infectada, llamándolo VIH.

El interés generado por el problema epidémico del SIDA ha propiciado una gran cantidad de investigación sobre todos los aspectos biomédicos relacionados con la enfermedad, de manera que en muy poco tiempo (5 ó 6 años) ha sido posible obtener - muchísima información y avanzar bastante hacia los 2 objetivos principales: su tratamiento y su prevención. Sobre los retrovirus sabemos que poseen una envoltura de naturaleza lipoproteica que rodea a su vez a una cápside de naturaleza proteica, con un nucleóide central de ácido ribonucleico; su ciclo replicativo desafía el dogma central de la Biología Molecular que establece que el flujo de la información genética va siempre del ácido desoxirribonucleico al ácido ribonucleico a proteínas. En el caso de esta familia viral, debido a la presencia de la enzima Transcriptasa inversa el ácido ribonucleico viral es transcrito

a una cadena de ácido desoxirribonucleico complementaria, a partir de la cual se forman múltiples copias de ácido ribonucleico circular de doble cadena que se integran al ácido desoxirribonucleico cromosómico de la célula infectada, codificando los constituyentes del virus. El VIH pertenece a la familia de los virus de leucemia T humana, tiene la capacidad de inhibir las funciones de las células T, y en algunos casos de matarlas (31); se replica preferentemente en la subpoblación de linfocitos OKT₄ cooperadores. In vitro, todos los subgrupos de los HTLV tienen efecto citopatogénico; sin embargo, tal efecto es más prominente con el VIH. In vitro, las células infectadas son destruidas a los pocos días después de la infección, observándose citolisis. Hallazgos recientes sugieren que el VIH es neurotrópico, ya que se recuperó el virus en 24 muestras obtenidas de 33 pacientes con síndromes neurológicos relacionados con el SIDA (32).

El aislamiento del VIH es bastante difícil, requiriéndose de métodos especiales de co-cultivos de monocitos y linfocitos y para ello se utilizan células neoplásicas aneuploides obtenidas inicialmente a partir de un caso de leucemia en un adulto, así como la Interleucina-2 que estimula el crecimiento de las diferentes subpoblaciones de células T (33). La multiplicación del virus se demuestra por microscopía electrónica, en cortes de linfocitos infectados, los que muestran partículas en diversos estadios de gemación en la membrana celular, y también determinando la actividad de la transcriptasa inversa en el medio de cultivo celular.

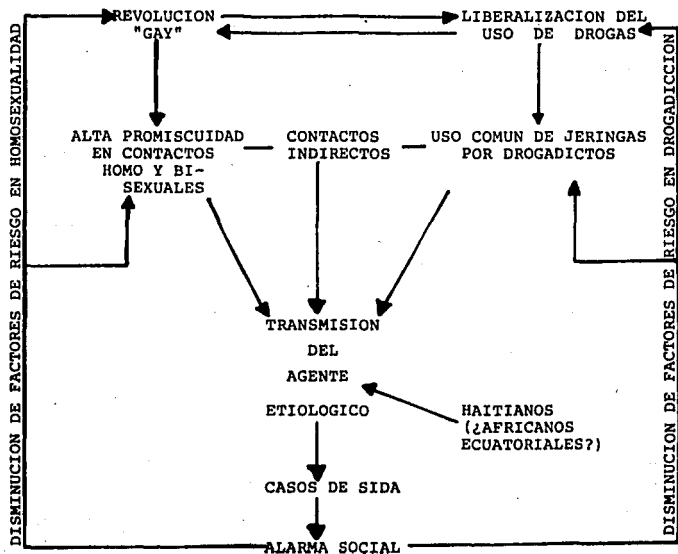
En 1985, Wain-Hobson y col. (124) del Instituto Pasteur, determinaron la secuencia completa de nucleótidos del retrovirus llamado LAV por Barré-Sinoussi y col. (34), éste es: Virus Asociado a Linfadenopatía; los investigadores mencionados encontraron 9193 nucleótidos y dos nuevos "marcadores" (Q y F) que colocan al LAV aparte de la Familia previamente caracterizada de virus de las leucemias/linfomas de células T humanas. Esta información tiene un importante potencial diagnóstico y terapéutico, además de ser esencial para entender los aspectos genéticos y de biología molecular del virus.

EPIDEMIOLOGIA

"El método epidemiológico, variante sistemática del método científico, halla su aplicación más productiva en la indagación de causas de enfermedad en los grupos humanos. Persigue un propósito inmediato: encontrar medidas de salud pública que protejan al individuo y a la comunidad del problema morbosos que se estudie". Desde este punto de vista, según Fernández de Castro (5), el concepto de causa que más "conviene" a la práctica del epidemiólogo es el aristotélico, que establece cuatro categorías de principio-efecto, integrando lo que se ha dado en llamar la red de multicausalidad (Cuadro 3).

CUADRO No. 3

"RED DE MULTICAUSALIDAD"
DEL SIDA



Se conocen tres grupos clínicos principales:

- A) Individuos con linfadenopatía crónica.
- B) Pacientes de SIDA con infecciones por gérmenes oportunistas.
- C) Pacientes de SIDA asociado a Sarcoma de Kaposi.

Los grupos conocidos de alto riesgo son:

1. Los homosexuales del sexo masculino, pacientes típicos habitantes de una ciudad grande y que disponen de un amplio grupo de drogas "recreativas" como el nitrito - de amilo, nitrito de butilo y anfetaminas (35).
2. Los drogadictos, en los que la enfermedad se propaga por contaminación con agujas hipodérmicas que utilizan para inyectarse la droga; aproximadamente el 70% de los casos reportados en abusadores de drogas intravenosas (IV) con SIDA son de la ciudad de Nueva York, en donde se inyectan preferentemente heroína y cocaína, y en Nueva Jersey en donde se inyectan preferentemente heroína (36).
3. Las mujeres parejas sexuales de individuos incluidos en los grupos anteriores:
 - En los Estados Unidos de Norteamérica, hasta junio - de 1984, 340 mujeres tenían SIDA; de ellas, ninguna fue catalogada como lesbiana o bisexual, algo más de la mitad eran consumidoras de drogas intravenosas,

y más de un tercio está en la categoría de "otras", entre las cuales se incluyen mujeres que han tenido contacto sexual con hombres de los grupos de riesgo, y mujeres que habían recibido transfusiones recientemente. Del total, el 50% eran negras, 24% blancas (anglo-sajonas), 23% hispanas y 3% no pudo especificarse. De este grupo (que es bastante representativo de ese país, y que estadísticamente no ha modificado sus proporciones después de junio de 1984) la gran mayoría tenía entre 20 y 40 años de edad, la mayoría también había presentado neumonías por Pneumocystis carinii y otras infecciones, y sólo unas pocas desarrollaron Sarcoma de Kaposi. Del total, más de la mitad vivía en Nueva York y Newark, menos del 10% en Miami y las demás diseminadas en todo el país. Sin embargo, la mitad de las mujeres a quienes se les diagnosticó SIDA han fallecido.

- Más del 12% de las mujeres que tienen SIDA probablemente lo adquirieron por contacto sexual con hombres que habían estado expuestos a SIDA (37).
- Aparentemente, el agente causal del SIDA puede ser transmitido por el semen depositado en el recto (38, 39).
- No se han reportado casos de transmisión de SIDA entre lesbianas.

- Hay muchos casos de hombres que parecen haber adquirido el SIDA por contacto sexual con mujeres aparentemente sanas pero que han usado drogas intravenosas.
- Se ha reportado que un número significativo de mujeres y hombres haitianos con SIDA al parecer no pertenecen a ningún grupo de riesgo (40), y algunos autores han indicado que los haitianos pueden estar genéticamente predispuestos a adquirir este síndrome (41).
- Aproximadamente 14% de las personas con SIDA en Canadá (42) y Francia (43) son mujeres.
- En ciertas regiones de Africa es más alta la proporción de mujeres con SIDA; son heterosexuales y niegan usar drogas intravenosas y tener contacto sexual con hombres bisexuales y con consumidores de drogas IV.

Mucha de la gente africana con SIDA es de Zaire, y otros países del centro de Africa, que viven allí o en Bélgica. La epidemiología del SIDA en Africa es diferente a la de los Estados Unidos de Norteamérica; los contagios son principalmente originados en relaciones heterosexuales (45).

También son grupos de riesgo, aunque bastante menor, los siguientes:

- Los contactos sexuales de los grupos anteriores (46).
- Los hemofílicos (47).
- Receptores de sangre (o de sus derivados) de probables portadores del agente causal (48).
- Niños nacidos de madres que pueden ser incluidas en grupos de riesgo elevado (49), debido a infección prenatal in útero por el agente causal, o bien niños receptores de múltiples transfusiones (50,51) incluyendo paquetes de plaquetas para el tratamiento de incompatibilidad por el Rh (52).

Como grupos posibles de riesgo deben considerarse los enfermos con inmunodeficiencias y los enfermos bajo tratamiento con sustancias inmunodepresoras (53). Grupos en riesgo potencial son:

- El personal de laboratorios y bancos de sangre (53).
- Los procesadores de sangre y sus derivados.
- Personas en contacto con secreciones, orofaríngeas, como son dentistas, otorrinolaringólogos, neumólogos, etc.
- Las personas que se practican tatuajes en la piel.
- Quienes realizan trabajos mortuorios como embalsamamiento.
- Los patólogos que realizan autopsias.

Se consideran como fuentes de contagio y diseminación del agente cuasal de este síndrome los siguientes sitios: zonas turísticas, centros nocturnos, bares, discotecas y zonas de prostitución. Como fuentes principales; bancos de sangre (54), laboratorios clínicos (55) y hospitales, como segundo grupo por el tipo de actividades profesionales que realizan. Otra fuente potencial está constituida por internados, cuarteles, prisiones (56, 57) y organizaciones diversas en donde puede iniciarse el proceso de desviación sexual, así como reuniones artísticas multitudinarias, festivales, ferias, carnavales, etc., a través de los cuales se propaga la drogadicción, el alcoholismo y la prostitución. También los llamados baños del sexo anónimo, las casas de masaje y los salones de belleza, que frecuentemente son visitados y/o atendidos por homosexuales (6).

Transmisión.

Algunas investigaciones científicas recientes parecen indicar que la transmisión del HTLV-III requiere la inoculación directa del virus dentro de la sangre (58), ya que la enfermedad se disemina a través de transfusiones sanguíneas, el uso de agujas contaminadas para inyectarse drogas, la actividad sexual íntima que entraña el intercambio repetido de ciertos fluidos corporales (59,60), besos con intercambio de saliva, si alguno de la pareja tiene llagas o heridas en la boca o en los labios el riesgo aumenta (61). En desacuerdo con lo anterior, el Departamento de Salud de Nueva York ha asegurado que aunque el virus se ha encontrado en la saliva de algunos pacientes, no hay un -

solo caso de SIDA conocido o sospechoso que haya sido transmitido por medio de besos; si así fuera, muchos miembros de las familias de personas con SIDA estarían expuestos a desarrollar la condición y esto no ocurre (62). También recientemente Ziegler y col. (63) reportaron un caso en un recién nacido que aparentemente contrajo SIDA a través de leche materna de una mujer infectada.

No hay ninguna prueba de que el SIDA se transmita por:

- Asientos de inodoros, bañeras o duchas.
- Apretones de manos u otros contactos físicos no sexuales.
- Platos, utensilios o alimentos tocados por un enfermo.
- Perillas de puerta, ropas de cama.
- Prendas de vestir u otros artículos tocados por un enfermo.
- Estornudos, tos o esputos (59).
- Agua o aire (64).
- Mosquitos o roedores (65). En desacuerdo con esta última aseveración, Blaser ha sugerido que los mosquitos y otros vectores pueden jugar un papel en la transmisión del VIH en las regiones tropicales (66).

Tampoco ha habido casos de transmisión de SIDA por recibir la vacuna contra hepatitis tipo B, ya que ésta se inactiva en tres pasos: tratamiento con pepsina a pH 2, tratamiento con urea 8 molar y tratamiento con formaldehído, con lo cual se inactiva no sólo el virus de hepatitis tipo B sino cualquier otro virus conocido (67).

SIDA EN LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Como es del conocimiento público, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida se ha importado a México debido a la vecindad y enorme frontera que compartimos con los Estados Unidos de Norteamérica, aunque en nuestro país la homosexualidad no se encuentra tan extendida como en el país vecino; sin embargo, la elevada proporción de jóvenes, la crisis económica y los problemas sociales derivados del hacinamiento humano pueden dar lugar a que un brote de SIDA prenda también aquí (68). De hecho, los datos epidemiológicos indican un aumento alarmante de casos (487 notificados en total hasta el día 30 de abril de 1987, según el Boletín Mensual de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud (69).

Es lógico suponer que existan más casos sin descubrir o que no han sido notificados, y que por algunas deficiencias de atención médica resulta difícil establecer el diagnóstico, particularmente en los de cuadro clínico atenuado o pre-SIDA; son estos los sujetos que representan el mayor peligro epidemiológico, dado que por la poca severidad, el paciente no consulta al médico o, si lo hace, éste le prescribe tratamientos inespecíficos sin establecer el diagnóstico etiológico. La estructura cultural médica de la población en general, y la gran estigmatización social a ciertas preferencias sexuales en nuestro medio son factores que pueden impedir el diagnóstico y el

(70)

control oportuno de una buena parte de los casos. Si es cierto que nuestra población no se ve afectada por el SIDA en la misma proporción que norteamericanos y haitianos, valdría la pena estudiar los factores biológicos o sociales que limitan a la enfermedad. Recordemos que la falta de información científica oportuna y adecuada al médico general es un factor limitante que impide al profesionista de primer contacto sospechar la existencia de un padecimiento nuevo y complejo como es el SIDA. Además, actualmente sólo en unas cuantas instituciones existen los recursos necesarios para establecer un diagnóstico de certeza, ya que para ello se requieren pruebas de costo muy elevado, como los análisis inmunoenzimáticos (ELISA) de anticuerpos contra diversos virus y parásitos, pruebas que sólo se realizan en algunos laboratorios especiales y, algunas otras determinaciones como la cuantificación de linfocitos T cooperadores y T supresores para obtener el índice Tc/Ts (8). Posteriormente, en el capítulo No. 11 se aborda con mayor extensión la problemática del diagnóstico del SIDA. Dada la posibilidad de un impacto epidémico importante en nuestra población se consideró pertinente desde hace más de 2 años establecer medidas adecuadas para su prevención y control, similares a las sugeridas por la Organización Mundial de la Salud (71).

Recientemente, Ruiz-Argüelles y Madrid (72) han confirmado el diagnóstico de SIDA en 2 pacientes mexicanos que recibieron varias transfusiones sanguíneas en hospitales norteamericanos, demostrando así otra vía de entrada del virus causal a nuestro país. Estos autores hacen resaltar el riesgo mucho mayor de -

contraer la enfermedad en los Estados Unidos de Norteamérica, ya que su frecuencia es 10 veces más alta, y consideran poco recomendable recurrir a hospitales norteamericanos para el tratamiento de problemas que en general pueden ser bien manejados en México, tanto al nivel privado como en las instituciones gubernamentales que ofrecen atención médica de 3er. - nivel.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LOS ESTADOS UNIDOS
DE NORTEAMERICA

Desde que el SIDA fue primeramente reconocido en 1981, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia, a través de la revista Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) ha estado dando a conocer las cifras de incidencia de casos. Los primeros 3 casos fueron reportados en junio de 1981, en los Angeles California (7). A partir de esos casos iniciales la incidencia ha ido en aumento alarmante, duplicándose la cifra en el término de un año aproximadamente.

El 30 de agosto de 1985, 12,932 casos de SIDA fueron reportados al CDC, de 46 estados, del Distrito de Columbia y de los tres territorios de los Estados Unidos de Norteamérica, correspondiendo la mayoría a los estados de Nueva York, Nueva Jersey y Florida; recientemente se han registrado incrementos proporcionalmente mayores en otros estados.

Utilizando un modelo polinómico para extrapolar, en ese entonces (Agosto de 1985) se calculó un aumento de más de 12,000 casos diagnosticados para julio de 1986 (73) en la Unión Americana.

Por otro lado, las estimaciones sobre la diseminación del virus que produce esta infección varían considerablemente. Oficialmente, el CDC ha calculado que en la actualidad, en los Estados Unidos de Norteamérica, la cifra es de medio millón

a un millón de personas infectadas.

