

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

(Revisión)

*J. L. Jiménez Filloy**

*A. Fe Marqués**

*A. Pintor Escobar***

*N. de Andrés Escapa****

RESUMEN

Se realiza una revisión del estado actual del conocimiento (septiembre 1985) del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); fundamentalmente de sus aspectos etiopatogénicos, clinicodiagnósticos y de tratamiento, así como de sus repercusiones socioeconómicas.

De este estudio se deduce un gran avance en el conocimiento etiopatogénico de esta enfermedad, si bien quedan aún algunos puntos oscuros. Se han tipificado bastante bien los grupos de riesgo y los criterios diagnósticos, permaneciendo prácticamente sin progresos significativos el tratamiento y la profilaxis en lo que respecta a una vacuna específica.

SUMMARY

Our aim was to make a review of the actual knowledge in Acquired Immunodeficiency Syndrome (september 1985): we have included etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and socioeconomical considerations.

We have found a great progress in the knowledge about etiology and pathogenesis of AIDS, however, some aspects remain obscure. The risk groups and diagnostic criteria are well defined, but we have not observed significant advances in treatment or immunization.

I. INTRODUCCION

En el año 1979 se observaron en USA casos de adultos jóvenes que presentaban infecciones severas producidas por gérmenes oportunistas y/o sarcoma de Kaposi (SK). En su gran mayoría fallecieron a los pocos meses de iniciarse el cuadro clínico, demostrándose en los mismos la existencia de graves alteraciones de la inmunidad fundamentalmente originadas por trastornos en los linfocitos T.

Los primeros casos descritos como Síndromes de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se remontan al 5 de junio de 1981, en Los Angeles (MMWR). Se trataba de cinco jóvenes homosexuales cuya primera manifestación clínica fue neumonía por *Pneumocystis carinii*, presentando posteriormente otras infecciones y demostrándose un sistema inmunológico deficiente.

A continuación aparecieron nuevos casos en drogadictos y haitianos, desarrollándose en algunos de ellos SK y en otros infecciones diversas (bacterianas, víricas y/o fúngicas). En todos ellos se demostró igualmente un déficit en el número y función de los linfocitos T (1, 2).

A partir de dicho año y con características epidémicas este síndrome ha adquirido una difusión mundial, ha-

biéndose descrito más de 14.000 casos hasta la fecha, en su mayor parte en USA. Resulta preocupante la enorme progresión de nuevos casos. Se estima que la morbilidad se multiplica por dos cada seis meses (3), habiéndose previsto para final de 1985 un total de 20.000 víctimas mortales de la enfermedad (4, 5) (Fig. 1).

En España, de 29 casos en marzo de 1985 se pasó a 38 en junio del mismo año y posteriormente a 63 en septiembre, de los cuales han fallecido 46 (6, 7). Asimismo, se ha comprobado la aparición de la enfermedad en otros individuos no incluidos en los grupos de riesgo iniciales (hemofílicos, receptores de transfusiones...).

Dada la inexistencia actual de vacuna o tratamiento eficaces y teniendo en cuenta el alto grado de mortalidad, po-

* *Capitanes Médicos Alumnos del Servicio de Medicina Interna.*

** *Capitán Médico Diplomado del Servicio de Medicina Interna.*

*** *Comandante Médico Jefe del Servicio de Medicina Interna.*

Hospital Militar Central Gómez Ulla. Madrid, septiembre 1985.

demos afirmar que nos encontramos ante una enfermedad transmisible de extraordinaria importancia (8).

II. CONCEPTO

Ante la falta de signos patognómicos, la mayor parte de los autores han aceptado como válidos los criterios de definición dados por el CDC (Center for Disease Control, Atlanta, USA).

Se diagnosticará SIDA si en ausencia de una causa conocida de déficit inmunológico se presenta al menos una de las afecciones siguientes:

1. *Neoplasias*
Enfermedad de Kaposi (pacientes menores de 60 años).
Linfoma cerebral primitivo.
2. *Infecciones bacterianas*
Infección sistémica por *Mycobacteria* diferente de la *M. Tuberculosis* y *M. Leprae*.
3. *Infecciones virales*
Infección pulmonar, digestiva o nerviosa por Cytomegalovirus.
Infección sistémica y/o mucocutánea crónica por virus del herpes (se incluyen las ulceraciones persistentes de más de un mes de evolución).
Leucoencefalopatía multifocal progresiva probablemente originada por un Papovavirus.
4. *Infección parasitaria*
Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
Toxoplasmosis cerebral o pulmonar.
Criptosporidiasis (intestinal que causa diarrea de más de un mes de evolución).
Estrongiloidosis que origina neumonía, infección del SNC o infección diseminada.
5. *Infección por hongos*
Candidiasis esofágica.
Aspergilosis sistémica o de SNC.

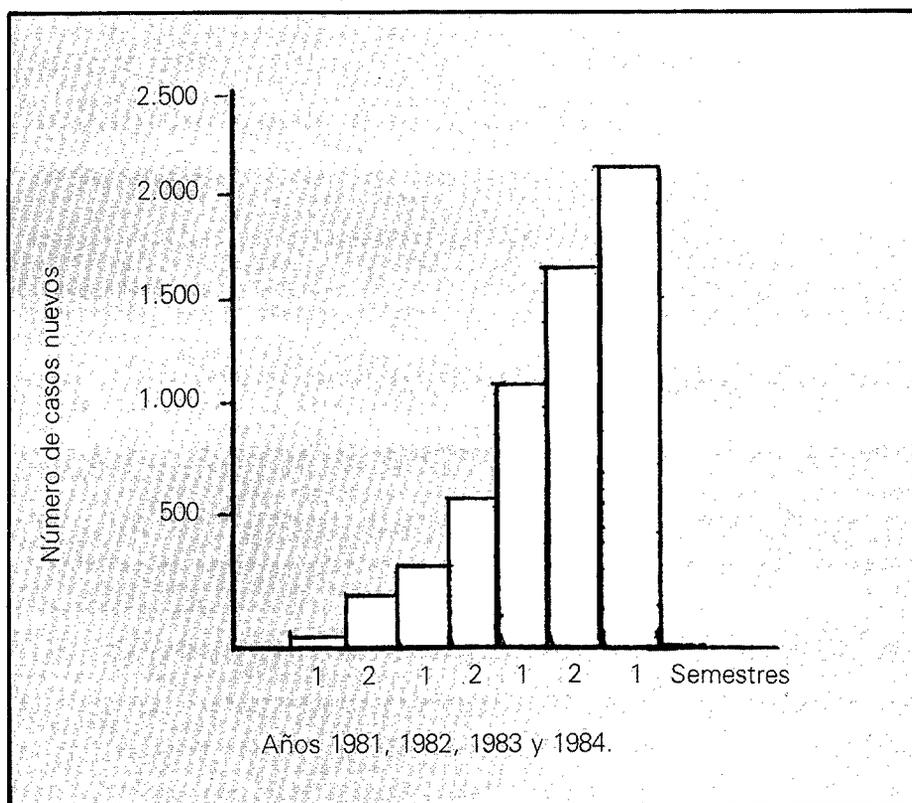


FIGURA 1

Cryptococosis sistémica (o pulmonar y/o de sistema nervioso central).

Criterios de exclusión

Se consideran causas conocidas de déficit inmunológico las siguientes:

1. Corticoterapia sistémica u otros tratamientos con inmunosupresores o citostáticos. En este apartado se incluye toda infección aparecida durante un mes después de iniciado el tratamiento, y toda neoplasia aparecida durante un mes después de iniciado el tratamiento y toda neoplasia aparecida durante cuatro meses después de iniciado el mismo.
2. Neoplasia diseminada de tejido linfoide o histiocitario (no se incluyen las neoplasias limitadas a una localización como el linfoma primitivo cerebral).
3. Edad superior o igual a 60 años para el SK.
4. Edad inferior a 28 días para las infecciones por Toxoplasma, Cytomegalovirus y Herpes simple.
5. Cualquier inmunodeficiencia no típica de SIDA, es decir, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia de causa genética o por alteración del desarrollo (por ejemplo: displasia tímica).

Independientemente de los criterios clínicos para la definición de un caso

de SIDA, se admite la existencia de un complejo relacionado con el SIDA (CAS), definido según criterio del CDC (10) como la aparición de dos o más síntomas/signos y dos o más determinaciones anormales de laboratorio de entre las siguientes:

A) Síntomas y/o signos clínicos presentes durante tres meses o más sin causa justificada

1. *Linfadenopatía (de dos o más localizaciones no inguinales).*
2. *Pérdida de peso superior o igual a 7 kg. o al 10% del peso corporal.*
3. *Fiebre superior o igual a 38° C intermitente o continua.*
4. *Diarrea.*
5. *Astenia/malestar/fatiga.*
6. *Sudores nocturnos.*

B) Determinaciones de laboratorio

1. *Disminución del número de linfocitos T4.*
2. *Disminución del cociente linfocitos T4/linfocitos T8.*
3. *Anemia o leucopenia o trombopenia o linfopenia.*
4. *Elevación de los niveles de inmunoglobulinas.*
5. *Disminución de la respuesta blastogénica de los linfocitos a los mitógenos.*

6. *Anergia cutánea a antígenos diversos.*

7. *Presencia de complejos inmunes circulantes. Otros autores prefieren cambiar este criterio por la elevación de la Beta 2 microglobulina plasmática (11).*

Como grupo de difícil clasificación, algunos autores hablan del Síndrome de Linfadenopatía Persistente (SLP), en pacientes que presentan anticuerpos positivos con linfadenopatía persistente, pero sin cumplir los criterios del CAS.

III. EPIDEMIOLOGIA

Desde el punto de vista epidemiológico, el SIDA se presenta como una enfermedad infecciosa propagada de forma endemo-epidémica en ciertas poblaciones de riesgo, siendo su origen viral muy sugerente, dado que una forma de transmisión demostrada son las transfusiones de sangre y/o derivados, y que las precauciones adoptadas para evitar el paso de gérmenes a las mismas no dejarán pasar microorganismos de mayor tamaño.

Hay cuatro principales grupos de riesgo:

1. El más amplio corresponde a los varones homo o bisexuales, que repre-

sentan hasta un 71% de los casos. El riesgo individual está en relación directa con la frecuencia de cambio de pareja sexual y con el papel de receptor anal pasivo. Este riesgo también aumenta, aunque en menor grado, con el número de coitos anales practicados (12, 13).

2. Los drogadictos por vía intravenosa sin historia de homosexualidad comprenden el 17%. La aparición en estos pacientes orientó las investigaciones iniciales en el sentido de que la causa podría estribar en un agente infeccioso.

3. La aparición del SIDA en haitianos sin historia de homosexualidad ni drogadicción intravenosa (14) ha dado lugar a especulaciones acerca de la conexión entre el SIDA y el SK africano, así como entre los desplazamientos a Haití por parte de varones homosexuales de Nueva York, Los Angeles, San Francisco y la aparición inicial del Síndrome en USA. Sin embargo, no hay datos que confirmen o denieguen esta hipótesis. En el momento actual este grupo permanece aún sin una explicación satisfactoria.

4. Un cuarto grupo de alto riesgo corresponde a los pacientes hemofílicos, habiéndose relacionado directamente la enfermedad con la transfusión de hemoderivados (factor VIII fundamentalmente) (15, 16).

5. Finalmente queda una miscelánea de casos no incluidos en ninguno de los grupos considerados inicialmente de riesgo, tales como pacientes que han recibido transfusiones, mujeres que han mantenido relaciones sexuales con personas de alto riesgo y lactantes o niños relacionados de alguna forma con los anteriores grupos (17).

Respecto a estos últimos, parece ser que la enfermedad se transmite de ma-

dre a hijo pre o perinatalmente, no existiendo evidencia de que influya el contacto rutinario, social o familiar en su desarrollo. Ha sido descrito el caso de un parto gemelar en madre afecta de SIDA apareciendo la enfermedad en sólo uno de los recién nacidos (18) y varios casos postransfusionales (19).

Asimismo, se han descrito algunos casos en personas sin conexión conocida con los grupos de riesgo. Los casos detectados en negros africanos del Chad, Zaire, Ruanda y Zambia con características endémicas han creado confusión con respecto a la forma de transmisión de la enfermedad volviendo a plantear la hipótesis de su conexión con el SK africano.

En lo que se refiere a personal sanitario, solamente se han reportado algún caso por inoculación accidental con material utilizado previamente en pacientes afectados (20). Sin embargo, el riesgo de infección nosocomial es bajo (21).

En el mayor grupo de pacientes con SIDA estudiados por el CDC se ha establecido que un 58% de los afectados corresponde a varones de raza blanca caucásicos, un 27% son varones de raza negra y un 14% corresponde a blancos hispanicos (5).

La distribución en relación a la edad muestra la máxima incidencia entre los 20 y los 49 años (RN-60 años).

Respecto al sexo hay un neto predominio de varones, 90% aproximadamente (ver Figs. 1 y 2).

Como resumen de lo anterior se puede concluir que la forma de transmisión del SIDA se aproxima mucho a la del virus de la hepatitis B estando implicados por tanto la sangre, el espermatozoides, la saliva y posiblemente otros líquidos biológicos. De hecho, se ha postulado que la infección por el LAV/HTLV III podría acompañarse de replicación vírica continua y de la liberación del virus al torrente sanguíneo y otros líquidos orgánicos, lo que a su vez se ha relacionado con los portadores asintomáticos (22).

La transmisión materno fetal, así como el tipo de transmisión en Haití y en el Africa Central, requieren posteriores estudios.

La distribución de estos grupos de riesgo en Estados Unidos es la siguiente (2) (Fig. 2).

Varones homo o bisexuales: 71%.
Drogadictos intravenosos: 17%.
Haitianos: 5%.
Hemofílicos: 1-2%.

Grupo heterogéneo: 2-3% (contactos heterosexuales, transfusiones, etcétera).