Algunos científicos que encabezan la investigación del SIDA, como los del Instituto Nacional del Cáncer (uno de los que integran los Institutos Nacionales de Salud) han estimado cerca de 2 millones de norteamericanos infectados con el virus (65). Lo cierto es que para el 21 de abril de 1986 se había reportado un total de 19,818 casos de SIDA en los Estados Unidos de Norteamérica, cuya distribución puede observarse - en los cuadros siguientes: (74)

Cuadro No 4DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

<u>GRUPO (AÑOS)</u>	<u>CASOS</u>	<u>%</u>
MENORES DE 13	278	1
13 A 19	84	0
20 A 29	4145	21
30 A 39	9288	47
40 A 49	4126	21
MÁS DE 49	1896	10
DESCONOCIDA	1	0
T O T A L	<u>19818</u>	<u>100</u>

Cuadro No 5

DISTRIBUCION POR GRUPOS ETNICOS

	<u>CASOS (*)</u>	<u>%</u>	<u>CASOS (**)</u>	<u>%</u>	<u>CASOS</u>	<u>%</u>
BLANCOS NO HISPANOS	11779	60	50	18	11829	60
NEGROS	4795	25	167	60	4962	25
HISPANOS	2742	14	59	21	2801	14
OTROS	113	1	0	0	113	0
DESCONOCIDOS	111	1	2	1	113	1
T O T A L	19540	100	278	100	19818	100

* ADOLESCENTES Y ADULTOS

** PEDIÁTRICOS

Cuadro No 6

DISTRIBUCION SEGUN LA ENFERMEDAD

<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>ADOLESC/ADULTOS</u>		<u>MENORES DE 13 AÑOS</u>				<u>TOTAL</u>	
	<u>CASOS (%)</u>	<u>MUERTES (%)</u>	<u>CASOS (%)</u>	<u>MUERTES (%)</u>	<u>CASOS (%)</u>	<u>MUERTES (%)</u>	<u>CASOS (%)</u>	<u>MUERTES (%)</u>
KAPOSI Y NPC	1079 (6)	709 (66)	4 (1)	4 (100)	1083 (5)	713 (66)		
KAPOSI SIN NPC	3489 (18)	1395 (40)	6 (2)	6 (100)	3495 (18)	1401 (40)		
NPC SIN KAPOSI	11331 (58)	6078 (54)	147 (53)	104 (71)	11478 (58)	6182 (54)		
OIO SIN KAPOSI NI NPC	3641 (19)	2059 (57)	121 (44)	53 (44)	3762 (19)	2112 (56)		
<u>T O T A L</u>	19540 (100)	10241 (52)	278 (100)	167 (60)	19818 (100)	10048 (53)		

NPC - NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS CARINII.

OIO - OTRAS INFECCIONES OPORTUNISTAS.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN LA
CIUDAD DE NUEVA YORK

En la ciudad de Nueva York, a mediados del año de 1985, la población en general había desarrollado una psicosis colectiva que llevó a la gente a adoptar actitudes irracionales similares a las que segregaron, hasta el siglo pasado, a los leprosos. La situación llegó a tal extremo, que la municipalidad de Nueva York anexó un volante a los cheques de pago del mes de agosto, para explicar que el SIDA no es extremadamente contagioso (75).

Este miedo se debía, en parte al menos, a que el mayor número de casos notificados de la enfermedad en los Estados Unidos de Norteamérica correspondían a la ciudad de Nueva York; en el cuadro No. 7 puede verse el incremento de casos y de la media mensual entre 1982 y 1985, que prácticamente se duplica cada año (76).

La evolución del SIDA en la ciudad de Nueva York constituye el ejemplo más alarmante del peligro epidemiológico que representa, si bien no hay porqué esperar que esa situación se repita en muchas otras partes. ⁽⁷⁷⁾ El gran número de casos estudiados, además, permite analizar con bastante objetividad la frecuencia de SIDA en diferentes grupos de pacientes, según se ve en el Cuadro No. 8 que abarca hasta abril de 1986, y en el que están considerados los grupos de mayor riesgo (76). En el resto del Estado de Nueva York, hasta la misma fecha, se habían presentado 764 casos; en el Cuadro No 9

(76) pueden observarse los diagnósticos primarios en esos
764 casos.

Cuadro No 7CASOS NOTIFICADOS DE SIDA EN LACIUDAD DE NUEVA YORK

	<u>No. de casos*</u>	<u>Media mensual</u>
Hasta Junio de 1982	335	---
Julio a Diciembre de 1982	290	48.3
1983	908	75.7
1984	1577	131.4
1985	2287	190.6

Fuente: New York City Health Department.

* No incluye casos pediátricos

CASOS DE SIDA POR GRUPOS DE PACIENTES
(CIUDAD DE NUEVA YORK, HASTA EL 21 DE ABRIL DE 1986)

GRUPO	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
HOMOSEXUAL/BISEXUAL NO DA-IV	3522	60.9	0	0	3522	54.6
HOMOSEXUAL/BISEXUAL ¿DA-IV?	113	2.0	0	0	113	1.8
HOMOSEXUAL/BISEXUAL	340	5.9	15	2.26	355	5.5
HERETROSEXUAL	1394	24.1	353	53.2	1747	27.1
ORIENTACION SEXUAL ¿? DA-IV	81	1.4	10	1.5	91	1.4
PAREJA DE SUJETO DE ALTO RIESGO	2	0.02	121	18.2	123	1.9
HEMOFILICOS	8	0.14	1	0.15	9	0.1
POST-TRASFUSIONAL	25	0.4	19	2.86	44	0.7
SIN SEGUIMIENTO	66	1.14	35	5.27	101	1.6
EN INVESTIGACION	46	0.8	23	3.46	69	1.1
EXTRANJEROS	123	2.1	28	4.2	151	2.3
TOTAL ADOLESC./ADULTOS	5720	98.9	605	91.1	6325	98.1
TOTAL PEDIATRICOS	<u>63</u>	<u>1.1</u>	<u>59</u>	<u>8.9</u>	<u>122</u>	<u>1.9</u>
T O T A L	5783	100.0	664	100.0	6447	100.0

DA-IV: DROGADICTO POR VIA INTRAVENOSA

Cuadro No 9

DIAGNOSTICOS PRIMARIOS POR SEXO
(NEW YORK, 21 DE ABRIL DE 1986)

	<u>POBLACION GENERAL</u>				<u>RECLUSOS*</u>		<u>T O T A L</u>	
	<u>HOMBRES</u>		<u>MUJERES</u>		<u>NO.</u>	<u>%</u>	<u>NO.</u>	<u>%</u>
	<u>NO.</u>	<u>%</u>	<u>NO.</u>	<u>%</u>				
SARCOMA DE KAPOSI	90	18.8	4	7.7	6	2.6	100	13.1
NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS CARINII	304	63.5	37	71.2	179	76.8	520	68.1
OTRAS INFECCIONES OPORTUNISTAS	76	15.9	10	19.2	34	14.6	120	15.7
LINFOMA DEL SNC	0	0	0	0	1	0.4	1	0.1
EN INVESTIGACION	9	1.9	1	1.9	13	5.6	23	3.0
T O T A L	479	100	52	100	233	100	764	100

*INCLUYE SIETE DEL SEXO FEMENINO. (76)

EVOLUCION DEL SIDA EN OTROS PAISES

El SIDA es un problema internacional. Además de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y México, el SIDA se ha presentado en 18 países europeos y por lo menos en 21 países africanos, Sudamérica, Australia, el Caribe y - varios otros lugares incluyendo el Lejano Oriente y Asia (62). En marzo de 1985, 940 casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida se reportaron de Europa a la Organización Mundial de la Salud; el mayor número de casos fue reportado de Francia (307) y de la República Federal de Alemania (162). 72% de los casos reportados fueron en hombres homosexuales, y sólo el 1.5% fueron reportados en mujeres y hombres heterosexuales, quienes además eran consumidores de drogas.

De los pacientes europeos, 111 (15%) nacieron en una de 18 ciudades africanas, y 24 (3%) nacieron en el Caribe, la mayoría en Haití. En el continente americano, fuera de los Estados Unidos, 778 casos se reportaron de 14 ciudades, el mayor número de Haití (340) Canadá (190), Brasil (182). En Australia se reportaron 95 casos. Otros casos fueron reportados en residentes de 20 países de Africa, pero los estudios sobre el SIDA se están conduciendo primariamente en Zaire y Ruanda, pues en Zaire el índice de personas infectadas del sexo masculino y femenino es de 1:1, y la incidencia anual ha sido estimada entre 17 y 40 por 100,000 habitantes (73).

Para septiembre de 1985, el número de personas infectadas en Francia era de 8.5 casos por millón, en Bélgica se reportaron 11.9, en Dinamarca:11.2, en Suiza:11.8, y en el Reino Unido:4. En los Estados Unidos de Nortamérica la cifra de ca sos por millón fue de 55.

En contraste con los Estados Unidos de Norteamérica y el Reino Unido, donde el índice masculino/femenino de casos reportados de SIDA fue respectivamente 14.1 y más de 20.1, en ciertas partes de Africa Central el índice reportado fue la unidad. Por otro lado, en investigaciones en hombres y mujeres de algunas zonas rurales y suburbanas de Africa se encontró - una elevada prevalencia de anticuerpos contra el virus del - SIDA, de lo cual se ha sugerido que la transmisión heterosexual fue frecuente en ambas direcciones; además, los casos control - estudiados expusieron que la infección se asoció con gran promiscuidad. En Africa también, se encontró una alta prevalencia de anticuerpos en prostitutas, y la infección por VIH fue corre lacionada con la presencia de otras enfermedades sexualmente - transmitidas. También se observó que el empleo de agujas contaminadas es muy frecuente en algunas partes de Africa (78).

Para octubre de 1985, la Organización Mundial de la Salud ha ba reportado aproximadamente 1000 casos en 17 naciones europeas, y la Organización Panamericana de la Salud aproximadamente 1,200 casos de SIDA en Canadá y en 13 naciones latinoamericanas. Por otro lado, Australia y Nueva Zelanda reportaron aproximadamente 150 casos en el mismo período. Una estimación no oficial reportó

90 casos en Africa del Sur. En Japón se reportaron 11 casos, y no hubo casos oficialmente reportados en la República Popular China.

Estimaciones de los números de casos en las naciones más afectadas de Africa Central varían considerablemente, porque no existía una buena vigilancia epidemiológica, lo cual se ha tratado ya de implantar (65). Por otra parte, no se habían reportado casos de SIDA en las ciudades islámicas, específicamente de Arabia Saudita; esto ha sido atribuido al hecho de que la población de Arabia Saudita tiene una fuerte convicción religiosa y por lo tanto no son problemas de salud la homosexualidad, la promiscuidad o el abuso de drogas.

También debe considerarse que el SIDA apenas empieza a diagnosticarse y muchos médicos no se han familiarizado con el síndrome, además de no contar con un sistema eficiente de notificación, razones que en parte al menos explicarían la baja incidencia de los reportes de SIDA en las ciudades islámicas (79).

Si bien es imposible predecir el curso de la evolución de este serio problema, las estimaciones epidemiológicas más conservadoras conducen a cifras alarmantes de casos, sobre todo en los Estados Unidos de Norteamérica, donde se espera que cada año se duplicará el número de casos, por lo menos, aunque la aplicación de algunas medidas preventivas podría incidir en una disminución de las cifras previstas.

INMUNOLOGIA DEL SIDA

Se denomina inmunidad celular a la inmunidad originada por la acción directa de los linfocitos o de las sustancias producidas por ellos. Desde el punto de vista hematológico, los linfocitos son un tipo celular con características morfológicas y estructurales bien definidas, identificables al microscopio óptico después de someterlos a procedimientos adecuados de tinción. Sin embargo, aún con el auxilio de la microscopía electrónica resulta muy difícil demostrar diferencias entre linfocitos (como los T y B) que tienen grandes diferencias funcionales inmunológicas. Los linfocitos B son productores de anticuerpos, a través de subpoblaciones que sintetizan distintas clases de inmunoglobulinas. Los linfocitos T se originan en la médula ósea bajo el influjo de la timopoyetina, hormona producida en las células epiteliales del timo; estos linfocitos, que se originan en los linfoblastos y están "predestinados" a ingresar al timo, presentan en su membrana proteínas que no se encuentran en los linfocitos B.

No se tiene todavía una explicación completa sobre el origen o mecanismo de diferenciación y especialización del linfocito, y existe controversia sobre si es de naturaleza genética o producto de una mutación somática. Tal parece que muchas de sus diferencias radican en las características de sus receptores antigénicos.

Algunos linfocitos sensibilizados de manera específica pue

den producir mediadores solubles, llamados genéricamente linfocinas, capaces de inducir diversas actividades biológicas relacionadas con la respuesta de hipersensibilidad celular. Su importancia como mecanismos de defensa está muy bien documentada, y la evaluación de estos mediadores o factores constituye en la actualidad un recurso diagnóstico fundamental en la inmunología clínica, en general, y en el SIDA en particular (Cuadro No. 10).

Gracias al estudio de las distintas proteínas de membrana de los linfocitos T y de sus funciones, ha sido posible subdividir a los linfocitos T en varios grupos, entre los cuales destacan 2 categorías funcionales principales: linfocitos T reguladores, que pueden ampliar (células ayudantes) o suprimir (células supresoras) las respuestas de otros linfocitos T δ B, y linfocitos T efectoros que participan en las reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada, y en el rechazo de injertos y células tumorales y eliminación de células infectadas por virus, por medio de las llamadas células "asesinas" o linfocitos T citotóxicos.

Los linfocitos T ayudadores poseen en su membrana receptores para moléculas de inmunoglobulinas de la clase IgM, y su función es ayudar a los linfocitos B en la producción de anticuerpos específicos; por lo tanto representan una segunda señal, siendo la primera el antígeno mismo, para que el linfocito B se transforme en célula plasmática y produzca mayor cantidad de -

anticuerpos. El efecto podría producirse por contacto directo con el linfocito B a través del macrófago. Los linfocitos T supresores poseen en su membrana receptores para inmunoglobulina G y ejercen un efecto de freno en el funcionamiento de los linfocitos B; por lo tanto cumplen una función reguladora, deteniendo la producción de anticuerpos cuando éstos han llegado a un nivel adecuado o no son ya necesarios. Del equilibrio entre el funcionamiento de los linfocitos ayudadores o cooperadores y de los linfocitos supresores o citotóxicos resulta una respuesta inmune normal (80).

Los trabajos de Köhler y Milstein (123), han hecho posible la producción de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los marcadores de membrana de las células T; tales anticuerpos se utilizan ahora para identificar subpoblaciones funcionales, recurso metodológico de gran importancia para el diagnóstico de diversos tipos de inmunodeficiencias, entre ellas el SIDA. En los linfocitos humanos han sido reconocidos por lo menos 10 antígenos de membrana [T1 a T10]⁽⁸²⁾, de los cuales el T4 y el T8 parecen tener una importancia especial en relación al SIDA.

Recientemente se ha demostrado que los linfocitos T₄ de los pacientes con SIDA tienen un defecto intrínseco en su habilidad para reconocer y responder a los antígenos solubles, que puede ser el origen de otras alteraciones inmunológicas.

Algunos estudios en humanos indican que la población de r células T₄ tienen un papel regulador central de la respuesta -

inmune. La población de células T_4 prolifera en respuesta a antígenos solubles para inducir a las células B a que se se creten inmunoglobulinas y para que las células precitotóxicas se conviertan en citotóxicas. Así mismo se requiere de la interacción de los linfocitos T_4 y T_8 en la inducción de células supresoras que regulen la respuesta inmune; las células T_8 citotóxicas son los principales instrumentos de destrucción de las células infectadas por virus a través del reconocimiento de los antígenos virales. Además, las linfocinas liberadas por las células T_4 después de que entran en contacto con el antígeno, activan a macrófagos y células asesinas. Se ha demostrado que el VIH infecta selectivamente a las células T_4 , lo que resulta en su destrucción; ciertos antígenos de linfocitos T_4 son receptores del VIH y su infección puede ser bloqueada por anticuerpos contra dichos antígenos, confiriéndoles a los linfocitos T_4 un papel central en la respuesta inmune, de ahí que la infección por este virus puede explicar muchas de las manifestaciones inmunológicas del SIDA. La infectividad del virus aumenta notablemente cuando los linfocitos T_4 están en fase proliferativa, sugiriendo que la susceptibilidad al VIH puede estar aumentada en presencia de otras infecciones. El sinergismo con otros agentes infecciosos podría explicar ciertos factores epidemiológicos, como la baja frecuencia de infecciones entre los receptores de transfusiones y el personal médico y paramédico expuesto al VIH.

Si bien las células T₄ son el blanco primario de las infecciones por el VIH, ha sido posible "in vitro" adaptarlo a una línea celular de linfocitos B previamente infectada por el virus Epstein-Barr; si ésto sucede también "in vivo", podría ser relevante en la inducción de inmunodepresión e hipergamma globulinemia, y en la elevada frecuencia de neoplasias de células B asociadas con el SIDA (81).

Entre las principales alteraciones inmunológicas (86) que pueden ser encontradas por medio de pruebas "in vivo" e "in vitro," tenemos las siguientes:

A) Anormalidades cuantitativas de linfocitos T:

Disminución del número de linfocitos T cooperadores o inductores OKT4/Leu-3.

Elevado, normal o disminuido el número de células supresoras o citotóxicas OKT8/Leu-2.

B) Anormalidades funcionales de linfocitos T "in vivo":

Huésped más susceptible a infecciones.

Huésped más susceptible a neoplasias.

Respuesta disminuida de hipersensibilidad retardada en pruebas cutáneas.

C) Anormalidades funcionales de los linfocitos T "in vitro":

Elevada proliferación espontánea.

Disminución proliferativa en respuesta a mitógenos y a antígenos.

Disminución de la función de los linfocitos citotóxicos - contra el virus específico.

- Disminución de la capacidad para suministrar linfocitos T cooperadores.
- D) Anormalidades funcionales de los linfocitos B "in vivo" (86).
Elevación sérica de los niveles de inmunoglobulinas.
circulación de complejos inmunes.
Incapacidad para aumentar una respuesta serológica apropiada con inmunizaciones subsecuentes.
- E) Anormalidades funcionales de los linfocitos B "in vitro"
Proliferación espontánea aumentada.
Incremento de la formación espontánea de placas celulares en la sangre periférica.
Respuesta aumentada de las células B a factores de crecimiento.
- F) Anormalidades en otros tipos de células:
Disminución de la quimiotaxis monocito/macrófago.
Disminución de la actividad natural de las células asesinas.
- G) Fenómenos supresores anormales:
Factores supresores en suero.
Anticuerpos antilinfocito.
Sustancias supresoras derivadas de células T.
- H) Otras anormalidades serológicas:
Elevación de alfa-interferón (ácido-lábil)
Elevación de alfa-1-timosina (83,84).
Elevación de beta-2-microglobulina (85)
Niveles disminuidos de timulina sérica.

CUADRO NO. 10ACCION DE LAS LINFOCINASSOBRE:

MACROFAGOS	MIF (FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION). FACTOR "ACTIVADOR". FACTOR QUIMIOTACTICO.
POLIMORFONUCLEARES	FACTORES QUIMIOTACTICOS PARA NEUTROFILOS, EOSINOFILOS Y BASOFILOS. LIF (FACTOR INHIBIDOR DE LEUCOCITOS). FACTOR LIBERADOR DE HISTAMINA.
LINFOCITOS	FACTORES MITOGENICOS. FACTORES QUE AFECTAN LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS. FACTOR DE TRANSFERENCIA.
OTRAS CELULAS	FACTORES CITOTOXICOS: LINFOTOXINA. FACTORES INHIBIDORES DEL CRECIMIENTO CLONAL Y DE LA PROLIFERACION. FACTOR ACTIVADOR DE LOS OSTEOCLASTOS. FACTOR HISTICO. FACTOR ESTIMULANTE DE LA COLONIA. FACTOR FIJADOR DE INMUNOGLOBULINAS. INTERFERON.

DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIA

Se ha enfatizado en general que el paciente con inmunodeficiencia cursa con infecciones recurrentes, persistentes y refractarias al tratamiento con antibióticos convencionales. Con frecuencia las infecciones son causadas por organismos oportunistas, que no son patógenos en el individuo sano (89). Las manifestaciones clínicas de infección recurrente pueden sugerir un posible estado de inmunodeficiencia; sin embargo, se ha señalado que la presencia de una infección recurrente no necesariamente implica una enfermedad por inmunodeficiencia. Los defectos anatómicos y/o funcionales de diferentes órganos y sistemas pueden dar lugar a infecciones renales o respiratorias crónicas, como la fibrosis quística del páncreas que puede ser responsable de tales infecciones.

La historia clínica familiar es de gran ayuda para el diagnóstico de los padecimientos inmunológicos, ya que en pacientes inmunodeficientes se han encontrado antecedentes familiares de malignidad, enfermedades autoinmunes, etc. El agente etiológico y el tipo de infección también pueden sugerir el defecto específico de la función inmunológica; por ejemplo, las infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas sugieren un defecto en la inmunidad mediada por anticuerpos (humoral). Sin embargo, la naturaleza de la infección sirve, más que nada, como lineamiento general del estado inmunológico del paciente. Por lo tanto, los pacientes con defectos en la inmunidad humoral suelen tener infec-

ciones virales, y los pacientes con defectos en la inmunidad celular pueden sufrir infecciones bacterianas. Las infecciones por Pneumocystis carinii, en el humano, son una evidencia de inmunodeficiencia, y se han observado en pacientes con depresión de la inmunidad humoral.

El examen físico de los pacientes con sospecha de inmunodeficiencia generalmente da poca información; muchos de los hallazgos físicos están relacionados con la patogenia de la infección. Sin embargo, un examen del tejido linfoide es de utilidad; por ejemplo: el crecimiento de los nódulos linfáticos se puede observar en el síndrome de hipergamaglobulinemia por IgM. El examen radiológico del cuello y del tórax es útil para investigar la presencia o ausencia del timo y de tejido adenoideo. Cuando se sospecha de inmunodeficiencia se somete al paciente a pruebas de laboratorio que tienen grados variables de complejidad. En el escrutinio general por medio de pruebas de laboratorio, se debe realizar un examen citológico de la sangre periférica, que da información del número de leucocitos circulantes, pudiéndose diagnosticar estados de granulocitopenia o granulocitosis responsables de las infecciones recurrentes; asimismo, la cuenta diferencial de las células blancas puede revelar la presencia de linfocitopenia en el paciente. El primer paso para investigar y evaluar la función inmunológica humoral, es la determinación de inmunoglobulinas en el suero por inmunodifusión radial o cualquier otro método satisfactorio; ésto permitirá cuantificar las concentraciones en el suero de cada una de las inmunoglobulinas.

Actualmente se conocen bien los niveles normales de cada clase de inmunoglobulinas por grupos de edad, lo que permite el diagnóstico de disgammaglobulinemia o panhipogammaglobulinemia. También se pueden medir las concentraciones de IgA en la saliva o en secreciones cuando existen infecciones crónicas locales. Los estudios preliminares para investigar la inmunidad mediada por células, se pueden realizar a través de pruebas cutáneas; existen antígenos como el de Candida, tétanos, virus de parotiditis, estreptocinasa (SK-SD), PPD, etc., que pueden utilizarse con este fin. Las pruebas son leídas después de 24 a 72 horas de su aplicación intradérmica, y generalmente se consideran positivas cuando hay una induración mayor de 10 mm. Otra prueba de inmunidad celular es la capacidad del paciente para rechazar injertos de piel. Son raros los pacientes que no rechazan tejidos extraños, y ello refleja generalmente una capacidad disminuida de la inmunidad celular.

Puede obtenerse una considerable información a partir de la respuesta inmunológica en pacientes a los que se aplican vacunas de agentes vivos atenuados; el uso de estas vacunas en pacientes con inmunodeficiencias severas puede conducir en casos raros incluso a la muerte, por lo que no se recomienda como prueba de inmunocompetencia en los pacientes sospechosos de tener inmunodeficiencias. Cuando en estos pacientes se tiene la información de vacunación previa, puede medirse el título de anticuerpos específicos contra el antígeno de la vacuna y la reactividad cutánea al mismo antígeno, evaluándose así la función inmunológica humoral y celular; para medir esta última se utili

zan agentes sensibilizantes como el dinitroclorobenceno (DNCB). El estado del sistema inmunológico en su estructura celular, puede ser evaluado con pruebas "in vitro" mediante la cuantificación de los linfocitos T y B en sangre periférica, a través de su capacidad para formar configuraciones de rosetas con eritrocitos de carnero, o bien con antisueros conjugados con fluoresceína. La funcionalidad de los linfocitos se puede estudiar a través de su estimulación con mitógenos como fitohemaglutinina, midiendo su capacidad para sintetizar DNA cuantificando la incorporación de timidina marcada con tritio, lo que refleja la capacidad de transformación blástica de los linfocitos dependientes de la función del timo y, por lo tanto, de la inmunidad celular del paciente. En la práctica clínica es factible medir la producción del factor inhibidor y del factor activador de la migración de los macrófagos (MIF y MAF), ya que los linfocitos pueden ser estimulados in vitro con mitógenos y el sobrenadante de los cultivos probado para demostrar la presencia de linfocinas (MIF o MAF) que inhiben o activan la migración de esas células sanguíneas, considerándose que la inhibición de la migración de las células fagocíticas en presencia de un antígeno es positiva cuando es mayor del 20%. Con estos métodos la función del linfocito puede ser evaluada, in vivo e in vitro, en los pacientes con infecciones crónicas sospechosos de cursar con inmunodeficiencia. Los problemas epidemiológicos, clínicos, de diagnóstico y de tratamiento originados por el SIDA han hecho indispensable ajustarse a un programa de evaluación (90) del paciente con inmunodeficiencia, que puede resumirse de la

manera siguiente:

1. Historia de infección recurrente.

A) Evaluación clínica:

- Edad del paciente.
- Asociación de anormalidades
- Cualquier enfermedad subyacente
- Historia familiar
- Tipos de infección

B) Exploración del tejido linfoide:

- Examen físico
- Examen radiológico

C) Examen hematológico:

- Linfopenia
- Granulocitopenia

2. Evaluación de la inmunidad humoral.

A) Pruebas en suero:

- Concentración de inmunoglobulinas
- Isoaglutininas contra grupo sanguíneo (A B O)
- Anticuerpos antiviral
- Concentración de complemento

B) Pruebas "in vitro":

- Cuenta de linfocitos B circulantes (linfocitos formadores de rosetas EAC).
- Prueba de estimulación de linfocitos con fitoloca (Pokeweed).

- Evaluación de la función de las células fagocíticas (polimorfonucleares).

3. Evaluación de la inmunidad celular.

A) Pruebas "in vivo".

- Pruebas cutáneas con antígenos PPD, candidina, SK - SD, etc.
- Sensibilización con DNCB.

B) Pruebas "in vitro".

- Número de linfocitos T (linfocitos formadores de rosetas E).
- Transformación linfoblástica con mitógenos.
- Transformación blástica en cultivos mixtos de linfocitos (MLR).

Las deficiencias inmunes han sido clasificadas como primarias, indicando una situación hereditaria o adquirida en la que no se puede identificar una causa subyacente, o como secundarias aquellas que presentan una asociación con otras enfermedades. El SIDA está ya clasificado como un desorden secundario a la infección viral por VIH. En el caso del SIDA, se observa claramente la importancia de un sistema inmune intacto en la respuesta del huésped a las enfermedades infecciosas y neoplasias malignas; el daño inmunológico se expresa a través de un espectro de anormalidades clínicas que van desde formas moderadas a formas muy severas, como el Sarcoma de Kaposi que en estos pacientes adquiere una gravedad inusitada, o infecciones

frecuentemente mortales producidas por gérmenes oportunistas.

La principal alteración del sistema inmune en el SIDA ra dica en el componente celular, ya que esta parte del sistema inmune es la que se encarga principalmente de la defensa contra las infecciones por patógenos intracelulares y facultativos. Sin embargo, se observan también alteraciones en el compo nente humoral con una hipergamaglobulinemia paradógica. Las ma nifestaciones de inmunodeficiencia, en general, se reflejan - tanto "in vivo" como "in vitro", incluyendo:

- Disminución en la respuesta a mitógenos.
- Disminución de la respuesta proliferativa a antígenos solubles.
- Disminución en la producción de interleucina 2.
- Disminución en la actividad de las células asesinas (Nk).
- Disminución en la producción de anticuerpos.
- Disminución en la generación de linfocitos citotóxicos.
- Anergia en la respuesta cutánea tardía a la mayoría de los antígenos comúnmente utilizados (in vivo) (91).
- Imposibilidad de sensibilización cutánea a compuestos como el 2-4 dinitroclorobenceno o el 2-4 dinitrofluorobenceno.
- Falla en producir respuestas granulomatosas.
- Elevación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgD.

- Respuesta disminuida de anticuerpos, sobre todo del tipo IgM, contra los patógenos infectantes.
- Presencia de complejos inmunes circulantes.

En el SIDA los cambios más importantes se observan en los linfocitos T: conforme progresa el síndrome se aprecia linfopenia progresiva, que afecta preferentemente a la subpoblación de linfocitos definida fenotípicamente como T-4 y funcionalmente como la población inductora de células cooperatoras, la cual se ve disminuida hasta llegar a la inversión de la relación entre las células T-4 y las T-8, que en condiciones normales es de 1.0 (92). Por algún tiempo esta inversión en la relación T4/T8 fue considerada característica y diagnóstica del síndrome; sin embargo, en la actualidad se le reconoce como una manifestación inespecífica que se presenta no sólo en el SIDA, según se ve en el cuadro siguiente:

Cuadro No 11
Condiciones y padecimientos que cursan con linfopenia
e inversion de la relación T4/T8. (15)

Desnutrición grave	Hipogammaglobulinemia
Transplante de médula ósea	Anemia aplástica
Irradiación linfoide total	Hepatitis crónica activa
Inmunizaciones	Cirrosis biliar primaria
Infección viral	Hepatopatía alcohólica
Infección bacteriana crónica (T8)	<u>S I D A</u>
Enfermedades difusas del tejido conjuntivo.	

En la actualidad, el diagnóstico del SIDA se establece a través de la obtención y análisis de datos epidemiológicos y clínicos, y de los resultados de varias pruebas inmunológicas esenciales. En casos típicos del síndrome se encuentran las alteraciones siguientes:

- 1) Disminución en el número absoluto de linfocitos T circulantes.
- 2) Disminución en el número de linfocitos T4 cooperadores o inductores.
- 3) Número normal o aumentado de células T8 supresoras o citotóxicas.
- 4) Inversión de la relación T4/T8 (valores inferiores a 1).
- 5) Respuesta disminuida a antígenos y mitógenos "in vitro" y de hipersensibilidad retardada con intradermoreacciones "in vivo".
- 6) Niveles elevados de IgG, IgA e IgD.
- 7) Presencia de complejos inmunes circulantes.
- 8) Respuesta disminuida de anticuerpos IgM hacia los patógenos causantes de infecciones.
- 9) Presencia de anticuerpos específicos anti-VIH en el suero.

BUSQUEDA DE ANTICUERPOS CONTRA EL AGENTE DEL SIDA

A partir del primero de julio de 1985, el gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica por medio de la dependencia conocida como "Food and Drug Administration" y del Departamento de Salud del Estado de Nueva York, autorizó una prueba para detectar anticuerpos anti-VIH a fin de garantizar la seguridad de la sangre y de los derivados sanguíneos (93,94). Debido a lo anterior, la Asociación Americana de Bancos de Sangre ha formulado recomendaciones para sus miembros en todo el país, principalmente que se hagan análisis de sangre para determinar la presencia de anticuerpos contra el HIV y se confirmen los resultados positivos o dudosos antes de realizar cualquier transfusión. Además, la Asociación ha dispuesto que se informe a los donantes en los casos en que el resultado sea positivo, haciendo énfasis en que se sabe poco sobre lo que realmente implican los resultados positivos de anticuerpos, y que no se trata de una prueba definitiva para el diagnóstico de SIDA.

La disponibilidad de reactivos para la prueba permitirá proporcionar sangre y productos sanguíneos inocuos, pero también planteará problemas para los bancos de sangre y los servicios de transfusión, ya que hasta el momento no se dispone de suficiente información sobre la importancia de la presencia de los anticuerpos en los donantes. La Asociación Americana de Bancos de Sangre es una organización sin fines de lucro, inte-

grada por los bancos de sangre y servicios de transfusión de 2,400 hospitales y comunidades, así como alrededor de 7000 profesionales especialistas en bancos de sangre de los Estados Unidos de Norteamérica y de otros 47 países. La Asociación publica normas que se aplican en diversas partes del mundo (95).