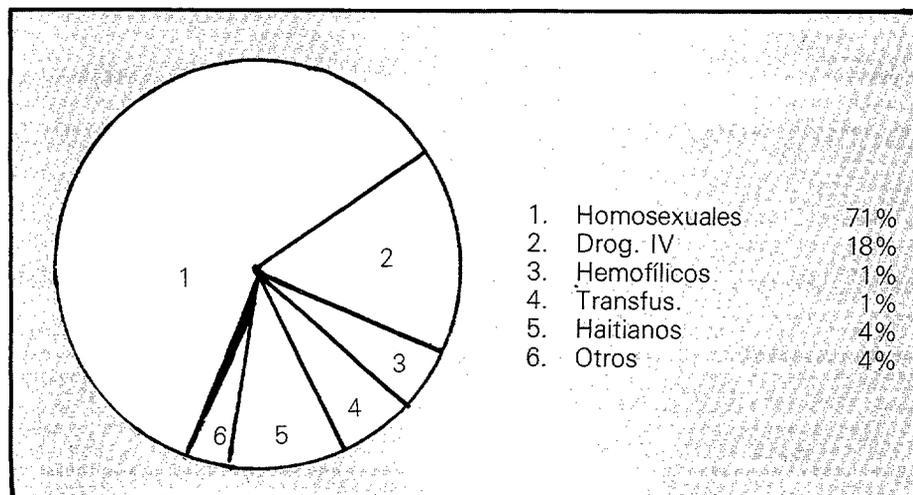


FIGURA 2

la agresión de nuevos antígenos está, sin embargo, profundamente alterada, por lo que este sistema de defensa queda en gran parte disminuido, hablándose de «hipergammaglobulinemia paradójica» (23, 27, 28).

El causante del SIDA no podía ser sino un agente no filtrable, es decir, un virus. Las infecciones por diferentes virus conocidos (Cytomegalovirus, Virus de Epstein-Barr, Virus de Hepatitis, Virus del Herpes) son muy frecuentes en los enfermos con SIDA, pero ninguno de ellos podía explicar las alteraciones inmunes encontradas. Por tanto, se pensó en el grupo de los retrovirus como agentes causales, dado su linfotropismo y que en el ratón podían, además de producir leucemia, inducir un síndrome de inmunodepresión similar en muchos aspectos a lo observado en el hombre. Se estudiaron los HTLV-I y HTLV-II (Virus de la Leucemia de Celulas T Humanas, tipo I y II) sin resultados satisfactorios. En septiembre de 1983 se comunicó por primera vez, por Montagnier et al. (29) del grupo francés de investigación la posibilidad del LAV (virus asociado a linfadenopatía) como agente causal del SIDA. En mayo de 1984, Gallo et al. (30), del grupo investigador norteamericano, aislaron un virus de características similares al LAV, bautizado con el nombre de HTLV-III. Posteriores estudios de ambos virus demuestran de forma bastante concluyente que en realidad se trata del mismo agente, basándose en su gran parecido ultraestructural; es cierto que hay entre ambos pequeñas diferencias a nivel de respuesta serológica que aún restan por estudiar, pero en general se acepta que éstas son insignificantes comparadas con las similitudes existentes. Asimismo, el grupo de San Francisco ha aislado recientemente un virus denominado ARV, cuya secuencia nucleotídica es en gran parte idéntica a los anteriores. Esto ha sugerido la existencia de diferentes cepas del mismo agente, con variaciones genéticas a nivel de la envoltura (25).

Está fuera de discusión que este virus tiene tropismo por los linfocitos T4. Dado el papel central que juegan estas células en la respuesta inmune, este tropismo es suficiente para explicar muchas de las manifestaciones inmunológicas de la enfermedad (23). Además se ha demostrado que el virus puede replicarse en los linfocitos B humanos al igual que en las células T4 (31), lo cual podría contribuir al entendimiento de las alteraciones observadas en la producción de anticuerpos.

Características del virus

(LAV/HTLV-III) (25) (Fig. 3)

El LAV/HTLV-III es un retrovirus. En el interior de una envoltura proteica aparece un nucleoide que contiene dos ejemplares de ARN. Estos ARN se unen a proteínas de tres clases distintas formando al nucleótido; entre éstas figura la retrotranscriptasa, proteína clave de los retrovirus que permite recopiar una molécula de ARN en molécula de ADN de la célula infectada, lo cual a su vez permite al virus integrarse en el cromosoma del linfocito afecto (T4) (32). Por ello, cuando el virus es destruido en el curso de la respuesta inmune, difunde a la sangre e induce la formación de anticuerpos. El virus, como todos los retrovirus, se propaga saliendo de las células infectadas por gemación en la superficie celular. En su envoltura hay una glucoproteína que también induce la formación de anticuerpos.

A medida que progresan las investigaciones en este campo se ha planteado la posibilidad de que este virus sea otra infección oportunista asociada al SIDA o que actúe tan sólo como cofactor etiológico en su génesis sin ser realmente el único responsable de la enfermedad. Lo cierto es que, hasta el momento, sólo se ha logrado infectar por el virus al chimpancé, consiguiéndose la transmisión posterior de un animal a otro y observándose replicación viral en sus linfocitos, pero no ha sido posible objetivar en los animales infectados verdaderas inmunodepresiones como las que se dan en el hombre (33).

En conclusión, actualmente se acepta en general al virus LAV/HTLV-III como agente etiológico del SIDA con las reservas mencionadas que quedan pendientes de futuras investigaciones.

V. CUADROS CLINICOS Y SU TRATAMIENTO

Los criterios clínicos del SIDA y del CAS, así como una mención al SLP, ya han quedado reseñados en el apartado correspondiente al concepto, por lo que nos limitaremos a hablar de cada una de las afecciones que pueden presentarse en un enfermo de SIDA, así como el tratamiento de cada una de ellas (3, 4, 10, 11, 34, 35, 36) (Fig. 4).

1. Neoplasias

El Sarcoma de Kaposi es un tumor infrecuente en Europa y USA, con una

IV. ETIOPATOGENIA

En la actualidad se acepta que el agente causal es un retrovirus o bien que éste juega un papel capital en la etiología del SIDA, la cual, por otro lado, viene dada por una serie de aspectos multifactoriales.

Desde los primeros estudios se encontró una deficiencia de la inmunidad celular que afecta principalmente a los linfocitos T4 y no a los T8. Este hecho traduce igualmente una diferente función: los linfocitos T4 (23, 24, 25) son esencialmente cooperadores, estimulan a los citotóxicos (T8) capaces de destruir específicamente un objetivo y potencian la actividad de los macrófagos; estimulan igualmente la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B. Los linfocitos T8 tienen una acción citotóxica-supresora, contraria a los T4, frenando la actividad del conjunto de células del sistema inmune (26).