El método que ha recibido la licencia oficial en E.U.A. se basa en la cuantificación de anticuerpos específicos por un procedimiento inmunoenzimático (ELISA) que permite alcanzar la sensibilidad y especificidad requeridas (96).

También, hasta ahora, han sido utilizadas otras metodologías con el mismo propósito y resultados un tanto variables; su verdadera utilidad se definirá con nuevas investigaciones, pero en atención a su importancia práctica se ha considerado conveniente presentar aquí el fundamento de los métodos probados en forma extensa.

Métodos para la detección de anticuerpos anti-VIH.

- 1) Prueba Inmunoenzimática (ELISA)
- 2) Inmunolectrotransferencia (Electroforesis "Western blot".)
- 3) Radioinmunoprecipitación
- 4) Inmunofluorescencia indirecta
- 5) Radioinmunoensayo competitivo.

todos ellos difieren en su sensibilidad y en la especificidad de los antígenos virales que pueden identificar; éste último se debe principalmente a las condiciones en que se realiza la multiplicación viral para la preparación del antígeno, ya que algunos antígenos virales se expresan óptimamente sólo después de ciertos períodos de tiempo en cultivo.

1) Prueba Inmunoenzimática (ELISA).

El antígeno utilizado se obtiene del virus HIV propagado en la línea celular H9/HTLV-III de linfocitos T (96). El virus replicado se fracciona y se inactiva con detergentes y ultrasonido antes del recubrimiento de la fase sólida; ya recubierta ésta, se incuba con un diluyente de muestras y suero o plasma humano, y con sus respectivos controles. En caso de estar presentes anticuerpos contra el VIH, se unen a los antígenos en la fase sólida, y después de la aspiración del material no unido y del lavado de la fase sólida, el anticuerpo IgG o IgM antihumano de cabra conjugado con peroxidasa se incuba con el complejo de fase sólida. El conjugado enzimático no unido se aspira y la fase sólida

se lava, y a continuación se agrega una solución de o-fenil endiamina que contiene peróxido de hidrógeno; después de la incubación se desarrolla un color amarillo anaranjado en proporción a la cantidad de anticuerpos específicos que esté unida a la fase sólida. Las pruebas comerciales disponibles son variadas, dependiendo del fabricante.

2) Inmunolectrotransferencia o Electroforesis de Western-Blot.

Esta técnica se considera el método más sensible para detectar anticuerpos a proteínas virales individuales (97). En esta prueba, el VIH parcialmente purificado es solubilizado en dodecilsulfato de sodio y sometido a electroforesis en una capa de gel de poliacrilamida, lo cual separa a las diferentes proteínas del virus en base a su peso molecular. Las proteínas son entonces colocadas en tiras de nitrocelulosa - las cuales a su vez se incuban toda la noche en el suero problema; después se incuban con antiglobulina humana de cabra, conjugada con peroxidasa, y finalmente se realiza una última incubación de la mezcla enzima-substrato. El color desarrollado en la tira será indicativo de la presencia de anticuerpos contra las proteínas virales en el suero problema. La reacción del suero problema con p41 (antígeno de membrana del VIH) o con p24 (antígeno de proteína viral interna) o con ambos, se considera como prueba positiva; en pocas ocasiones se observan reacciones positivas a otras proteínas del virus (p18, p32, p55, p65) en ausencia de reacción a p41, p24 o a ambas.

3) Radioinmunoprecipitación:

El antígeno utilizado en este procedimiento es proteína viral interna (p24) marcada con I^{125} . El suero problema diluido es incubado toda la noche con la proteína marcada y después se agrega antiglobulina humana de cabra; si el anticuerpo está presente en el suero problema se formará un precipitado que contiene el complejo antígeno-anticuerpo; el cual se sedimenta por centrifugación, y se hacen luego las cuentas radioactivas en un contador de centelleo (98).

4) Inmunofluorescencia indirecta:

El antígeno utilizado en esta prueba es la línea celular continua de linfocitos T infectados con el VIH, los cuales se fijan en una laminilla, se incuban con el suero problema, se lavan y se incuban nuevamente con antiglobulina humana conjugada con fluoresceína; ésta se detecta por examen microscópico de la preparación bajo la luz ultravioleta. Una reacción positiva es indicativa de la presencia de anticuerpos contra el antígeno viral de la membrana (p41).

5) Radioinmunoensayo:

La base de esta prueba es la competencia entre el anticuerpo anti-VIH marcado con I^{125} con el anticuerpo no marcado (en el suero problema) para unirse al antígeno del virus en fase sólida. En esta prueba, el antígeno empleado se obtiene por congelación y descongelación de linfocitos infectados con el VIH (81).

Interpretación de las pruebas inmunoserológicas específicas:

Una prueba serológica positiva al VIH significa que:

- a) Un individuo ha estado expuesto al virus o a otro virus muy similar.
- b) Ha sido contagiado con el virus del SIDA y su cuerpo ha producido anticuerpos (Está demostrado que la mayoría de las personas con anticuerpos anti-VIH tienen virus activos en sus organismos, por eso se presume que el individuo es contagioso y capaz de transmitir el virus).

Un resultado positivo NO significa:

- a) Que el individuo necesariamente tiene SIDA o una condición relacionada con SIDA.
- b) Que el individuo necesariamente contraerá el SIDA o una condición relacionada con SIDA.
- c) Que el individuo sea inmune al SIDA.

Un resultado negativo de la prueba significa que ningún anticuerpo específico ha sido encontrado en la sangre, y hay tres posibles explicaciones:

- a) El individuo no ha sido contagiado con el virus.
- b) El individuo ha tenido contacto con el virus pero no se ha contagiado y por eso no ha producido anticuerpos. Sin embargo, el contacto repetido con el virus aumentará la probabilidad de que sea contagiado.
- c) El individuo se ha contagiado con el virus pero toda

vía no ha producido anticuerpos (99). Las investigaciones realizadas indican que la mayoría de las personas producirá anticuerpos dentro de 2 a 8 semanas después de la infección. algunas personas - no producirán anticuerpos durante seis meses o más. Un número muy pequeño de personas no producirán anticuerpos nunca.

Si el resultado es Negativo NO significa:

- a) Que el individuo no tiene nada de qué preocuparse. La epidemia de SIDA no ha llegado al máximo todavía.
- b) Que el individuo es inmune al SIDA.
- c) Que el individuo no se ha contagiado con el virus. Es posible que se halla contagiado y todavía no haya producido anticuerpos.

En resumen:

Si el resultado es positivo y el individuo disfruta de buena salud:

- a) No necesariamente contraerá SIDA.
- b) Existe mayor riesgo de no conservarse en buen estado de salud.
- c) Es posible que sea contagioso y pueda transmitir el virus a otros por contacto sexual, donación de sangre, agujas usadas, o durante el embarazo (al feto en gestación).

Si el resultado es negativo y el individuo disfruta de buena salud:

- a) No está protegido de infección en el futuro, o de enfermedad.
- b) Probablemente no tiene el virus del SIDA, pero debe evitar el contacto con el virus, esperar seis meses y repetir la prueba otra vez (93).

Con la prueba inmunoenzimática pueden presentarse dos tipos de resultados falsos positivos:

1) Inicialmente positivos, que no dan la prueba positiva en la repetición; este fenómeno depende en gran parte de la técnica utilizada en la prueba.

Los errores más comunes son:

- A) Inadecuado lavado de la fase sólida.
- B) Contaminación cruzada de muestras negativas con muestras positivas a través de puntas de pipetas o agitación muy enérgica durante la transferencia de la fase sólida.
- C) Contaminación de la solución del substrato por agentes oxidantes.
- D) Contaminación de pipetas, puntas o placas con el conjugado enzimático.
- E) Uso incorrecto de aparatos o dispositivos.

2) Positivos inespecíficos:

Todos los sistemas inmunoenzimáticos, por su gran sensibilidad, tienen el potencial de reacciones inespecíficas. - Una reacción falsa positiva puede resultar de personas que - tengan reactividad de anticuerpos inespecíficos a la fase sólida, a los materiales que se encuentran sobre la misma o a la - antiglobulina de cabra conjugada con enzima utilizada en la - prueba. Las muestras repetidamente positivas deberán evaluarse por un procedimiento confirmatorio, tal como la técnica de - Western-Blot (100).

Precauciones y limitaciones del procedimiento:

- 1) Para obtener resultados confiables deberán seguirse estrictamente las recomendaciones señaladas por el fabricante, - cuando se utilizan pruebas comerciales.
- 2) Una de las principales aplicaciones de la prueba de anticuerpos anti-VIH es el estudio de sangre y plasma, para que las que contengan anticuerpos sean identificadas y eliminadas. Se considera inapropiado por el momento utilizar la prueba como tamiz para el SIDA o para los grupos de alto riesgo, - ya que la presencia de anticuerpos contra el VIH, no es diagnóstica per-se del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (94). Las personas con prueba repetidamente positiva deberán tener una evaluación clínica e inmunológica, así como una prueba confirmatoria en el suero.

- 3) Un resultado falso negativo se puede presentar en individuos que dan un resultado negativo en la prueba de anticuerpos pero dan un resultado positivo al cultivo viral; la frecuencia de esos casos es actualmente desconocida, y se piensa que tales personas pueden no responder a los antígenos específicos o producir niveles más bajos de anticuerpos que los detectables por técnicas disponibles (99).
- 4) Se pueden presentar falsos positivos, y su proporción depende del estricto apego a la realización del procedimiento, la sensibilidad y la especificidad de la prueba y la prevalencia de anticuerpos anti-VIH en la población estudiada.
- 5) La sensibilidad de la prueba inmunoenzimática usando el equipo de los Laboratorios Abbott es de 93.4% y la especificidad es de 99.8%; la sensibilidad para el equipo Electro-Nucleonics es 99.6% y la especificidad 99.2%, y para el equipo Litton Bionetics la sensibilidad es 98.9% y la especificidad es 99.6% (101).
- 6) Las muestras que se consideren positivas en un primer estudio deberán de volverse a realizar, para establecer si son repetidamente positivas, pero la nueva determinación deberá realizarse utilizando la muestra original (81).

DIAGNOSTICO DE INFECCIONES POR GERMESES OPORTUNISTAS.

Las infecciones observadas en estos enfermos son causadas por múltiples gérmenes oportunistas, dependiendo muy probablemente de los gérmenes predominantes o endémicos de la zona geográfica en donde se presentan; así, en los Estados Unidos de Norteamérica predominan las infecciones por Pneumocystis carinii, en Haití las formas atípicas de tuberculosis y las infecciones por protozoarios sean las principales (15). Por ello se requiere de la utilización de técnicas especializadas de laboratorio, con personal altamente calificado y entrenado. En el cuadro anexo se señalan en orden alfabético estos microorganismos, y por las técnicas disponibles para su adecuado diagnóstico (8).

Además, existen otras anormalidades biológicas en este síndrome; no es raro, por ejemplo, descubrir manifestaciones autoinmunes, lo cual se produce en un 20% de los casos. Los autoanticuerpos atacan tejido muscular, plaquetas sanguíneas, los espermatozoides y posiblemente otros. En el cuadro clínico de estas reacciones autoinmunes se observan complejas partículas en la circulación sanguínea, algunos nódulos algodonosos aparecen en el fondo de la retina, que son aparentemente depósitos de anticuerpos y de antígeno que se forman en los vasos (102).

El diagnóstico definitivo depende de una búsqueda más exigente todavía, tratando de eliminar toda causa desconocida de

inmunodepresión, a falta de la cual se podría aventurar al atribuir al SIDA a estas diversas infecciones.

La presencia de cáncer de células linfoides responsables de la inmunidad, lo dificultan igualmente. Estos tumores son esencialmente linfomas generalizados la enfermedad de Hodgkin, las leucemias linfoides y los mielomas. hay que eliminar también las deficiencias inmunitarias congénitas y adquiridas - como son los timomas. Tampoco se puede hablar de SIDA en los niños de menos de 28 días, pues su sistema inmunitario es muy inmaduro, y tampoco es fácil hacer el diagnóstico en las personas de más de 60 años de edad (103).

Cuadro No 12

TECNICAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LAS INFECCIONES
OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON SIDA (81).

<u>MICROORGANISMOS</u>	<u>TECNICAS</u>
<u>Aspergillus fumigatus</u>	3, 14, 15
<u>Candida albicans</u>	1, 2, 3, 14, 15, 16.
Citomegalovirus	1, 2, 6, 7.
<u>Cryptococcus neoformans</u>	3, 10, 14.
Epstein-Barr	2, 7.
Herpes simple	1, 2, 6, 7.
<u>Histoplasma capsulatum</u>	3, 14, 15.
<u>Isospora hominis</u>	3.
Micobacterias atípicas	12, 14.
<u>Pneumocystis carinii</u>	1, 2, 5, 17.
<u>Strongyloides stercoralis</u>	1, 2, 5, 17.
<u>Toxoplasma gondii</u>	1, 2, 6, 7.

1. Inmunofluorescencia directa
2. Inmunofluorescencia indirecta
3. Examen directo en fresco
4. Tinción de Giemsa
5. Tinción de Grocott modificada
6. ELISA, método directo
7. ELISA, método indirecto
8. Tinción con naranja de acridina
9. Tinción de Kinyoun modificada

10. Tinción con tinta china
11. Técnica de flotación de Sheather
12. Tinción de Ziehl-Nielsen
13. Tinción de iodo
14. Cultivo
15. Tinción de PAS
16. Tinción de Gram
17. Tinción con Dimetilsulfóxido

Prevención

En la época actual se considera mínimo el riesgo de adquirir el SIDA, si no se pertenece a los grupos de alto riesgo; es mucho menor, por ejemplo, que el riesgo de morir en un accidente automovilístico.

La situación cambia radicalmente si uno se encuentra dentro de los grupos de alto riesgo, que en nuestro país son los siguientes, en orden de frecuencia: Cuadro No 12

	<u>No.</u>	<u>%</u>
Homosexuales masculinos	284	70.1
Bisexuales masculinos	85	21.1
Contactos heterosexuales	14	3.5
Receptores de Transfusión	11	2.7
Hemofílicos	9	2.2
Drogadictos (I.V.)	<u>2</u>	<u>0.5</u>
	405	100.0
Se ignoran	<u>82</u>	
T O T A L	<u>487*</u>	

* Al 30 de Abril de 1987: Boletín SIDA, Ed. Dirección General de Epidemiología-SSA, Año 1 No. 3, 15 de Mayo de 1987.

Dentro de ellos el de mayor riesgo lo constituyen los hombres homosexuales o bisexuales con gran número de parejas durante muchos años (104).

Debido a ésto, el Servicio de Salud Pública de los - Estados Unidos de Norteamérica (105) recomienda lo siguiente:

- 1) Abstenerse de contacto sexual con personas desconocidas o sospechosas de tener SIDA.
- 2) Reducir el número de parejas sexuales, ya que esto disminuye el riesgo de infectarse.
- 3) Evitar el contacto e intercambio de secreciones, particularmente sangre y semen.

La prevención del intercambio de estas secreciones requiere mucho sentido común y previsión.

Transmisión por sangre y derivados sanguíneos.

El riesgo de adquirir SIDA a consecuencia de transfusiones sanguíneas parece ser muy bajo, en el orden de 1 caso por millón de unidades transfundidas. Hasta ahora no hay evidencias de que la aplicación de globulina gamma aumente el riesgo de contraer SIDA, ni tampoco por el uso de globulinas hiperinmunes preparadas por métodos convencionales.

Algunos lotes de concentrado de Factor VIII pueden contener el agente del SIDA, pero el número de hemofílicos que han desarrollado el SIDA es hasta ahora bastante bajo (106).

Se recomienda a los bancos de sangre que no acepten como donadores a individuos dentro de los grupos de alto riesgo, que todas las sangres sean estudiadas serológicamente en busca de anticuerpos al VIH, y que el factor VIII sea inactivado por calor, pero debido a la estabilidad del VIH entre 54°C y 56°C se sugiere que los productos sanguíneos sean más extensamente tratados para lograr la inactivación del virus (107).

Drogadictos por vfa intravenosa.

Se les indica que no compartan sus agujas, jeringas y otros equipos utilizados, y que las esterilicen bien o usen materiales desechables.

Precauciones para los familiares cercanos de pacientes con SIDA.