En la sangre de los enfermos de SIDA hay una disminución importante en el número y funcionalidad de los linfocitos T4. El número de linfocitos puestos en juego en la respuesta inmune está en parte mediado por la Interleucina-2 (IL-2), producida esencialmente por los T4 activados. La producción de la misma en los afectados de SIDA está enormemente alterada. Además, la IL-2 posee igualmente propiedades de activación de los T8, y su falta origina una disminución de la actividad de éstos. Este déficit funcional se observa en los pacientes de SIDA tanto «in vivo» (intradermoreacciones) como «in vitro». El conjunto de las anomalías de los linfocitos T4 explica la gran depresión de la inmunidad de estos pacientes. Aparecen igualmente alteraciones en la producción de anticuerpos que se encuentran con frecuencia muy elevados; esto traduce la activación anormal de los linfocitos B que no parece tener consecuencias patológicas y que está causada indirectamente por el déficit de los linfocitos T4. La capacidad de los linfocitos B para segregar inmunoglobulinas ante

te, no siendo raros tampoco los macrófagos con hemosiderina. La célula endotelial vascular y la mesenquimatosa pluripotencial han sido propuestas como célula progenitora maligna, sin descartarse un posible origen endotelial puro. La localización primaria parece ser en la dermis intermedia con posterior extensión a epidermis, aunque es bastante aceptado un probable origen multifocal.

Diferentes agentes infecciosos se han

PROCESO DE GEMACION DEL VIRUS A PARTIR DE UNA CELULA INFECTADA

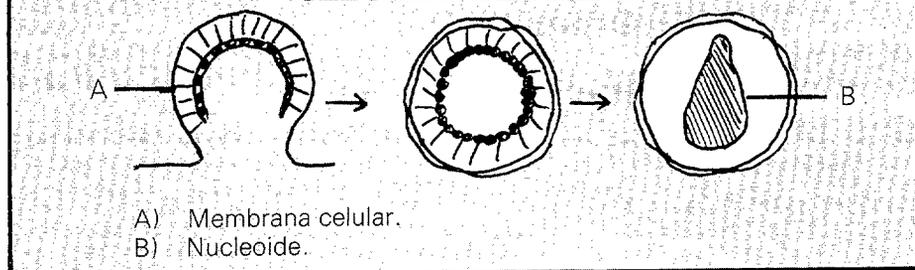


FIGURA 3

incidencia anual aproximada de 0,02-0,06/100.000 habitantes, de preferencia en varones mayores de 50 años. Su forma de aparición clásica es como un tumor nodular bien localizado, de coloración azulada, en una extremidad interior. Fue descrito por primera vez en 1872; hasta 1953 sólo se conocían 500 casos, en su mayoría ubicados en Africa Central y del Sur. Puede definirse como un Hemangiosarcoma pigmentado idopático y multifocal, que se desarrolla con la aparición de máculas, pápulas o nódulos de color rojo-púrpura, fundamentalmente localizado en la piel de las extremidades; en su forma clásica afecta poco los ganglios y las vísceras. Estas lesiones pueden concluir formando grandes placas que ulteriormente pueden ulcerarse o proliferar. Su evolución clásica es muy lenta (más de diez años). Por el contrario, el SK presente en un enfermo de SIDA (37) afecta a personas jóvenes, precozmente a nivel visceral y tiene mucho peor pronóstico; su frecuencia de aparición es de tres a diez veces superior en el hombre que en la mujer.

La célula originaria de esta neoplasia sigue sin estar bien definida. Como características histopatológicas, los hallazgos más frecuentes son la aparición de estructuras vasculares entretrejidas en una red de fibra de colágeno, localizadas entre células fusiformes, la infiltración linfocitaria es muy frecuen-

relacionado con el SK, fundamentalmente el Herpes virus, el virus de Epstein-Barr y el Cytomegalovirus. En conjunto se admite una posible etiología multifactorial: respuesta inmune, herencia genética, virus y oncogénesis. El HLA-DR5 se ha encontrado hasta en un 60% de los enfermos con SIDA y SK, frecuencia mucho mayor a la esperada.

Se distinguen cuatro estadios clínicos en la clasificación del SK asociado al SIDA:

- I. *Forma cutánea limitada a una sola región.*
- II. *Forma cutánea diseminada.*
- III. *Forma visceral pura (tubo digestivo, ganglios...).*
- IV. *Forma cutánea y visceral.*

Como subestadios se diferencian:

- A) *Asintomático.*
- B) *Fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso significativa y diarrea inexplicable.*
- C) *Infección oportunista.*

Como se desprende de la clasificación anterior, la clínica del SK varía enormemente según el estadio en que se encuentre, aunque es de destacar una alta frecuencia de afectación pulmonar, ganglionar y digestiva.

El tratamiento en su conjunto es desalentador, no disponiéndose actualmente de un protocolo definido. Se han ensayado la radioterapia local general, la dapsona y quimioterapia antineoplásica fundamentalmente con al-

caloides de la Vinca (Vinblastina), así como con VP 16. La poliquimioterapia no parece ser más eficaz y sí más tóxica. Finalmente se ha usado el Interferón alfa a dosis altas, con resultado inicialmente satisfactorio en el 50% de los casos, originando menor número de infecciones oportunistas que los tratamientos anteriormente mencionados.

Otras neoplasias que aparecen en pacientes con SIDA son el linfoma cerebral primitivo, que puede originar síndromes focales de difícil diagnóstico, linfoma de Burkitt, cáncer de recto y cáncer escamoso de lengua, relacionados estos dos últimos con los herpes virus tipo II y I, respectivamente.

2. Infecciones bacterianas

La más característica es la infección sistémica por *Mycobacterium avium* intracelular, de la que se han descrito más de 100 casos. Es una bacteria que puede ser hallada como germen saprofito en el tracto respiratorio superior y, con menor frecuencia, en la orina. En los pacientes afectados de SIDA origina fundamentalmente afectación pulmonar grave de difícil tratamiento, así como afecciones de tubo digestivo, ganglios, médula ósea... El diagnóstico requiere su hallazgo en el territorio dañado, aunque su aislamiento en el árbol respiratorio es de dudosa significación (saprofito ocasional). Es resistente al tratamiento con quimioterapia antituberculosa clásica; se han ensayado la clofazimina y la ansamizina, con resultados variables.

También se han descrito casos de afectación pulmonar, raramente diseminada, por *Legionella*, *Pneumophila* y *Nocardia asteroides*. Nosotros encontramos un caso con septicemia por *Salmonella enteritidis* (38). Las infecciones debidas a gérmenes patógenos habituales son más frecuentes en estos enfermos que en la población general.

3. Infecciones virales

Los cytomegalovirus pertenecen al grupo de los Herpes virus; generalmente causan infecciones asintomáticas que se hacen floridas en caso de inmunodepresión. Originan afectación multivisceral predominantemente en pulmón (neumonía intersticial), cerebro (encefalitis), tubo digestivo (diarrea resistente a todo tratamiento), afección ganglionar y hematológica con depresión de las tres series hemáticas y anemia hemolítica. Su diagnóstico es his-

topatológico. No tienen ningún tratamiento efectivo.

El virus del Herpes simplex origina lesiones cutáneas tenebrantes, dolorosas, crónicas y recidivantes, de localización frecuente en boca y ano, rara vez esofágica. Su diagnóstico es clínico, no teniendo ningún valor la serología. El Herpes zoster origina afectación cutánea y, con más frecuencia, oftálmica. Su tratamiento, como el del anterior, se realiza con Aciclovir endovenoso.

La leucoencefalitis multifocal progresiva es una enfermedad probablemente causada por un Papovirus, que origina desmielinización de la sustancia blanca y sigue un curso fatal (39).

4. Infecciones parasitarias.

El *Pneumocystis carinii* es el protozoo que con más frecuencia causa infecciones oportunistas en caso de SIDA (60%). Penetra por vía aérea y origina fundamentalmente afectación del tracto respiratorio, caracterizado por disnea, hipoxia e insuficiencia respiratoria. En la radiografía de tórax puede manifestarse con imágenes de neumonía intersticial, infiltrados nodulares e incluso aparición de cavernas y afectación pleural. El diagnóstico se realiza por la demostración del parásito (lavado alveolar o biopsia transbronquial mediante fibrobroncoscopia o punción transtraqueal). Para el tratamiento se utiliza trimetoprim-sulfametoxazol o pentamidina.

El toxoplasma se halla con frecuencia en población sana originando primoinfecciones asintomáticas. En caso de depresión de la inmunidad afecta primordialmente al sistema nervioso central, miocardio y pulmón. Su forma clínica más frecuente es la toxoplasmosis neuromeningea con fiebre, obnubilación, lesiones focales, alteración de pares craneales, signos cerebrosos y/o meníngeos, etcétera. En el líquido cefalorraquídeo hay un pequeño aumento de linfocitos y mayor de la ál-

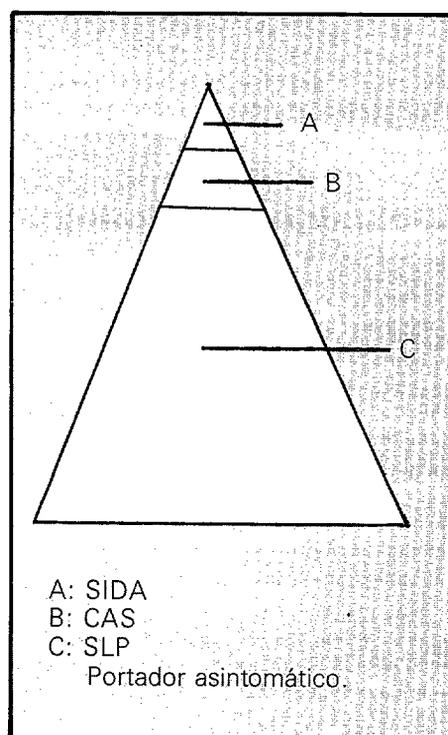


FIGURA 4

bumina. La TAC craneal habitualmente muestra lesiones hipodensas, aunque también se han encontrado de otro tipo (atrofia cerebral...). El diagnóstico exige la demostración del toxoplasma. Su tratamiento se realiza con sulfadiazina o pirimetamina, con resultados variables.

El *Cryptosporidium* es un parásito intracelular que origina afectación digestiva con náuseas, anorexia, gran pérdida de peso y diarrea crónica intratable. El diagnóstico más fiable requiere biopsia de intestino delgado. El tratamiento es sintomático; se ha ensayado la espiramicina y la asociación quinina-clindamicina.

Otras infecciones oportunistas parásitas en casos de SIDA son la anquilostomiasis con afectación sistémica, afectación intestinal por *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, etcétera.

5. Infecciones por hongos

La más frecuente es la Candidiasis orofaríngea y/o esofágica, que origina dolor retroesternal con disfagia. La Candidiasis sistémica es más rara, pero ha sido descrita con afectación renal, pulmonar, etcétera.

El estudio baritado de esófago muestra ulceraciones esofágicas, aunque el método diagnóstico más seguro es la demostración del hongo por biopsia. El tratamiento con Nistatina o Clotrimazol suele ser efectivo, aunque

hay que recurrir con frecuencia al Ketoconazol o Anfotericina intravenosa para la resolución total de las lesiones. Suele recidivar cuando se interrumpe el tratamiento, lo cual fuerza a mantenerlo de forma continuada con Nistatina o Ketoconazol oral.

Otros hongos implicados en enfermos de SIDA son el *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, etcétera.

VI. CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS

Las alteraciones de laboratorio más características encontradas en el SIDA incluyen (40-50):

1. *Linfopenia absoluta.*
2. *Deficiencia selectiva de linfocitos T4 con inversión de la razón T4/T8 (valor normal de linfocitos T: 679-2061; T4: 408-1583; T8: 190-820; cociente T4/T8: 1,0-3,9.*

3. *Anergia cutánea.*
4. *Hipergammaglobulinemia (IgG, IgA).*

5. *Aumento de la producción espontánea de inmunoglobulinas «in vitro».*

Otras anomalías menos características pero relativamente frecuentes incluyen:

1. *Depresión de una o más series hematológicas.*

2. *Aumento de inmunocomplejos circulantes.*

3. *Disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos a antígenos y mitógenos.*

4. *Disminución de la citotoxicidad natural.*

5. *Disminución de la capacidad de respuesta primaria a anticuerpos.*

6. *Alteración de la función de los monocitos.*

7. *Aparición de anticuerpos anti-linfocitos.*

8. *Aumento de la beta-2 microglobulina.*

9. *Aumento de la alfa-1 timosina.*

10. *Aumento del Interferón alfa lábil.*

La aparición de serología luética positiva en algunos casos carece en la actualidad de una explicación convincente (3).

Un gran avance para el estudio de

esta enfermedad viene dado por las técnicas que permiten la detección de los anticuerpos anti-LAV/HTLV-III: enzoinmunoanálisis (ELISA), inmunofluorescencia (AIF), radioinmunoanálisis competitivo (RIA) y técnica de testación Western. Los dos primeros (ELISA y AIF) son los métodos más utilizados, sobre todo en el método enzimático, fundamentalmente para el estudio de grandes masas de población, quedando los otros dos como métodos de investigación.

Se ha comprobado que los anticuerpos naturales detectados por el método ELISA reconocen predominantemente a la proteína P-41 del virus (46). Sin embargo, la técnica radioinmunoológica parece ser que detecta anticuerpos tipo IgG contra la proteína P-25 (18). En cualquier caso los anticuerpos anti-LAV/HTLV-III no tienen carácter neutralizante (47) de modo que, aunque se ha sugerido que la preparación de una vacuna con la proteína antigénica P-41 podría ser útil como profilaxis en las personas de riesgo (46), son necesarios ulteriores estudios en este terreno. No siempre que hay infección por el virus aparecen anticuerpos detectables, aunque la proporción de seronegativos infectados es tan sólo del 1 al 3% (43). Igualmente hay discrepancias entre los diferentes laboratorios y las técnicas utilizadas, acerca de a partir de qué valores se considera positivo un test serológico dado. Además, se ha recogido la existencia de falsos positivos, aunque en muy escaso número (48). En los diferentes grupos de riesgo se ha demostrado la aparición de anticuerpos anti-LAV/HTLV-III, faltando aún estudios amplios para la población general (22). Así, por ejemplo, en estudios realizados en Suiza (24) se evidencian los siguientes datos: 100% seropositivos en caso de SIDA y CAS; 36% en drogadictos; 10% en homosexuales. En hemofílicos daneses y norteamericanos asintomáticos (14) la prevalencia de anticuerpos es del 64% y 72%, respectivamente.