Personas diagnosticadas con SIDA (que pueden cuidar de sí mismos en su casa), pueden vivir con personas saludables o con otras personas que tienen SIDA sin riesgo alguno. Ciertas medidas de higiene y de sentido común protegen tanto a los compañeros de residencia como a las personas con SIDA, a saber:

- 1.- El mantenimiento de la higiene personal es beneficioso tanto para los familiares como para las personas con SIDA, lo cual incluye bañarse regularmente, lavarse las manos después del uso de facilidades sanitarias o del contacto con los fluidos del cuerpo del paciente (semen, mucosidades o sangre), y antes de la preparación y manejo de alimentos.

- 2.- Las facilidades de cocina y baño pueden ser compartidas con estos enfermos. Las medidas de limpieza que regularmente se toman en el hogar previenen el crecimiento de bacterias y de otros microorganismos que pueden infectar tanto a personas salubres como a aquellas con un sistema inmunológico deficiente.
- 3.- Los platos y utensilios de cocina pueden ser compartidos siempre y cuando se laven con jabón y agua suficientemente caliente para requerir el uso de guantes. De esta manera se evita el uso de desinfectantes.
- 4.- Las sábanas y otras ropas deberán lavarse en forma separada con agua caliente. En caso de estar muy sucia deberán emplearse guantes de hule.
- 5.- Cualquier rasguño, pequeña lesión, cortadura, etc., deberá cubrirse hasta que cicatrice.
- 6.- Toallas y paños para lavarse no deberán ser compartidos a menos que se laven entre usos; cepillos dentales, navajas de afeitar y equipos para administrar enemas no deberán ser compartidos.
- 7.- La eliminación de basura debe ser igual a la de cualquier hogar. En el caso de grandes cantidades de esputo, drenajes de heridas y otras secreciones en toallas de papel o vendajes, es conveniente mantenerlos en cestos en el interior del hogar (siempre usando bolsas plásticas o de papel).

De preferencia deben incinerarse.

- 8.- Mantener todas las habitaciones bien ventiladas, pues el riesgo de enfermedades por transmisión aérea es grandemente reducido al hacer ésto (108).

Recomendaciones para el personal de laboratorio que trabaja muestras de pacientes con SIDA.

Las precauciones que deben observarse en el laboratorio clínico son las mismas que para las muestras que pueden contener el antígeno de hepatitis "B" (109).

- A) El pipeteo debe ser mecánico para la manipulación de todos los líquidos en el laboratorio (no pipetear con la boca).
- B) Las agujas y jeringas se deben descartar después de su uso en un envase resistente a los pinchazos.
- C) Utilizar guantes para evitar el contacto de la piel con sangre, muestras que contengan sangre u objetos manchados con éste y otros flúidos corporales, excreciones y secreciones, así como superficies, materiales u objetos expuestos a ellos.
- D) Se recomienda el uso de gabinetes de seguridad biológica, tales como campanas, cuando se efectúen procedimientos que puedan formar microgotas o aerosoles infecciosos.
- E) Descontaminar las superficies de las mesas de trabajo con un desinfectante, tal como solución de hipoclorito de sodio, inmediatamente después del derrame de material potencialmente infecciosos y al terminar las actividades.

- F) Descontaminar todo material potencialmente infecciosos, preferiblemente en autoclave, antes de su descarte o re procesamiento.
- G) El beber, comer o fumar no está permitido en el laboratorio.
- H) Las muestras de tejido o suero que son almacenadas, deben ser claramente marcadas como dañinos potencialmente.
- I) Lavarse bien las manos al concluir las actividades de trabajo, después de quitarse la bata y antes de abandonar el laboratorio (106).

Recomendaciones para el personal que labora en el sector salud (médicos, enfermeras, personal de intendencia).

- 1) Evitar heridas accidentales con instrumentos cortantes con taminados con material potencialmente infeccioso provenien te de pacientes con SIDA.
- 2) Evitar el contacto de material de pacientes con SIDA (con lesiones abiertas de la piel).
- 3) Utilizar guantes cuando se manipulen muestras de sangre, objetos manchados de sangre, fluidos corporales, excrecio- nes y secreciones, así como las superficies, materiales y objetos expuestos a ellos.
- 4) Utilizar delantal o bata cuando exista la posibilidad de que la ropa pueda mancharse con sangre, secreciones, excre ciones u otros fluidos corporales.

- 5) Lavarse las manos inmediatamente si se contaminan con sangre.
- 6) Lavarse las manos después de quitarse guantes y batas y antes de abandonar habitaciones de pacientes que se sabe o se sospecha sufren de SIDA.
- 7) Rotular prominentemente las muestras con algunas advertencia especial, tales como "PRECAUCIONES DE SANGRE" o "PRECAUCIONES DE SIDA".
- 8) Limpiar inmediatamente cualquier derrame de sangre con una solución desinfectante como hipoclorito de sodio.
- 9) Colocar los objetos manchados de sangre en una bolsa impermeable rotulada prominentemente "PRECAUCIONES DE SANGRE" o "PRECAUCIONES DE SIDA".

Los objetos reutilizables deben ser procesados de acuerdo a la política del hospital para el material infectado con el virus de la hepatitis "B".

- 10) Desinfectar los instrumentos que tengan lentes después de ser utilizados con muestras de pacientes afectados del SIDA.
- 11) Colocar inmediatamente las agujas después de su uso en un envase resistente a los pinchazos, utilizado sólo para este fin.
Es preferible usar agujas y jeringas desechables.
- 12) Se recomienda habitación privada para pacientes que estén demasiado enfermos como para obtener una buena higiene,

tales como aquellos con diarrea abundante, incontinencia fecal y/o urinaria, o alteraciones del comportamiento. Esto último puede ocurrir a consecuencia de infecciones del Sistema Nervioso Central (110).

Personal que labora con animales de investigación.

Al personal que atiende, limpia sus excretas e inyecta animales se les recomienda usar ropa adecuada, máscaras o cubrebocas, lentes y guantes con el fin de prevenir accidentes y evitar la transmisión del agente causal de esta enfermedad fatal (111).

Recomendaciones para el personal al cuidado dental de pacientes con SIDA o sospechosos de tener la enfermedad.

- A) El personal deberá usar guantes, lentes, máscaras o cubrebocas y protectores de ojos, cuando realizan procedimientos dentales orales quirúrgicos.
- B) Los instrumentos usados en la boca de los pacientes, deberán ser esterilizados después de ser usados (112).

Recomendaciones para realizar autopsias (del Laboratorio de Patología, Instituto Nacional del Cáncer, E.U.A.) (125):

1) LIMITAR EL ACCESO

Desaconsejar la manipulación de muestras a personas gestantes, inmunodeprimidos o con heridas abiertas.

Negar el acceso de personal no autorizado a zonas en las

que se manipulen muestras histológicas de personas fallecidas con diagnóstico de SIDA.

- 2) EVITAR EL CONTACTO DIRECTO DE PIEL, CONJUNTIVAS Y MEMBRANAS MUCOSAS CON SANGRE, LIQUIDOS ORGANICOS, EXCRECIONES Y TEJIDOS:

Usar guante doble.

Extremar las precauciones para evitar lesiones accidentales con instrumentos cortantes, aerosolización y salpicadura de líquidos orgánicos.

Protegerse con anteojos o gafas y con mascarillas quirúrgicas.

Vestir batas desechables, delantales impermeables, cofias y fundas de calzado.

Estas prendas deben quitarse antes de salir de la sala de autopsias y colocarse en una caja de cartón forrada de plástico y destinada a incineración.

Reducir al mínimo la aerosolización del polvo óseo mediante el uso de un aspirador conectado a la sierra de hueso.

Lavarse las manos tras la conclusión del proceso, después de quitarse las prendas protectoras y antes de abandonar el área de aislamiento.

- 3) DESCONTAMINAR INSTRUMENTOS, RECIPIENTES, ZONA DE TRABAJO, TEJIDOS:

Usar una solución de hipoclorito de sodio (dilución 1:10 de solución de hipoclorito para uso doméstico).

Mantener sumergidos los instrumentos en solución descontaminante durante 15-30 min. antes de lavarlos. (Períodos más

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

79.

prolongados de descontaminación pueden dar lugar a la corrosión de los instrumentos).

Descontaminar los líquidos orgánicos y el agua antes de permitir su paso al sistema general de aguas residuales. Fijar minuciosamente las muestras de tejido antes de cotarlas para su examen histológico.

4) IDENTIFICAR Y LIMITAR LOS RIESGOS POTENCIALES PARA OTRAS PERSONAS.

Colocar los cadáveres en bolsas impermeables. Fijar etiquetas tanto a la bolsa como a la tarjeta de identificación (notificar personalmente a los empleados de funerarias las precauciones contra el SIDA, ya que no es probable que estén familiarizados con ellas).

5) NO DISTRIBUIR ORGANOS PARA TRASPLANTE

6) NO DISTRIBUIR TEJIDOS DE SIDA PARA INVESTIGACION, SALVO EN CASOS EN QUE EXISTAN ACUERDOS ESPECIFICOS AL RESPECTO.

LOS PROSPECTOS PARA UNA VACUNA CONTRA EL SIDA.

Entre las medidas de prevención, la única barrera cierta para una posterior diseminación del SIDA es una vacuna; la producción de una vacuna efectiva contra esta enfermedad - depende de la capacidad para producir grandes cantidades - de un antígeno que estimule la inmunidad protectora.

La reciente vacuna para el virus de leucemia felina, que causa una enfermedad similar al SIDA en gatos, presenta la posibilidad científica de una vacuna útil para los humanos; sin embargo, aunque están relacionados el VIH y el virus fe lino, son diferentes y deben ser resueltas muchas dificulta des científicas antes de que la vacuna sea desarrollada. Por otra parte, existen varios problemas no científicos que pueden retrasar el desarrollo de la vacuna, y el más importante se relaciona con el interés del sector privado para investigar y desarrollar este nuevo agente inmunizante, debido a que las compañías capaces de esto se muestran renuen tes a invertir grandes cantidades de dinero en un mercado in cierto. Otro problema que se presenta es la estabilidad - biológica o genética de los antígenos virales, que es crítica para la efectividad de la vacuna, debido a que el virus tiene la capacidad de cambiar su estructura inmunológica; en esto, el virus del SIDA se parece a los virus de la influenza, que sufren mutaciones importantes con frecuencia. Así, una va cuna efectiva contra una cepa de VIH no sería útil contra otro tipo

DE VIH. Un descubrimiento estimulante es la existencia de un "anticuerpo neutralizante" encontrado en el suero sanguíneo de seres humanos, unos portadores sanos y otros enfermos de SIDA; unos y otros presentan este anticuerpo neutralizante que parece atacar la cubierta del virus y proteger así a los glóbulos blancos de futuras infecciones. Se ha demostrado que estos anticuerpos atacan al virus sólo "in vitro"; sin embargo, podrían ser igualmente efectivos para destruir los virus "in vivo" y así ser utilizados en plan preventivo, pero ésto permanece aún por ser demostrado (113).

Recientemente, la agencia responsable de la aprobación de medicamentos y alimentos en Estados Unidos (FDA), aprobó la primera vacuna contra el VIH pero es utilizada en protocolos de investigación Fase I en humanos. La vacuna registrada como Vax Syn HIV-1 ha sido desarrollada por una empresa particular (Micro Gene Sys) y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de Norteamérica. Esta vacuna contiene el precursor de las proteínas de la envoltura gp 160 y es producida por ingeniería genética.

El gene "env" del VIH fue insertado en otro virus que infecta insectos (baculovirus). Los cultivos de huevos de insectos infectados con el virus recombinante produjeron altas concentraciones de la proteína gp 160. Esta proteína separada del resto de los componentes celulares del insecto fue adicionada de un adyuvante común para producir la vacuna.

La proteína gp 160 es una macromolécula que da origen a las proteínas de la envoltura gp 41 y gp 110/120. La gp 110/120 es la glicoproteína responsable de que el VIH reconozca y se adhiera a las células humanas portadoras del marcador CD4.

Antes de ser aprobada esta vacuna para experimentación en humanos, fue ensayada en animales de laboratorio: ratones, cobayos, conejos y monos rhesus. En las investigaciones se encontró que los animales inoculados producían altos títulos de anticuerpos contra gp 160, gp 120 y gp 41. Adicionalmente se hicieron ensayos in vitro con el suero de los animales inmunizados y con cultivos de linfocitos T humanos, a los que se agregó el VIH. Los investigadores informaron que el virus no infectó a los linfocitos debido a la presencia de los anticuerpos, y por lo tanto postularon que tiene un efecto neutralizante al bloquear las proteínas del virus que participan en el reconocimiento y entrada del VIH a los linfocitos T.

Se iniciarán en breve los protocolos de investigación Fase I en 60 hombres homosexuales seronegativos que serán divididos para evaluar cantidades del inmunógeno (10 a 80 μ g) y número de dosis. Los sujetos investigados serán evaluados adicionalmente mediante técnicas serológicas como ELISA y WESTERN BLOT. Los ensayos clínicos Fase I tienen como principal propósito evaluar toxicidad de la vacuna y no inmunogenicidad. En caso de que los resultados Fase I de este experimento sean los esperados, se desarrollará un protocolo Fase II con 100 a 200 vo-

luntarios. Este tendrá como propósito evaluar la dosis y el esquema de vacunación óptimos. Si también en la Fase II se obtuvieran resultados satisfactorios, para 1990 se estaría iniciando un protocolo Fase III que incluiría ensayos clínico epidemiológicos a nivel de grandes poblaciones.

En la actualidad existen tres grupos de trabajo en los Estados Unidos de Norteamérica con un avance similar al de Micro-Genesys para obtener vacunas contra el virus de la Inmunodeficiencia humana, por lo que se espera que para finales de este año se inicien también los experimentos clínicos de Fase I con otras vacunas.

El mecanismo de reconocimiento y entrada del VIH a las células humanas ha sido descrito como la interacción entre las proteínas de la envoltura, particularmente la gp 110/120, con el receptor de membrana de las células humanas conocido como OKT₄ o CD-4.

La hipótesis que ha sido postulada para explicar el efecto neutralizante de esta vacuna, señala que este inmunógeno estimula la producción de anticuerpos contra gp 110/120 y gp 41, los que impedirían el reconocimiento y entrada del VIH a las células humanas. (126)

TERAPIA DEL SIDA

Las posibilidades para desarrollar una terapia efectiva se han incrementado por el descubrimiento del agente infeccioso, lo cual también ha permitido obtener mucha información sobre la patogénesis del síndrome.

El SIDA se expresa por infecciones y por procesos oncogénicos principalmente, así que a cada una de estas manifestaciones corresponde un tratamiento específico, y cada uno de éstos debe ser utilizado como parte de una estrategia.

En las siguientes tablas se encuentran los tratamientos recomendados actualmente para las infecciones por agentes oportunistas:

TABLA NO. 1

TERAPIA ANTIMICROBIANA EN EL SIDA

<u>AGENTE PATOGENO</u>	<u>FARMACO</u>	<u>DOSIS DIARIA</u> (Adultos)	<u>INTERVALO</u> <u>ENTRE DOSIS</u>	<u>VIA*</u>	<u>TIEMPO**</u>
<u>Pneumocystis carinii</u>	Trimetropin	20 mg/Kg	Cada 8 horas	Oral o intra- venosa	21 días
<u>Toxoplasma gondii</u>	Primetamine	75 mg	Cada día	Oral	28 días
	Isotianato de pentamidina	4 mg/Kg	Cada día	Intramuscular o intravenosa	21 días
	Sulfadiazina	4 g	Cada 6 horas	Oral	28 días
<u>Criptosporidium</u>	Ningún tratamiento conocido es efectivo				
<u>Candida albicans</u>					
Oral	Nistatina o	3X 10 ⁶ U	Cada 4 horas	Vía oral	7-10 días
	Ketaconazol	200-400 mg	Cada 12 horas	Vía oral	7-10 días
Esofágica	Amfotericina B	0.6 mg/Kg	Cada día	Intravenosa	7-10 días
	Ketoconazol	400 mg	Cada 12 horas	Oral	7-10 días
Diseminada	Amfotericina B	0.6 mg/Kg	Cada día	Intravenosa	42 días
<u>Criptococcus</u>					
<u>neoformans</u>	Amfotericina B	0.3 mg/Kg	Cada día	Intravenosa	42 días
	Fluctosine	150 mg/Kg	Cada 6 horas	Oral Intravenosa	42 días

* De Administración

** Mínimo de tratamiento

Tabla No. 2

TERAPIA ANTIMICROBIANA EN EL SIDA

<u>AGENTE PATOGENO</u>	<u>FARMACO</u>	<u>DOSIS DIARIA</u> (adultos)	<u>INTERVALO</u> <u>ENTRE DOSIS</u>	<u>VIA*</u>	<u>TIEMPO**</u>
Citomegalovirus	No existe tratamiento efectivo				
Herpes Simple (mucocutáneo)	Aciclovir	15 mg/Kg	Cada 8 horas	Intravenosa	7 días
Zoster diseminado	Aciclovir	15-30 mg/Kg	Cada 8 horas	Intravenosa	7 días
<u>Mycobacterium avium</u> intracellulare	La combinación de drogas no se conoce que sea efectiva				
	Ansamicina	150 mg	Cada 24 horas	Oral	?
	Clofazamina	100-600mg	Cada 24 horas	Oral	?
	Amikacin	15 mg/Kg	Cada 24 horas	Intravenosa	?
	Isoniacida	300 mg	Cada 24 horas	Oral	18 meses
	Rifampicina	600 mg	Cada 24 horas	Oral	18 meses
	Etambutol	15 mg/Kg	Cada 24 horas	Oral	18 meses

* De administración

** Mínimo de tratamiento

El tratamiento del SK se lleva a cabo con derivados de la vinca, con quimioterapia combinada y en pocos casos con interferón (18).