La existencia de anticuerpos posi-

vos en cualquier grupo de riesgo no indica necesariamente que lleguen a desarrollar un SIDA, ya que hasta la fecha sólo se ha constatado esta evolución en un 6-10% de los casos, comprobándose que la infección por el virus puede ser persistente y asintomática durante años (12, 49). Entre un 10 y un 25% de individuos seropositivos desarrollarán a largo plazo alguna enfermedad asociada (47).

El período de incubación observado es enormemente variable, oscilando entre dos meses y cinco años, según autores, aunque el promedio se establece entre seis meses y dos años (2). Asimismo, se ha comprobado su relación con la vía de infección, el huésped, el ambiente y otros factores (43). En un estudio de 66 varones homosexuales el tanto por ciento de seroconversión en seguimiento a un año de 29 seronegativos fue de 1,2% al mes. La seropositividad no se correlacionó significativamente con la edad ni con el grupo racial. La aparición de CAS entre los seropositivos fue de 13,1% al año en comparación con 1,9 al año en los seronegativos (12).

En estudios retrospectivos amplios (14, 50) se evidenció que la seroconversión en hemofílicos comenzó bruscamente después del inicio de la epidemia de SIDA entre homosexuales y drogadictos intravenosos. El LAV/HTLV-III parece, por tanto, haber estado presente en los concentrados de factor VIII a partir de 1980 (14, 51). Por otro lado, la frecuencia de transmisión es más baja cuando se usan concentrados de factor IX, aunque el número de pacientes con hemofilia B estudiados fue demasiado pequeño como para llegar a conclusiones definitivas (14). De todas formas, la incidencia de SIDA en hemofílicos es baja (2/1.000 en España y 3,6/1.000 en USA) (52).

Respecto a la seroconversión, es interesante señalar un estudio realizado con cuatro pacientes de riesgo, asintomáticos y seronegativos, que desarrollaron un cuadro clínico compatible con mononucleosis infecciosa de 14 días de evolución media, apareciendo la seroconversión al cabo de 28 días como promedio (53, 54).

VII. TRATAMIENTO

Como ya se ha comentado, el período de incubación es enormemente variable y muchos pacientes con seroconversión han sido seguidos tan sólo durante uno o dos años, objetivándose tasas de mortalidad del orden del 38%;

sin embargo, si se extrapolan estos datos en función de los años de seguimiento se puede afirmar que la mortalidad en el momento actual puede alcanzar el 100% de los casos (5, 54). El pronóstico individual empeora en caso de infección por *P. carinii* (2). La seropositividad como único dato aislado puede indicar que el paciente está infectado por el virus y contraerá el SIDA o que es inmune, por lo que actualmente no se puede hacer una evaluación pronóstica a largo plazo en estos casos (14). Merece la pena recordar que el título de anticuerpos puede disminuir en los estadios finales de la enfermedad, previamente a un desenlace fatal (43).

Para el tratamiento del SIDA como enfermedad en su conjunto se han ensayado múltiples fármacos, incluyendo la Suramina, la Inosina, pranobex, el fosfonofornato, la ribavirina y el Interferón alfa (5, 48). El fosfonofornato ha sido utilizado fundamentalmente en el tratamiento del Citomegalovirus y los otros cuatro fármacos contra la acción directa del LAV/HTLV-III, a nivel de proliferación viral, niveles de interleucina-2, etcétera.

Para intentar restaurar la competencia inmunológica del paciente se ha ensayado el Interferón gamma, por su capacidad para estimular la función linfocitaria citotóxica. En el mismo sentido se ha usado IL-2, dado el papel que tiene en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T, así como porque estimula la producción de Interferón gamma.

Otra vía de investigación terapéutica es el trasplante de médula ósea y transfusiones de linfocitos periféricos maduros (5).

Recientemente un ensayo terapéutico con resultado un tanto alentador ha sido el uso del Antimonio-Tungstato (HPA-23) (55), a dosis de 200 mg diarios intravenosos durante quince días. El HPA-23 es un inhibidor específico de la retrotranscriptasa, comprobándose la reducción de la replicación viral, sin lesión de las células infectadas.

Sin embargo, hasta la fecha ninguno de los tratamientos utilizados ha demostrado ser realmente eficaz para restablecer la función inmune de los enfermos de SIDA.

VIII. PROFILAXIS

A pesar de que el riesgo de infección nosocomial es bajo (21) en el manejo de enfermos de SIDA y de sus productos orgánicos deben tomarse las

medidas de prevención semejantes a aquellas relativas al virus de la hepatitis B. El material contaminado deberá incinerarse, a ser posible, y en su defecto es aconsejable el lavado con desinfectantes (hipoclorito sódico al 5,25%). Debe advertirse al laboratorio y al personal que está en contacto con estos pacientes y/o sus secreciones para que extremen las medidas de profilaxis, que deben ser máximas cuando se manejen líquidos orgánicos de los enfermos (uso de guantes, bata, etcétera).

En la población de riesgo por contacto sexual, donde se incluyen mujeres que mantienen relaciones con varones bisexuales, es aconsejable el extremar las medidas de higiene personal, incluyendo no compartir objetos de aseo capaces de producir microtraumatismos (cepillos de dientes, etcétera) y el uso de preservativos.

En la población donante de sangre no remunerada se ha observado una baja prevalencia de anticuerpos, entre el 0,21% y el 1% (47, 56). Sin embargo, éste es un grave problema para todos aquellos casos de transfusión de concentrados de factores u otros hemoderivados. Se han descrito casos de SIDA asociados a transfusiones de sangre total, aunque su incidencia es

baja, menor del 2% del total de casos (56). Por tanto, se hace poco menos que imprescindible realizar estudios sistemáticos de anticuerpos en los donantes, rechazando a aquellos que presenten serología positiva con el método ELISA, siendo aconsejable su confirmación por otro método antes de ser excluidos e informados de su situación (49, 56). Sin embargo, dada la existencia de individuos seronegativos que están infectados por el virus, cuando se requiera evidencia más estricta de exposición al mismo deberá recurrirse a otros análisis basados en la detección de antígenos víricos o inmunocomplejos (43). Lógicamente deben excluirse de entrada como donantes de sangre aquellos individuos pertenecientes a los grupos de riesgo. El plasminógeno, fibrinógeno y otros productos de tejidos humanos y sangre procedente de muchos donantes se considerarán como potencialmente peligrosos hasta que no se demuestre lo contrario (48, 57, 58). En el caso concreto español, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha dictado recientemente unas normas sobre la obligatoriedad de realizar pruebas de detección de anticuerpos anti-LAV/HTLV-III en plasma y hemoderivados, prohibiendo la importación de dichos productos que no tengan certificado de haber sido sometidos a esta prueba.

Entre las líneas de investigación actual, y en relación con los aspectos profilácticos, destaca el estudio de una vacuna eficaz, aunque la esperanza de obtenerla es lejana (47), ya que los estudios moleculares están recopilando diferencias a veces muy pequeñas, pero en ocasiones muy grandes, en los antígenos víricos, lo cual puede entorpecer seriamente al desarrollo de dicha vacuna.

IX. CONSIDERACIONES FINALES

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es una enfermedad muy grave, de reciente aparición y con grandes y costosas repercusiones socio-económicas.

En un reciente estudio realizado en USA se ha comprobado que el coste que supone esta enfermedad después del diagnóstico de primera infección por gérmenes oportunistas es de 42.000 dólares por caso (aproximadamente 6,7 millones de pesetas) (59). En otros estudios dicho coste se cifra entre 50.000 y 100.000 dólares (de 8 a 16 millones de pesetas) (3). La expectativa de vida tras la primera infección por germen oportunista es de 224 días como media. Teniendo en cuenta que la morbilidad calculada para 1985 es de 8.000 nuevos casos, esto supone un coste de 336 millones de dólares (aproximadamente 53.760 millones de pesetas) (59). A las cifras anteriores hay que añadir un gasto adicional de unos 100 millones de dólares (16.000 millones de pesetas) originado por la realización de estudios de detección de anticuerpos en los bancos de sangre, reemplazo de las unidades de sangre rechazadas por la presencia de anticuerpos y notificación unida al necesario consejo a los donantes seropositivos.

En total, considerando también las repercusiones laborales (horas de trabajo perdidas) y sociales (ayudas económicas...), se estima que el SIDA puede suponer en USA un coste aproximado para este año (1985) de medio billón de dólares (59).

Todo esto nos dará una idea de la enorme trascendencia que tiene la aparición de esta nueva y grave enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. OLLE GOIG, J. E.: «¿SIDA o no SIDA? Algunas notas sobre el síndrome de inmunodeficiencia adquirida». *Med. Clin.*, 6, 83, 144-248, 1984.
2. RODRIGUEZ DOMINGO, E.: «Informe sobre el síndrome de inmunodeficiencia (SIDA)». *Med. Clin.*, 11, 82, 491-493, 1984.
3. GOTTLIED, M. S.: «Conferencia UCLA. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida». *Annals. Inter. Med.*, 99, 2, 208-220, 1983.
4. DOMINGO, P., et al.: «Alt. inmunológicas en adictos a la heroína». *JANO*, 648, 9-15, 1985.
5. ANTHONY, S.: «Fauci. Nih Conference. Acquired Immunodeficiency Syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic considerations». *Ann. Int. Med.*, 100, 92-106, 1984.
6. DIR. GRAL. SAL. PUB.: *Informe sobre situación actual de Inmunodeficiencia Adquirida en España*. Informe a CC.AA. Agosto 1985.
7. ARNAU DE BOLOS, J. M.; VILASECA MOMPLET, J.; LOPEZ VIVANCOS, J.: «Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en España». *Med. Clin.*, 18, 82, 827, 1984.
8. GARCIA RODRIGUEZ: «El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida». *PSN*, 14, 18-19, mayo-junio, 1985.
9. ANONIMO: «Información sobre el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida». *MMWR*, 34, 1, 1985.
10. ANONIMO: «Case definition of AIDS». *MMWR*, 32, 465-467, 1983.
11. KERNBAUM, S.; CAVAILLE, M.; KLATZMANN, D.; GLUCKMAN, J.; SAIMOT, A.: «Syndrome d'immuno-déficite Acquis (SIDA)». *Encyc. Med. Chir. Mal. Infec.*, 8002, B10, 6, 14 pg., 1985.
12. GODERT, J.; BIGGAR, R. J.; WINN, D.; MANN, H., et al.: «Determinantes de

los Ac contra Retrovirus (VLTH-III) y de los procesos de inmunodeficiencia en varones homosexuales». *Lancet* (Esp.), 6, 2, 84-89, 1985.