Todos los tratamientos mencionados son de urgencia, pero el objetivo esencial es que puedan contribuir a vigorizar la función inmunológica; es una estrategia de ataque al origen de la enfermedad, pues sólo una inmunidad restaurada permitirá a los enfermos la cura definitiva.

Interferón: El interferón es una familia de glucoproteínas producidas por diferentes tipos de células. Los interferones tipo 1 (alfa y beta) son producidos por leucocitos y fibroblastos respectivamente; tienen aproximadamente un 30% de similitud en los aminoácidos. Los interferones tipo 2 (gamma) son producidos por linfocitos y monocitos en respuesta a un estímulo antigénico o mitogénico y difieren del tipo 1 en la composición de aminoácidos: originalmente se pensó que los interferones tienen sólo actividad antiviral, pero después se han demostrado otros efectos en funciones inmunológicas. Por ejemplo, dosis bajas de interferón aumentan la formación de anticuerpos y la blastogénesis linfocítica, mientras que las dosis elevadas inhiben estas funciones.

En el humano, el interferón gamma es único en su capacidad para estimular el metabolismo oxidativo de los macrófagos y la actividad antimicrobiana. En los animales experimentales, dosis de moderadas a altas inhiben el retraso de la hipersensibilidad, elevan la fagocitosis de los macrófagos, la citotoxicidad de los linfocitos sensibilizados y la actividad NK. Los interferones -

también inducen la actividad de varios sistemas enzimáticos in tracelulares, de tal manera que los efectos antineoplásicos ob servados en hombres y animales pueden derivar de los efectos antiproliferativos al incrementar ciertas funciones inmunológi cas de los huéspedes.

Los interferones son agentes terapéuticos potencialmente útiles en este síndrome de infecciones y neoplasias, en vista de sus actividades antivirales antiproliferativas e inmunomodulatorias. En los pacientes con SIDA la producción de interferón es deficiente; es más, la regulación anormal de la producción de interferones es característica del daño inmunológico en esta enfermedad.

Terapia de sustitución del timo.- El timo ha recibido considerable atención en el contexto del SIDA, y está bien establecido el papel del epitelio tímico en la transformación de los precursores celulares productores de sangre en células maduras T. Estos efectos parecen ser mediados por la combinación de contagios directos con el epitelio tímico y los factores humorales tímicos; el concepto de la existencia de hormonas tímicas o factores está igualmente establecido, ya que han sido aislados de extractos crudos tímicos o de suero, y también han sido caracterizados, luego secuenciados y después sintetizados.

La fuente y caracterización bioquímica de las hormonas tímicas mayores se enlistan en la tabla siguiente:

Cuadro No 13

<u>NOMBRE</u>	<u>PESO MOLECULAR</u>	<u>No. DE AMINOACIDOS</u>	<u>ORIGEN</u>
Timostimulina	12,000		Timo de bovino
Timosina fracción 5	1,000-15000		Timo de bovino
Alfa-1-timosina	3,180	28	Sintético
Timopoyetina	5,260	49	Sintético, timo de bovino
Timopentina (TP5)		5	Sintético
Timulina (factor tímico sérico-zinc)	847	9	Ratón, suero de cerdo
Factor humoral tímico (THF)	3,200	30	Dializado de timo de bovino

La timopentina (TP5), la timosina I, el factor humoral tímico, (THF) y el factor sérico del timo (timulina FTS), bioensayos diversos; se sabe, por ejemplo, que no existe homología en la secuencia de aminoácidos de la timopoyetina, de la alfa-1-timosina y de la timulina FTS. Estos materiales inducen o enmascaran funciones y la expresión de marcadores T celulares, pero no ha sido bien establecido si estos péptidos son componentes de una hormona simple tímica capaz de inducir todas las funciones de las células T, o si los péptidos simples sólo o en combinaciones o secuencias específicas regulan los pasos en la maduración de las células T. Existen evidencias de que es razonable investigar la terapia de reemplazo tímico en el SIDA y en síndromes menores de inmunodeficiencia.

El sistema inmune en el SIDA se caracteriza por defectos numéricos y funcionales de los linfocitos T, con evidencia fenotípica de inmadurez T celular. Los trasplantes de timo fetal o de epitelio tímico cultivado, así como inyecciones de hormonas tímicas, han sido utilizados con éxito en el tratamiento de varias inmunodeficiencias congénitas de células T. La evidencia histopatológica de displasia tímica y la ausencia de los corpúsculos de Hazal en algunos pacientes con SIDA podría indicar ausencia o deficiencia de los signos tímicos que promueven la diferenciación celular T. Se ha sugerido que las anormalidades observadas en el sistema inmune en el SIDA se parecen a las observadas en sistemas inmunes reconstituyentes.

El que las células beta y NK estén involucradas parece in

dicar que las lesiones del sistema inmune en el SIDA pueden ocurrir en un estadio temprano de la maduración celular, y que ello sería un factor limitante de la efectividad de las modalidades de reemplazo tímico.

La alfa-1-timosina se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes con SIDA, al igual que en los adultos con carcinoma escamoso y con inmunodeficiencias secundarias, en contraste con niños con inmunodeficiencia celular de células T en los que la timosina sérica se detecta en niveles bajos y hay poca correlación con el grado de inmunodeficiencia celular; los niveles de alfa-1-timosina en pacientes con SIDA o con síndromes relacionados, no necesariamente representan la integridad del timo y es posible que otros factores tímicos sean deficientes.

Administración de factores tímicos en estados de inmunodeficiencia.- Los factores tímicos parecen ser agente inmunomoduladores efectivos en estudios clínicos de pacientes con deficiencias congénitas de células T; estos materiales han sido asociados a pocos efectos colaterales y pueden ser administrados por períodos largos. Pacientes con el síndrome de DiGeorge han respondido a la fracción 5 de la timosina, mientras que - pacientes con varias inmunodeficiencias combinadas no respondieron; la timopentina pareció tener actividad antiviral en tres pacientes con el síndrome de Di George y en tres pacientes con la variante SCID de células B; también se ha reportado que la timulina FTS incrementó el número de células formadoras

de rosetas E en dos casos con el síndrome de DiGeorge, y que incrementó las funciones inmunes celulares mediadas y los niveles de IgA en cuatro pacientes con ataxiatelangiectasia. En ensayos controlados de pacientes con problemas oncogénicos malignos, la timosina fracción 5 utilizada en regímenes severos no tuvo efectos inmunoestimulantes medibles, a pesar de los reportes del beneficio terapéutico en los pacientes de cáncer.

Estudios in vitro, en los cuales los factores tímicos son incubados con linfocitos de los pacientes inmunodeficientes, - han ayudado para dilucidar la heterogeneidad de las inmunodeficiencias congénitas y para comparar las actividades de varias preparaciones biológicas; sin embargo, tales ensayos no han probado que sean predictivos de una respuesta in vivo.

También se ha encontrado que la formación de rosetas E aumenta en linfocitos de algunos pacientes congénitamente inmunodeficientes o por incubación con la fracción 5 de timosina, lo cual es predictivo de la respuesta clínica; aunque tales estudios en poblaciones linfocíticas de pacientes con SIDA son de interés, no son capaces de predecir eventos in vivo en estos pacientes.

La administración de timosina fracción 5 (60 mg/m^2) tres veces por semana durante un mes a dos pacientes con SIDA e infecciones oportunistas, produjo aumento in vitro de la formación de rosetas E, no hubo mejoría en el fenotipo celular, de la linfopenia ni de la respuesta a mitógenos. Otros informes (que se

encuentran publicados en el mismo libro reportan: 2 niños con SIDA recibieron Timosina fracción 5 por tres meses, - pero no hubo beneficio (comunicación de Rubinstein); en - dos pacientes con Sarcoma de Kaposi avanzado, la alfa-1-Timosina no tuvo efecto en la progresión tumoral (comunicación de Volberding); en diez pacientes con Sarcoma de Kaposi tratados con Timopentina (TP5) no se observaron beneficios clínicos pero en 3 pacientes africanos con SIDA e infecciones oportunistas y en 5 pacientes con ARC, la TP5 sí produjo algunos efectos en ciertas funciones inmunológicas (comunicación de Clumeck). Los estudios controlados de TP5 en pacientes con ARC están en progreso.

El trasplante epitelial tímico se ha llevado a cabo con éxito moderado en varias inmunodeficiencias congénitas; el trasplante de HLA y los cultivos de leucocitos mezclados (MLC) compatibles con la médula ósea han sido más útiles en el tratamiento del SCID (variante de SCID con células beta) y de varios casos de síndrome de Di George. Aunque el trasplante de timo fetal ha reconstituido algunos factores en pacientes del síndrome de Di George, la mejora probablemente resultó del injerto de las células linfoides donadoras contenidas en el timo; la incertidumbre acerca de la supervivencia a largo término del injerto del tejido tímico, es el factor que limita en mayor grado la utilidad de esta "aproximación" del SIDA. Como la mayoría de los pacientes no tienen una función celular completa, hay una alta probabilidad de que el

timo alogénico sea rechazado, pero aún así los injertos de timo fetal o epitelios tímicos cultivados tienen varias ventajas potenciales sobre la administración de factores - tímicos exógenos.

Estudios en ratones con factores tímicos purificados sugieren que estos materiales actúan en un estadio relativamente tardío de diferenciación celular y son, la mayoría, efectivos si hay un previo contacto de células pre-T con el epitelio tímico; esto podría ser importante en pacientes - con SIDA, pues ciertas lesiones en las células precursoras y en el nivel tímico parecen ser fundamentales en su patogénesis.

Linfocinas y Citocinas.

Los productos biológicos con utilidad potencial en el SIDA, incluyen materiales producidos por los linfocitos (linfocinas) y por otros tipos de células (citocinas). La Interleucina I (IL-1) es un producto de macrófagos, inicialmente identificada por sus efectos en sistemas in vitro.

En presencia de macrófagos, el IL-1 estimula la producción de IL-2, la cual estimula a su vez y mantiene el crecimiento de células T activadas por antígenos. La posibilidad de obtener preparaciones purificadas de IL-2, ha permitido la utilización de linfocitos para estudios in vitro de pacientes con SIDA o ARC, lo cual puede ser útil ya que ha sido reportada una producción variable de IL-2 por estimulación de

linfocitos de pacientes con SIDA.

Los extractos purificados de IL-2 han aumentado la proliferación de linfocitos de pacientes con SIDA en respuesta a mitógenos y a anticuerpos monoclonales mitogénicos. La Interleucina I sola no restauró la respuesta, ni tampoco la combinación de IL-1 y de IL-2 aumentó la respuesta medida como producción de IL-2. Con la Interleucina 2 se ha reportado aumento de la respuesta citotóxica en los linfocitos de pacientes con SIDA; también aumenta la producción de células NK y la respuesta citotóxica a aloantígenos, así que este material puede ser de utilidad para la función cuantitativa linfocítica en diferentes neoplasias e infecciones virales múltiples. De los estudios realizados hasta ahora con

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.

En gemelos idénticos (sinérgicos) y alogénicos (HLA/MLC) que han recibido transplante de médula ósea, se ha obtenido éxito y se ha reconstituido la función inmune (en niños con inmunodeficiencias inmunes congénitas); tales transplantes pueden ser de ayuda terapéutica en pacientes con SIDA que dispongan de donadores compatibles de médula.

Un daño agudo e irreversible del sistema linfoide, a nivel de las células madres de la médula, es una posible explicación para las deficiencias inmunes progresivas en pacientes con SIDA; la reconstitución inmunológica sostenida que sigue a un injerto de médula en pacientes transplantados por anemia aplásica podría confirmar esta hipótesis.

Sin embargo, la interpretación de los resultados en pacientes se complica por la deficiencia inmune observada en todos los receptores de médula ósea en el período de -
postransplante.

Se ha llevado a cabo transplante de médula ósea alo-
génica en dos pacientes con SIDA, Sarcoma de Kaposi e in-
fecciones oportunistas; ambos pacientes recibieron médula de
miembros de la familia histocompatibles inmunológicamente.
Ningún paciente experimentó mejora en su función inmune, y
estos resultados indican que las transfusiones de médula ósea
tardíamente administradas en el SIDA no modifican el curso -
de la enfermedad (86).

Fármacos Antivirales.- Los científicos también dirigen sus esfuerzos para atacar al virus con agentes antivirales, que en general parecen suprimir al virus por interrumpir su ciclo de replicación. Entre los más estudiados se encuentran:

Suramina: Es un fármaco que se ha usado desde hace años para el tratamiento de la tripanosomiasis africana y la oncocercosis, que inhibe la infección viral por interferir con la acción de la transcriptasa reversa, pero la sustancia es tóxica y ha provocado queratinopatía en pacientes con SIDA, y además el virus reaparece cuando el tratamiento ha terminado (114).

Azidotimidina: Es un antiviral desarrollado por Burroughs-Wellcome, cuyo nombre químico es 3'-azido-3'-desoxitimidina (115); es un derivado de la timidina en el cual el grupo hidroxilo en posición 3' de la pentosa es sustituido por un radical azido. La AZT es un inhibidor competitivo de la transcriptasa reversa, por la cual tiene una mayor afinidad que la timidina, de manera que es integrada a la cadena de ADN en formación a partir del genoma viral (ARN). El radical azido en posición 3' impide que se una la siguiente base a la cadena, haciendo que quede incompleta. Las pruebas in vitro son alentadoras, ya que el compuesto inhibe la infectividad y el efecto citopático del virus.

En un estudio de fase I se probó que el AZT por vía oral tiene una biodisponibilidad del 60%, con una vida media de 1 hora en el suero: penetra en las células del sistema nervioso

central y se elimina principalmente por los riñones en forma glucuronizada, en un 80%. En este estudio se obtuvieron algunas evidencias de mejoría clínica. Debido a esto se hizo otro estudio controlado, doble ciego, en el que se incluyeron 282 pacientes con complejo relacionado al SIDA o con SIDA que se hubieran recuperado de su primera infección pulmonar por Pneumocystis carinii; el estudio fue suspendido siete meses después de su inicio por la notable diferencia entre la evolución clínica de los pacientes que recibían AZT y los que recibían placebo. Además, se observó mejoría en otros aspectos en los pacientes tratados con AZT, como aumento de peso, estado general y disminución de la incidencia de infecciones oportunistas, así como un aumento en la cuenta de linfocitos T4. Sin embargo, la AZT mostró tener importantes efectos adversos sobre médula ósea, probablemente disminuyendo la reserva de pirimidinas en las células medulares; este efecto se presentó hasta en un 25% de los pacientes (116) y, además se observaron otros efectos tóxicos como anemia y neutropenia, más aparente en aquellos con enfermedad más avanzada (117, 118).

Existe un grupo de compuestos relacionados con la AZT, los 2', 3'-dideoxinucleótidos, que son derivados de los nucleótidos empleados por la célula para la síntesis de ADN, en los cuales el grupo hidroxilo del carbono 3' de la pentosa es sustituido por un hidrogenión. El mecanismo de acción es el mismo que el de la AZT.

De este grupo destaca la 2', 3'-dideoxicitidina por su biodisponibilidad y su excreción lineal por el riñón, y por

tener la mayor potencia de acción de todos ellos sin depletar las reservas celulares de pirimidinas, lo que hace que su toxicidad sobre médula ósea sea nula prácticamente; debido a ésto, es posible que en el futuro este compuesto desplace a la AZT en la terapia de los pacientes con SIDA (116).

Ribavirina.- Medicamento antiviral análogo de la guanosina que tiene la propiedad de impedir la traducción del mensaje genético del virus. Se ha demostrado que inhibe la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana in vitro, como lo ha reportado Mc Cormick y colaboradores (119); a consecuencia de ese reporte se han llevado a cabo estudios clínicos como el de Blanche y col. (119), quienes en 7 niños de 9 a 24 meses, con SIDA e infecciones oportunistas, observaron que no hubo cambios en el estado clínico después de 3 semanas de tratamiento, ni se modificaron significativamente los indicadores inmunológicos - estudiados (marcadores de linfocitos, producción de anticuerpos y proliferación de linfocitos en respuesta a antígenos (candidina y toxoide tetánico). En otros 7 niños tratados por vía intravenosa durante 3 meses, la tolerancia fue excelente pero no se apreció mejoría clínica, virológica o inmunológica (120).

Estudios posteriores han demostrado una respuesta clínica satisfactoria en pacientes con linfadenopatía aunque generalmente se presenta recurrencia al suspender el tratamiento y sus efectos a largo plazo aún se desconocen (116).

Por otra parte, la ribavirina no puede atravesar la barrera

ra hematoencefálica (121) y ello constituye una limitación para su uso debido a que el componente neurológico en estas infecciones parece cada vez más importante.

HPA-23.- Inhibe la replicación del VIH in vitro; compuesto fabricado (en Francia) por Rhone-Poulenc, fue aplicado en el verano de 1985 (bajo control del Instituto Pasteur de París), a 50 pacientes, en quienes no se observó mejoría clínica. Este fármaco también fue administrado a 80 pacientes de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica y de otros cuatro centros clínicos; un investigador que pidió no ser identificado dijo que ha observado que el HPA-33 tiene poco o ningún efecto clínico (115).

Rifabutina.- Anand y colaboradores (122) investigaron derivados de la Rifamicina S; uno de tales derivados es la Rifabutina (ansamicina LM 427) (4-deoxo-3,4 [2 spiro-N-isobutil-4-piperidil]-(1 H)-imidazo-(2,5 dihidro)-rifamicin S, medicamento que bloquea la infectividad y la replicación in vitro del virus de la inmunodeficiencia humana al inhibir a la transcriptasa inversa. En voluntarios, la rifabutina ha mostrado ser poco tóxica, penetrar bien a los tejidos y persistir en niveles medibles en el plasma (0.25 g/ml) 24 horas después de una toma de 75 a 300 mg, que es una dosis oral sencilla. Estos niveles en plasma se requieren para inhibir el 99% de la actividad viral in vitro.

Existe otro grupo de medicamentos cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la unión del virus a su receptor en la célula blanco, y de este grupo destacan fundamentalmente dos medica-

mentos: el primero es el llamado péptido T, un octapéptido con una secuencia de aminoácidos que corresponde a la glicoproteína (gp 120) responsable de la adhesión del virus a su receptor. Este octapéptido ha demostrado disminuir la infectividad del virus in vitro; en un estudio inicial en cuatro pacientes con SIDA en fase terminal se pudo observar alguna mejoría clínica, con efectos adversos mínimos y con cambios positivos en algunos marcadores inmunológicos de los pacientes.

El otro fármaco es el AL 721, una droga antiherpética desarrollada en Suecia conocida también como Foscarnet, que es una mezcla de glicéridos neutros, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, que extrae colesterol de las membranas celulares y disminuye la infectividad del virus de la inmunodeficiencia humana in vitro sin efectos adversos aparentes. Actualmente no existen datos de su efectividad o de la seguridad de su utilización en pacientes con SIDA (116).

Se espera que una droga segura y efectiva sea desarrollada en el futuro, porque todas las mencionadas son tóxicas (nefro y hepatotóxicas), y ninguna hasta el momento ha demostrado haber curado a ningún paciente.

RESUMEN

1. El SIDA es un padecimiento recientemente descrito, con un período de incubación muy variable; la enfermedad se presenta generalmente en dos etapas principales: pre-SIDA y SIDA franco.
2. El origen del SIDA es africano, según la hipótesis más aceptada en la actualidad.
3. El SIDA ha sido identificado en todos los continentes, donde hay una tendencia constante al aumento del número de casos diagnosticados; no hay signos que indique que la "curva de frecuencia" comience a disminuir y es difícil predecir cuándo sucederá porque la enfermedad tiene un período de incubación largo.
4. En el verano de 1981, en los Estados Unidos de Norteamérica fueron notificados los primeros casos de SIDA. Sin embargo, se sabe que los primeros casos ocurrieron antes; en el presente, es el país con mayor número de personas infectadas con el VIH.
5. El agente causal es un retrovirus linfotrópico, neurotrópico y citopático, con una transcriptasa inversa de peso molecular elevado, con preferencia por Mg^{2+} como catión divalente para su óptima actividad enzimática.
6. Los grupos de alto riesgo son: hombres homosexuales y bisexuales, adictos a drogas de administración intravenosa,

hemofílicos y receptores de transfusiones, mujeres parejas sexuales de personas pertenecientes a los grupos anteriores y niños nacidos de madres que pueden ser incluidas en grupos de riesgo elevado.

7. La transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana se efectúa por las siguientes vías: contacto sexual con individuos infectados, utilización de agujas o jeringas contaminadas, transfusión de sangre y productos sanguíneos y - transmisión perinatal.
8. La principal alteración del sistema inmune radica en la falta de función cooperadora e inductora de los linfocitos T; otras alteraciones son causadas por un defecto intrínseco de la función de los linfocitos B y de los monocitos.
9. Los métodos de detección de anticuerpos anti-VIH difieren en su sensibilidad y en la especificidad de los antígenos virales que pueden identificar; no diagnostican la enfermedad pero sí indican que el individuo ha estado expuesto al virus y por lo tanto es infectante.
10. Las medidas aplicadas para la prevención del SIDA son: llevar a cabo la prueba de detección de anticuerpos anti-VIH a todas las unidades de sangre y sus componentes, eliminando las que resulten positivas. Además, prohibir la comercialización de sangre, fomentando las donaciones altruistas, y educación par la salud dirigida a la población general.

11. Una terapia efectiva consistiría en utilizar un agente antiviral eficaz para eliminar el virus y encontrar un amplificador inmunitario que restaure las células T agotadas, lo cual se investiga extensamente.
12. El desarrollo de una vacuna sería otra medida de prevención, pero su obtención se ha dificultado debido a que el virus tiene la capacidad de cambiar su estructura antigénica; así, una vacuna efectiva contra una cepa de VIH no sería útil contra otra cepa de VIH antigénicamente diferente.
13. En México el SIDA es un problema de salud pública, por lo que el sector salud está implantando programas de vigilancia e investigación epidemiológica para evitar la propagación de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

El SIDA es un problema de salud pública en muchos países del mundo, inclusive en México, debido a que actualmente no existe vacuna ni agentes terapéuticos para su prevención y tratamiento. Por ello es necesario aplicar una serie de medidas para evitar su rápida diseminación, como lo son: prevención - primaria, que consiste en educación par la salud, y prevención secundaria que consta de dos aspectos: diagnóstico precoz (serología) y tratamiento oportuno (quimioterapia e inmunoterapia).

En el momento actual, la enfermedad evoluciona hasta la muerte inevitablemente, ya sea por infecciones de tipo oportunista o por un cáncer, el Sarcoma de Kaposi.

BIBLIOGRAFIA

1. Friedman, S.M.; Felman, Y.M.; Rothenberg, R.; Dritz, S; Braff, E.; Fannin, S.; Herindl, I.; Sikes, R.K.; Gunn, R.A.; Roberts, M.A.: Follow-up on Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis pneumonia. MMWR 30/33: 409 (1981).
2. Beljan, R.J.; Bohigina, M.G.; Dolan, D.W.; Arlington, V.; Chairman, P.; Harvey, E.E.; Durham, Friedlander, R. I.; Gifford, W.R.; Moxley, H.; Chairman-Vice, Sayre, H. P.; Scott, C.W.; Skom, H.J.; Smith, J.R.; Snow, B.J.; Ballin, C.J.; Ammann, J.A., Cade, J.; Curran, W.J.; Miller-Catchpole, Mullen, A.S., Oberman, A.H., Arbor, A., Ostrow, G.D., Phair, P.J., Sell, W.K., Shlomchik, J.M.; Williams, C.D., Rapoza, P.N.: Acquired Immunodeficiency Syndrome JAMA 252/15: 2037 (1984).
3. Proyecciones epidemiológicas de casos de SIDA. Boletín Mensual de SIDA 6: 58 (1987).
4. Witte, M.H.; Witte, Ch. L.; Minnich, L.L.; Finley, P.R.: AIDS in 1968. JAMA 251/20: 2657 (1984).
5. Fernández de Castro J: Factores de riesgo y causalidad en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Gac. Méd. Méx. 121/1:7 (1985).
6. Kolata, G.: Congress NIH Open Coffers for AIDS. Science 221:436 (1983).
7. Verduzco, G.E.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Rev. Med. IMSS. Subdirección General Médica. Jefatura de Servicios de Medicina Preventiva No. 13 (1983).
8. Benítez, B.L.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): una nueva entidad nosológica. Rev. Med. IMSS 21:527 (1983).

9. Ruíz-Argüelles, G.J.; Ruíz-Argüelles, A.; Carrillo-Luna, R.; Madrid-Basurto, J.; Marín, L.E.: CRESI (Complejo Relacionado al SIDA). Rev. Invest. Clín. 36:307 (1984).
10. Friedman-Kien, A.E.; Laubenstein, L.J.; Rubinstein, P.; Buimovici-Klein, E.; Marmor, M.; Stahl, R.; Spigland, I.; Kim, K.S.; Zolla-Pazner, S.: Disseminated Kaposi's Sarcoma in homosexual men. Ann. Intern. Med. 96/6:693 (1982).
11. González, A.A.: Patología del SIDA. Gac. Méd. Mex. 121/1: 15 (1985).
12. Mildvan, D.; Mathur, U.; Enlow, R.W.; Israel, B.; Armstrong, D.; Gold, J.; Sears, C.; Wong, B.; Brown, E. A.; Henry, S.; Safai, B.; Arlin, Z.; Kettering, S.; Metrokac, C.; Drusin, L.; Spigland, I.; Williams, C.D.; Lukes-Roosevelt; Siegal, F.; Brown, J.; Wallance, J.; Sencer, D.; Friedman, M.S.; Felman, M.Y.; Sikes, K.R.; Owen, W.; Dritz, S.; Rendon, C.; Chin, J.; Sonnabend, J.; Israel, E.: Generalized Lymphadenopathy Among Homosexual Males. MMWR 31/19:249 (1982).
13. Gottlieb, M.S.; Schroff, R.; Schanker, H.M.; Weisman, D.J.; Thin, F.P.; Woff, A.R.; Sazon, A.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N. Engl. J. Med. 305/24: 1425 (1981).
14. Small, C.B.; Klein, R.S.; Friedland, G.H.; Moll, B.; Emeson, E.E.; Spigland, I.: Community acquired opportunistic infections and defective cellular immunity in heterosexual drug abusers and homosexual men. Am. J. Med. 74:433 (1983).
15. Abud-Mendoza, C.; Alcocer-Varela, J.; González-Amaro, R.; Díaz-Jouanen, E.; Alarcón-Segovia, D.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Rev. Invest. Clín. 36:311 (1984).
16. Follansbee, S.E.; Busch, D.F.; Wofsy, B.C.; Lewis, D.C.; Gullet, J.; Aurigemma, P.G.; Ross, T.; Keith, W.H.; Lawrence, W.D.: Outbreak of Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. Ann. Intern. Med. 96/6:705 (1982).
17. Luft, B.J.; Conley, F.; Remington, J.S.; Laverdiere, M.; Levine, F.J.; Strandberg, A.D.; Wagner, F.K.; Craven, C. P.; File, M.T.; Rice, N.; Meunier-Carpentier F.: Outbreak of central nervous system toxoplasmosis in Western and North America. Lancet: 781 (1983).

18. Fauci, A.S.; Macher, A.M.; Longo, D.L.; Clifford, L.H.; Rook, H.A.; Masur, H.; Gelmann, E.P.: Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic clinical immunologic and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.* 100: 92 (1984).
19. Quinnan, G.V.; Masur, H.; Rook, A.H.; Armstrong, G.; Frederick, W.R.; Epstein, J.; Manisschewitz, J.F.; Macher, A.M.; Jackson, L.; Ames, J.; Smith, H.A.; Parker, M.; Pearson, G.R.; Parrillo, J.; Mitchell, C.h.; Straus, S.E.: Herpes virus infections in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *JAMA* 252/1:72 (1984).
20. Norman, C.: AIDS virus presents moving target. *Science* 230:1357 (1985).
21. Norman, C.: Africa and the origin of AIDS. *Science* 230: 1141 (1985).
22. Marx, J.L.: Strong new candidate for AIDS agent. *Science* 224:475 (1984).
23. Boncy, M.; Laroche, A.C.; Liautaud, B.; Mathurin, J.R.; Pape, J.W.; Pamphile, M.; Pean, V.; Amand, M.M.; Thomas, F.; Arnoux, E.; Elie, R.; Guerin, J.M.; Malebranche, R.; Pierre, G. Acquired Immunodeficiency Syndrome in Haitians. *N. Engl. J. Med.* 308/23:1419 (1983).
24. Daniel, D.M.; King, W.N.; Letvin, L.N.; Hunt, D.R.; Sehgal, K.P.; Desrosiers, C.R.: A new type D retrovirus isolated from macaques with an Immunodeficiency Syndrome. *Science* 223:603 (1984).
25. Gravell, M.; London, T.W.; Houff, A.S.; Madden, L.D.; Dalakas, C.M.; Sever, L.J.; Osborn, G.K.; Maul, H.D.; Henrickson, V.R.; Marx, A.P.; Lerche, W.N.; Prahajada, S.; Gardner, B.M.: Transmission of Simian Acquired Immunodeficiency Syndrome (SAIDS) with blood or filtered plasma. *Science* 223:74 (1984).
26. Hapke, R.M.: AIDS in monkeys and men. *Lancet*:1097 (1983).

27. Macek, C.: Do these primates have AIDS?. JAMA 249/13: 1696 (1983).
28. Reported by laboratory of tumor cell biology National Cancer Institute: Dep of Cancer Biology, Harvard School of Public Health, Department of Virology, Institut Pasteur, Paris: Division of host factors, Division of Viral Diseases. Division of Hepatitis and Viral Enteritis, AIDS activity, Center for Infectious Disease: Human T cell leukemia virus in Acquired Immunodeficiency Syndrome preliminary observation. MMWR 32/18:235 (1983).
29. Maddox, J.: AIDS casts a longer shadow. Nature 312:97 (1984).
30. Schupbach, J.; Popovic, M.; Gilden, R.V.; Gonda, A.M.; Sarngadharan, M.G.; Gallo, R.C.: Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. Science 224:503 (1984).
31. Essex, M.; Mc Lane, F.M.; Lee, T.H.; Falkl, L.; Howe, S.W.C.; Mullins, I.J.: Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. Science 220:859 (1983).
32. Ho, D.D.; Rota, T.R.; Shorley, R.T.; Kaplan, J.C.; Allan, J.D.; Groopman, J.E.; Resnick, L.; Felsenstein, D.; Andrews, A. Ch.; Hirsch, S.M.: Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N. Engl. J. Med. 313/24:1493 (1985).
33. Popovic, M., Sarngadharan, M.G.; Read, E.; Gallo, R.C.: **Detection**, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 224:497 (1984).
34. Barre-Sinoussi, F.; Cherman, J.C.; Rety, F.; Nugeyre, T.M.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dauquet, C.; Axler-Blin, C.; Vezinet-Brun, F.; Rouzioun, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Science: 868 (1983).