13. GAZZARD, B.; SHANSON, D.; FARTHING, C.; LAWRENCE, A., et al.: «Hallazgos clínicos y evidencia serológica de infección por el VLTH-III en contactos homosexuales de pacientes con SIDA y linfadenopatía generalizada persistente en Londres». *Lancet* (Esp.), 6, 1, 7-10, 1985.
14. EVATT, B. L.; GOMPERTS, E.; STEVEN, J.; RAMSEY, R.: «Coincidental appearance of LAV/HTLV-III antibodies in hemophiliacs and the onset of the AIDS». *Epidemic. N. Engl. J. Med.*, 312, 8, 483-486, 1985.
15. TORRES, D.; LEAL, M.; LISSEN, E.; MIRANDA, M.: «Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en hemofílicos. Evolución y examen postmortem de los primeros casos descritos en España». *Med. Clin.*, 19, 82, 866-867.
16. NOGUEROL, P.; LEAL, M.; SOSA, R.: «Cuarto caso de SIDA en niños hemofílicos de Sevilla». *Lancet* (Esp.), 6, 3, 80, 1985.
17. SCOTT, G.; BUCK, B.; LETERMAN, J.; BLOMM, F., et al.: «Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants». *N. Engl. J. Med.*, 310, 2, 76-81, 1984.
18. VILMER, E., et al.: «Posible transmisión de un retrovirus linfotrópico humano (VAL) de madre afecta de SIDA a hijo». *Lancet* (Esp.), 5, 6, 432-434, 1984.
19. WYKOFF, R.; PEARL, E.; SAULSBURY, F.: «Immunologic dysfunction in infant infected through transfusion with HTLV-III». *N. Engl. J. Med.*, 312, 5294-5296.
20. RAINE, A.; ILGREN, I.; KURTZ, J.; LEDINGHAM, J.: «Infección por el VLTH-III y SIDA en una enfermera zambiana residente en el Reino Unido». *Lancet* (Esp.), 6, 3, 215-216, 1985.
21. HIRSCH, M.; WORMER, G.; SCHOOLEY, R.; HO, D., et al.: «Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic virus III (HTLV-III)». *N. Engl. J. Med.*, 312, 1, 1-4, 1985.
22. CHEINGSONONG, R.; WEISS, R.; DALGLEISH, A.; TEDDER, R., et al.: «Prevalencia de Ac contra el virus linfotrópico humano tipo III en pacientes con SIDA y con riesgo de SIDA en el Reino Unido». *Lancet* (Esp.), 6, 1, 7-11, 1985.
23. KALISH, R.; SCHOLSSMAN, S.: «The lymphocyte in AIDS». *N. Engl. J. Med.*, 313, 2, 112-113, 1985.
24. SCHUPBACH, J.; HALLER, O.; VOGT, M.; LUTHY, R., et al.: «Antibodies to HTLV-III in Swiss patients with AIDS and Pre-AIDS and in groups at risk for AIDS». *N. Engl. J. Med.*, 312, 5, 265-270, 1985.
25. MONTAIGNER, L.; BRUNER, J.; KLATZMANN, D.: «El SIDA y su virus». *Mundo Científico*, 50, 5, 860-871.
26. PINILLA, P.; MANGA, C.: «Anticuerpos monoclonales: hacia la comprensión de la dinámica celular del sistema inmunitario». *Med. Clin.*, 83, 3, 122-128, 1984.
27. GYORKEY, F., et al.: «Retrovirus semejante al VLTH en macrófagos de pacientes con SIDA». *Lancet* (Esp.), 6, 5, 379, 1985.
28. MAW, R.; MCKELVEY, S.; SLOAN, J.: «¿Cuándo un SIDA no es un SIDA?». *Lancet* (Esp.), 6, 3, 216, 1985.
29. MONTAGNIER, L., et al.: «A new human T-lymphotropic retrovirus: characterization and possible role in lymphadenopathy and AIDS in human T-cell Leukemia/lymphoma virus». *Cold Spring Harbor Laboratory*, 1984.
30. GALLO, R.; SARIN, P.; GELMANN, E. P., et al.: «Isolation of human T-cell leukemia virus in AIDS». *Science*, 220, 4599, 865-867, 1983.
31. TERSMETTE, M., et al.: «Infección por VLTH-III productora de líneas de cel. B humanas». *Lancet* (Esp.), 7, 2, 145, 1985.
32. POPOVIC, M., et al.: «Líneas celulares neoplásicas humanas T4 positivas susceptibles y permisivas para el VLTH-III». *Lancet* (Esp.), 6, 5, 367-369, 1985.
33. FRANCIS, D.; FEORINO, P.; BRODERSON, J.; MCCLURE, H., et al.: «Infection of chimpanzees with lymphadenopathy-associated virus». *N. Engl. J. Med.*, 1, 1276-1277, 1984.
34. SIMO-CAMPS, E.: «Sarcoma de Kaposi diseminado, asociado a infección citomegálica y candidiasis sistémica en un paciente varón homosexual (SIDA)». *Med. Clin.*, 19, 83, 807-811, 1984.
35. HOFFMAN, M., et al.: «Isolation of LAV/HTLV-III from a patient with amyotrophic lateral sclerosis». *N. Engl. J. Med.*, 313, 5, 324-325, 1985.
36. DOUGLAS-BENNETT, M.: *Principles and practice of infectious diseases*. John Wiley & Sons, vol. II, 1436 y s.s., 1979.
37. GARCIA DIEZ, A.; HERRERA, J. F.; MARRON, C.; MORENO, R., et al.: «Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en drogadicto con Sarcoma de Kaposi y hepatitis crónica B». *Med. Clin.*, 12, 83, 518-519, 1984.
38. PINTOR, E., et al.: «Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): a propósito de un caso en un consumidor de heroína intravenosa». *Med. Clin.*, 82, 1, 42, 1984.
39. GALLEGO, M.; PIRIS, M.; CRUZ-MORA, M.; CUADRA, F., et al.: «Leucoencefalopatía multifocal progresiva en un enfermo afecto de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida». *Med. Clin.*, 16, 83, 680-683, 1984.
40. GLUCKMAN, J.; CAVAILLE-COLL, M.; KLATZMANN, D.; MESSAH, A., et al.: «SIDA y síndromes asociados». *La Presse Med.* (Esp.), 4, 1, 23-28, 1985.
41. MARTIN, T.; MONYES, J.; MARTIN, F., y MOYA, M. S.: «Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en varón homosexual con tuberculosis e hipoplasia medular». *Med. Clin.*, 85, 1, 39-40, 1985.
42. FELIU, E.; ROZMAN, C.; BERGA, W., y RIVERA, J. M.: «Rosetas multivesiculares, un posible marcador del SIDA, en las cel. endoteliales de los sinusoides esplénicos». *Med. Clin.*, 83, 3, 129, 1984.
43. SALAHUDDIN, S.; GROOPMAN, J.; MARKHAM, P.; SARNGADHARAN, M., et al.: «VLTH-III en individuos seronegativos asintomáticos». *Lancet* (Esp.), 6, 5, 316-319, 1985.
44. RAMSEY, R. B., et al.: «Anticuerpos contra el virus asociado a linfadenopatía en hemofílicos con y sin SIDA». *Lancet*, 5, 6, 445, 1984.
45. KROHN, K.; RANKI, A.; ANTONEN, J.; VALLE, S., et al.: «Funciones inmunes en varones homosexuales sin SIDA clínico pero con anticuerpos contra el VLTH-III». *Lancet* (Esp.), 6, 2, 141-142, 1985.
46. HEHLMANN, R.; KREEB, G.; ERFLE, V., et al.: «Anticuerpos contra el VLTH-III en pacientes con SIDA o linfadenopatías de Alemania Occidental». *Lancet* (Esp.), 6, 3, 224, 1985.
47. ANONIMO: «VLTH-III y donantes de sangre». *Lancet* (Esp.), 7, 2, 118-119, 1985.
48. Editorial: «Transfusión sanguínea, hemofilia y SIDA». *Lancet* (Esp.), 6, 5, 351-353, 1985.
49. FEORINO, P.; JAFFE, H. W.; PALMER, E., et al.: «Transfusion-associated AIDS. Evidence for persistent infection in blood donors». *N. Engl. J. Med.*, 312, 20, 1293, 1985.
50. MADHOK, R.; MELBYE, M.; LOWE, G., et al.: «Anticuerpos contra el VLTH-III en muestras secuenciales de plasma de hemofílicos 1974-1984». *Lancet* (Esp.), 7, 1, 71, 1985.
51. MELBYE, M., et al.: «Seropositividad frente al VLTH-III en hemofílicos europeos expuestos a concentrados de factor VIII importados de EE.UU.». *Lancet* (Esp.), 6, 5, 345-347, 1985.
52. TELLO, O.: «SIDA en hemofílicos españoles». *Lancet* (Esp.), 6, 5, 367, 1985.
53. TUCKER, J.; LUDLAM, C. A.; CRAIG, A., et al.: «Infección por el VLTH-III asociada a una enfermedad parecida a la fiebre ganglionar en un hemofílico». *Lancet* (Esp.), 7, 1, 77-79, 1985.
54. COOPER, D. A.; MCLEAN, P.; FINLAYSON, R., et al.: «Infección aguda por el retrovirus asociado al SIDA. Definición de una enfermedad clínica asociada a la seroconversión». *Lancet* (Esp.), 7, 1, 25-28, 1985.
55. ROZENBAUN, W.; DORMONT, D.; SPIRE, B., et al.: «Tratamiento con antimonio tungtato (HPA-23) de tres pacientes con SIDA y uno con pródomos». *Lancet* (Esp.), 7, 1, 56-57, 1985.
56. CARLSON, J.; HINRICHS, S.; LEVY, M., et al.: «Detección sistemática de anticuerpos contra el VLTH-III en donantes de bancos de sangre». *Lancet* (Esp.), 7, 1, 70-71.
57. TEDDER, R. S., et al.: «Seguridad de las preparaciones de inmunoglobulinas que contienen anti-VLTH-III». *Lancet* (Esp.), 7, 2, 144-145, 1985.
58. BIRD, A. G., et al.: «Hemofilia y SIDA». *Lancet* (Esp.), 6, 5, 383, 1985.
59. LANDESMAN, S. H.; GINZBURG, H. M.; WEISS, S. H.: «Special report. The AIDS Epidemic». *N. Engl. J. Med.*, 312, 8, 521-525, 1985.