35. Ahmad, M.; Golish, A.J.; Purvis, D.J.; Khan, A.F.; Weinstein, J.A.: ¿Qué hay de nuevo sobre neumonías?. Rev. Promeco 2/1:22 (1984).
36. Hardy, A.M.; Allen, J.R.; Morgan, W.M.; Curran, J.W.: Rate of Acquired Immunodeficiency Syndrome in Selected Populations. JAMA 253/2:215 (1985).
37. Haver, L.; Paleo, L.: Women and AIDS, Women's AIDS Network San Francisco AIDS Foundation. La raza graphics center S.F. (1984).
38. Shearer, G.M.; Rabson, S.A.: Semen and AIDS. Nature 308: 230 (1984).
39. Olsen, G.P.; Shields, J.W.: Seminal Lymphocytes Plasma and AIDS. Nature 309:116 (1984).
40. Vieira, J.; Frank, E.; Spira, T.J.; Landesman, S.H.: Acquired Immune Deficiency in Haitians. N. Engl. J. Med. 308/3:125 (1983).
41. Pitchenik, A.E.; Fischl, M.A.; Dickinson, G.M.; Becker, D.M.; Fournier, A.M.; O'Connell, M.T.; Colton, R.M.; Spira, T.J.; Opportunistic infections and Kaposi's Sarcoma among haitians: Evidence of new acquired immunodeficiency syndrome state. Ann. Intern. Med. 98/3:277 (1983).
42. Handzel, S.: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)- Canadá. MMWR 32/48:635 (1983).
43. Brunet, J.B.; Bouvet, E.; Chaperon, J.; Gluckman, C.J.; Kernbaum, S.; Lachiver, D.; Leibowitch, J.; Mayaud, C.; Picard, O.; Revuz, J.; Rozenbaum, W.; Villalonga, J.; Wesselberg, C.: Acquired Immunodeficiency Syndrome in France. Lancet:700 (1983).
44. Soskolne, L.C.: The Acquired Immunodeficiency Syndrome and Female Sexual Partners of Bisexual Men. Ann Intern Med 100/2:312 (1984).

45. Norman, C.: Politics and Science Clash an African AIDS. Science 230:1140 (1985).
46. Harris, C.: Small, C.B.; Friedland, G.; Klein, R.; Moll, B.; Emeson, E.; Spigland, I.; Steigbigel, N.: Immuno-deficiency among female sexual partners of males with Acquired Immunodeficiency Syndrome. MMWR 31/52:697 (1983).
47. Poon, M.C.; Landay, A.; Alexander, J.; County, J.; Eyster, M.E.; Mondhiry, A.I.; Ballard, J.O.; Witte, E.; Hayes, C.; Pass, L.O.; Myers, J.P.; Goldberg, R.; Bhatti, M.; Arnold, M.; Halpin, T.; Herwaldt, L.: Update on Acquired Immuno-deficiency Syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A. MMWR 31/48:644 (1982).
48. Curran, J.W.; Evatt, B.L.; Lawrence, D.N.: Acquired Immuno deficiency Syndrome: The past as prologue. Ann. Intern. Med. 98/3:401 (1983).
49. Rubinstein, A.; Sicklick, M.; Gupta, A.; Bernstein, L.; Klein, N.; Rubinstein, E.; Spigland, L.L.; Fruchter, L.; Litman, N.; Lee, H.; Hollander, M.: Acquired Immunodeficiency with reversed T_4/T_8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. JAMA 249:2350 (1983).
50. Marx, J.L.: Spread of AIDS sparks new health concern. Science 219:42 (1983).
51. Oleske, J.; Minnefor, A.; Cooper, R.; Thomas, K.; De la Cruz, A.; Ahdieh, H.; Guerrero, I.; Joshi, V.V.; Deposito, F.: Immunodeficiency Syndrome in Children. JAMA 249/17: 2345 (1983).
52. Ammann, A.; Cowan, M.; Wara, D.; Goldman, H.; Perkins, H.; Lanzerotti, R.; Gullett, J.; Duff, A.; Dritz, S.: Possible transfusion-associated Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-California MMWR 31/48:652 (1982).
53. Hirsch, M.S.; Wormser, G.P.; Schooley, R.T.; Ho, D.D.; Felsenstein, D.; Hopkins, C.C.; Joline, C.; Duncanson, F.; Sarngadharan, M.G.; Saxinger, C.; Gallo, R.C.: Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic viru 111 (HTLV-III). N. Engl. J. Med. 312/1:1 (1985).

54. McCray, E.: Occupational risk of the Acquired Immunodeficiency Syndrome among health care workers. N. Engl. J. Med. 314/17:1127 (1986)
55. Stricof, R.L.; Morse, D.L.: HTLV-111/LAV seroconversion following a deep intramuscular needlestick injury. N. Engl. J. Med. 314/17:1115 (1986).
56. Wormser, G.P.; Krupp, L.B.; Hanrahan, J.P.; Gavis, G.; Spira, T.J.; Cunningham, S.R.: Acquired Immunodeficiency Syndrome in Male Prisoners. Ann. Intern. Med. 98/3: 297 (1983).
57. Neumann, H.H.: When is AIDS communicable?. JAMA 251/12: 1553 (1984).
58. Norman C.: AIDS trends: projections from limited data. Science 230:1018 (1985).
59. Cuomo, M.M.: AIDS información para el público en general: New York State Health Department. The AIDS Institute N.Y. (1985).
60. Wofsy, C.B.; Hauer, L.B.; Michaelis, B.A.; Cohen, J.B.; Padian, N.S.; Evans, L.A.; Levy, J.A.: Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. LANCET 8480:527 (1986).
61. Bermudez, L.: Normas para reducir el riesgo de contraer el SIDA. La raza graphics Center. San Francisco (1985).
62. Cuomo, M.M.: 100 Questions & Answers. Department of Health. New York State: 3 (1986).
63. Wasserberger, J.; Ordog, G.J.; Stroh, J.J.; Balasubramaniam, L.; Luther-Kim, M.: AIDS and breast milk. JAMA 255/4:464 (1986).
64. Reported by city, state and territorial epidemiologicsts, AIDS activity Center for Infectious Diseases CDC: Update. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - United States. MMWR 32/35:465 (1983).

65. Mass, L.: Medical answers about AIDS. Second edition. Printing was by School & Co. Inc. N.Y.: 8 (1985).
66. Blaser, M.J.: Insect-borne transmission of AIDS. JAMA 255/4:463 (1986).
67. Sacks, H.S.; Rose, D.N.; Chalmers, T.C.: Should the risk of Acquired Immunodeficiency Syndrome deter hepatitis B vaccination?. JAMA 252/24:3375 (1984).
68. Alarcón-Segovia, D.; Alcocer-Varicela, J.: El SIDA en México. Immunology 2/4:184 (1983).
69. Reportado por instituciones del Sector Salud: Número de casos confirmados de SIDA en los Estados Unidos Mexicanos. 1988.
70. Arenas, R.: El SIDA y el dermatólogo. Rev. Mex. Derm. 28/3:121 (1984).
71. Ponce de León, R.S.; Sierra-Madero, J.; Ruiz-Palacios, G.: El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en México; bases para su prevención y control. Salud Púb. Mex. 28/4: 380 (1986).
72. Ruiz-Argüelles, G.J.; Madrid, M.R.: Importación no sexual del SIDA en México un peligro del malinchismo. Rev. Invest. Clín. (Méx.) 38:113 (1986).
73. Curran, J.W.; Morgan, W.M.; Hardy, A.M.; Jaffe, H.W.; Darrow, W.W.; Dowdle, R.W.: The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. Science 229/4720: 1350 (1985).
74. Reportado por Centers for Disease Control. Center for Infectious Diseases Weekly Surveillance Report-United States AIDS program: 13 (1986).
75. Rojo, G.: El SIDA asesino indomable. Gómez Gómez Hnos. editores, S. de R.L. México (1985).
76. Reportado por New York State, New York City Health Departments. Abril 21 (1986).
77. Kristal, A.R.: The impact of the Acquired Immunodeficiency Syndrome on Patterns of Premature Death in New York City. JAMA 255/17:2306 (1986).

78. Acheson, E.D.: AIDS: A challenge for the public health. *Lancet*: 662 (1986).
79. Harfi, H.A., Fakhry, B.M.: Acquired Immunodeficiency Syndrome in Saudi Arabia. *JAMA* 255/3:383 (1986).
80. Rojas, M.W. *Inmunología Específica*. 5a. Edición. Fondo Educativo Interamericano. México (1978).
81. Barriga Angulo G. *SIDA Avances recientes*. México (1986).
82. Reinherz, E.L., Scholssman, S.F.: The differentiation and function of human T-lymphocytes. *Cell* 19:821 (1980).
83. Elie, R., Laroche, C., Arnoux, E., Guérin, J.M., Pierre, C., Malebranche, R.: Thymic dysplasia in Acquired Immuno deficiency Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 308/14: 841 (1983).
84. Hersh, E.M., Reuben, J.M., Rios, A., Mansell, W.A.P., Newell, G.R., Mc Clure, J.E., Goldstein, A.L.: Elevated serum thymosin α_1 levels associated with evidence of immune dysregulation in male homosexuals with a history of infectious diseases or Kaposi's sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 308/1:45 (1983).
85. Franciolo, P., Clement, F., Vaudois, U.H.C.: Beta₂-microglobulin and immunodeficiency in homosexual man. *N. Engl. J. Med.* 307/22: 1402 (1982).
86. Gallin, I.J., Fauci, S.A.: Advances in host defence mechanisms. Vol. 5, Raven Press, New York (1985), pág. 132.
87. Stevens, C.E., Taylor, P.E., Morrison, J.M., Harley, J.E., Zang, E.A., Rodríguez de Córdoba, S., Bacino, C., Ting, R.C.Y., Bodner, A.J., Sarngadharan, M.G., Gallo, R.C., Rubinstein, P.: Human T-cell lymphotropic virus type III infection in a cohort of homosexual men in New York City. *JAMA* 255/16: 2167 (1986).
88. Gong, V. *Understanding AIDS*. First published by the pre-e syndicate of the University Cambridge. Cambridge (1985) pág. 31.

89. Pérez, M.H.: El huésped con mayor susceptibilidad a las infecciones. Rev. Méd. IMSS 22:277 (1984).
90. Martínez-Cairo, C.S.: Diagnóstico de inmunodeficiencia en el paciente con infección crónica recurrente. Rev. Méd. IMSS 19:240 (1981).
91. Dennis, R.J.: El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: ¿Un problema que nos atañe?. Univ. Med. 25/3:201 (1983).
92. Stanislawski, E.C., Ibarra, P.C., Narváes, P.O., Elizalde, G.J., Carrillo, S.: Un caso de síndrome de inmunodeficiencia adquirida de sujeto homosexual masculino en México. 1. aspectos microscópicos y ultraestructurales. Rev. Méd. IMSS 22:121 (1984).
93. Lister, S. La prueba de anticuerpos de AIDS. Tipografía por La Raza Graphics Center. San Francisco, Cal. (1985).
94. Dodds, W.J.: Improving blood safety testing for antibodies to HTLV-III. AIDS Institute 2/1: (1985).
95. Detección de anticuerpos contra el agente SIDA. Bol. Of. Sanit. Panam. 99/1:89 (1985).
96. Weiss, S.H., Goedert, J.J., Sarngadharan, M.G., Bodner, A.J., Gallo, R.C., Blattner, W.A.: Screening test for HTLV-III (AIDS agent) antibodies. JAMA 253/2:221 (1985).
97. Safai, B., Sarngadharan, M.G., Groopman, J.E., Arnett, K., Popovic, M., Sliski, A., Schüpbach, J., Gallo, R.C.: Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in Acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 8392:1438 (1984).
98. Sarngadharan, M.G., Popovic, M., Bruch, L., Schüpbach, J., Gallo, R.C.: Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS, Science 224:506 (1984).
99. Yomtovian, R.: HTLV-III antibody testing the false negative rate. JAMA 255/5; 609 (1986).

100. Chiodo, F., Ricchi, E., Costigliola, P., Michelacci, L., Bovicelli, L., Dallacasa, P.: Vertical transmission of HTLV-III. *Lancet* :739 (1986).
101. Kanter, M.: AIDS and testing for AIDS. *JAMA* 255/6:743 (1986).
102. Pepose, J.S., Nestor, M.S., Holland, G.N., Cochran, A.J., Foos, R.Y.: An analysis of retinal cotton-wool spots and cytomegalovirus retinitis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 95/1:118 (1983).
103. Rosenbaum, W., Seux, D., Kouchner, A.: SIDA realidades y fantasmas. Segunda edición, Edit. Katón, México, 1985.
104. Purtillo, T.D.: Can AIDS transmission be prevented by use of a condom?. *JAMA* 252/6:826 (1984).
105. Reported by the centers for Disease Control, The Food and Drug Administration, and the National Institutes of Health: Prevention of Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): report of inter-agency recommendations. *MMWR* 32/8:101 (1983).
106. Desarrollado por el AHA Advisory Committee of Infections y con asistencia del Centers of Disease Control. State of New York. Department of Health Office of Public Health New York (1984).
107. Resnick, L., Veren, K., Salahuddin, S.Z., Tondreau, S., Markham, P.D.: Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments. *JAMA* 255/14: 1887 (1986).
108. Lusby, G., Schietinger, H.: Precauciones para el control de infecciones en personas con SIDA viviendo en la comunidad. *Infection Control*. San Francisco General Hospital. (1985).
109. Marci, J.R., Nicholas, P.: Precautions recommended in treating patients with AIDS. *N. Engl. J. Med.* 308/3: 455 (1983).
110. Reported by Hospital Infections program. Div. of Viral Diseases, Div. of Host factors. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) precautions for clinical and laboratory staffs. *MMWR* 31/43:577 (1982).

111. Quinn, T.C.: Precautions for patients hospitalized with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Infect. Control* 4/2 : 79 (1983).
112. Reported by AIDS activity, Div of viral diseases, Hospital - Infections program, Center for Infectious Diseases. Office of Biosefaty C.D.C. : Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) precautions for Health-Care workers and allied professionals. *M M W R* 32/34 : 450 (1983).
113. Vacuna contra VIH aprobada para fines de experimentación en humanos. *Boletín mensual de SIDA* 6: 115 (1987). Editado por la Dirección General de Epidemiología.
114. Teich, S.A., Handwerger, S., Mathur, W.U., Yancovitz, S., Desnick, R.J., Mildvan, D. : Toxic Keratopathy associated with suramin therapy. *N. Engl. J. Med.* 314/22 : 1455 (1986).
115. Norman, C. : AIDS therapy : New push for clinical trials. *Science* 230 : 1355 (1985).
116. Cortéz- France, J., Ponce de León, S.R. : Medicamentos en investigación para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Boletín mensual de SIDA* 6 : 115 (1987).
117. Fischl, M.A., Richman, D.D., Grieco, M.H., Gottlieb, M.S., Volberding, P.A., Laskin, O.L., Leedman, J.M., Groopman, J.E., Mildvan, D., Schooley, R.T., Jackson, G.G., Durack, D.T., King D., and the AZT collaborative working group: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. *N. Engl. J. Med.* 317: 185 (1987).
118. Richman, D.D., Fischl, M.A., Grieco, M.H., Gottlieb, M.S., Volberding, P.A., Laskin, O.L., Leedman, J.M., Groopman, J.E., Mildvan, D., Hirsch, M.S., Jackson, G.G., Durack, D.T., Nusinoff Lehrman, S. and the AZT collaborative working group. The toxicity of Azidothymidine (AZT) in the treatment patients with AIDS and AIDS related complex. *N. Engl. J. Med.* 317: 192 (1987).
119. Blanche, S., Fischer, A., Le Deist, F., Griscelli, C., Guetard, D., Favier, V., Montanier, L.: Ribavirin in HTLV-III infections of infants. *Lancet*: 863 (1986).
120. Mc Cormick, J.B., Getchell, J.P., Mitchell, S.W.: Ribavirin suppresses replication of LAV in cultures of human adult Lymphocytes. *Lancet*. 1367 (1984).
121. Ferrera, E.A., Oishi, J.S., Wannemacher, R.W. : Plasma disappearance, urine excretion and tissue distribution of ribavirin in rats and rhesus monkeys. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 19:1042 (1981)

122. Anand, R., Moore, J., Feorino, P., Curran, J., Srinivasan, A. Rifaburine inhibits HTLV-III. *Lancet*: 97 (1986).
123. Köhler and Milstein, C.: Continuous cultures of Fused Cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature (Lond)* 256:495 (1975).
124. Wain Hoson, S., Sonigo, P., Danos, O., Cole, S., Alison, M. Unite recombinaison et, expression genetique, unite des virus oncogenes groupement de genie. *Genetique unite d' oncolôgie virale Institut Pasteur. Cell* 40:9 (1985).
125. Recomendaciones para realizar autopsias, del Laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Cáncer.
126. Vacuna contra VIH aprobada para fines de experimentación en humanos. *Boletín mensual de SIDA* 6:115 (1987).
127. Daniels, V.G.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. 1a. edición. Editorial El Manual Moderno S.A. México (1986).