

T.O.
6/105

ALTERACIONES CITO-HISTOLOGICAS DE LA
MEDULA OSEA EN PACIENTES ADICTOS A
DROGAS POR VIA PARENTERAL. ESTUDIO
REALIZADO EN EL AREA SUR DE SEVILLA.

TRABAJO DE TESIS DOCTORAL
PRESENTADO POR
CARLOS GONZALEZ AZA
HOSPITAL UNIVERSITARIO
Nº 5º DE VALME.



AVDA. DR. FEDRIANI S/N
SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DIRECCION

RAMON PEREZ CANO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA:

AUTORIZA: a D. Carlos González Aza, Licenciado en Medicina y Cirugía
a presentar el trabajo titulado "ALTERACIONES CITO-HISTOLOGICAS
DE LA MEDULA OSEA EN A.D.V.P. ESTUDIO REALIZADO EN EL AREA SUR
DE SEVILLA", para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmo la presente en Sevilla a seis de Julio
de mil novecientos noventa.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento de Medicina

DIRECCION
Prof. Dr. R. Pérez Cano

Fdo. y R. Pérez Cano

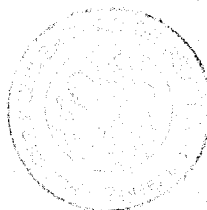
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

Queda registrado este documento
al folio 86 de tomo 109
correspondiente a 1989
Sevilla,

El Jefe del Registro de Actas
Pleca Saffitte

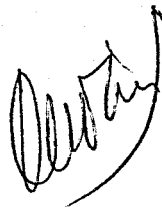
X



D. SANTIAGO DURAN GARCIA, CATEDRATICO DE MEDICINA, PROFESOR
NUMERARIO DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICO: Que D. CARLOS GONZALEZ AZA ha desarrollado bajo mi
supervisión el Trabajo "ALTERACIONES CITO-HISTOLOGICAS
DE LA MEDULA OSEA EN A.D.V.P." Area Sur de Sevilla,
apto a mi juicio para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que conste y a petición del interesado, expido el presente
Certificado.

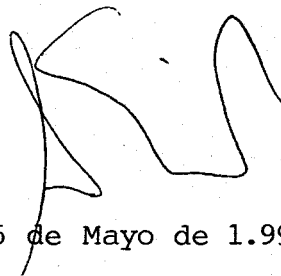


Fdo. Prof. Dr. D. S. Durán García
Sevilla 3 de Junio de 1.990

**D. ANTONIO GRILLO REINA, PROFESOR ASOCIADO DE PATOLOGIA
MEDICA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.**

CERTIFICO Que D. CARLOS GONZALEZ AZA ha desarrollado
bajo mi dirección el trabajo "ALTERACIONES
CITO-HISTOLOGICAS DE LA MEDULA OSEA EN ADVP."
Area Sur de Sevilla, apto a mi juicio para ser
presentado como tesis doctoral.

Y para que conste y a petición del interesado, expido el
presente certificado.



Sevilla, 25 de Mayo de 1.990

A Ana, sin cuya paciencia, cariño
y comprensión no se hubiera
finalizado esta tesis en 1990.

A Araceli, Ana M^a, Carlos y M^a
Luisa, mis hijos.

- PREFACIO -

La realización de esta tesis ha supuesto el cumplimiento de una deuda de permanente gratitud al estímulo desarrollado por mis profesores durante la etapa universitaria.

El ambiente favorable hacia la investigación que había vivido en la Universidad de Santiago de Compostela, con la ejemplaridad del profesor Oya Salguero y más tarde la inquietud que despertaron en mí las publicaciones sobre Histopatología de la médula ósea del profesor Duhamel de la Universidad de París y la oportunidad de trabajar a su lado, supusieron un reto que ahora veo cumplido.

Por motivos de trabajo en otros hospitales donde los medios de que disponía no eran los adecuados, este proyecto de investigación se tuvo que demorar y ha sido cuando al trasladarme al Hospital Universitario de Valme, pude encontrar las circunstancias favorables para concluir esta tesis doctoral.

Por ello mi agradecimiento:

- Al profesor Durán, quien a pesar de sus ocupaciones de cátedra ha tenido tiempo para proporcionarme la orientación adecuada.

- Al Dr. Grilo Reina, Director de esta tesis por sus sugerencias, ayudas y correcciones.

- A los Dres. Conde, Parra, Sanchiz y Garrido por su colaboración anatomo-patológica.

- A los compañeros del servicio de Hematología, Dres. Martínez, López, Torres y Monge por sus consejos.

- Al A.T.S. del servicio de Hematología, Sr. Ibernón, y a los del servicio de Anatomía Patológica: Sres. Mateos Salvador, Martín Díaz y Lobato López, por su soporte técnico.

- A D. Manuel Correa Martínez, por el trabajo mecanográfico elaborado.

- Por último, al servicio de Medicina Interna y Unidad de Infecciosos del Hospital de Valme, por las facilidades que me han proporcionado para la recopilación de los casos clínicos.

- ABREVIATURAS EMPLEADAS -

A.C.	Anticuerpo
A.D.V.P.	Adicto a drogas por vía parenteral
A.I.D.S.	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
A.R.C.	Complejo relacionado con el SIDA
Ag. H.I.V.	Antígeno del virus de la inmunodeficiencia humana
Ag. P ₂₄	Antígeno del core
C.D.C.	Centers for Disease control
CD ₄	Linfocitos T ₄
CD ₈	Linfocitos T ₈
C.F.U.	Unidad formadora de colonias
C.R.S.	Complejo relacionado con el S.I.D.A.
ELISA	Enzimoimmunoensayo
E.T.S.	Enfermedad de transmisión sexual
Gp. env.	Glucoproteína de envoltura
H.I.V.	Virus de la inmunodeficiencia humana
I.F.N.	Interferón
I.L.	Interleukina
L.A.P.	Linfadenopatía persistente
L.P.G.	Linfadenopatía persistente generalizada
R.T.	Retrotranscriptasa
R.V.	Retrovirus
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

- INDICE -

	Pág.
<u>CAPITULO I. INTRODUCCION.</u>	11
<u>CAPITULO II. REVISION Y PUESTA AL DIA DEL PROBLEMA.</u>	14
<u>2.1. BASES BIOLOGICAS DE LA INFECCION POR EL HIV.</u>	15
2.1.1. Clasificación de los Retrovirus.	16
2.1.2. Retrovirus con capacidad de infectar al hombre. .	17
2.1.3. El HIV-2.	17
2.1.4. Mecanismo de acción.	18
2.1.5. Estructura genética.	22
<u>2.2. RESPUESTA INMUNE A LA INFECCION.</u>	23
2.2.1. Diferenciación funcional de los linfocitos.	24
2.2.2. Mecanismo de acción.	27
2.2.3. Perfil serológico de la infección por el HIV. ...	30
2.2.4. Expresión dinámica de los marcadores serológicos.	31
2.2.5. Problemática del SIDA.	33
<u>2.3. EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION.</u>	34
2.3.1. Origen de los retrovirus humanos.	34
2.3.2. Modo de transmisión sexual y sanguínea.	36
2.3.3. Otras vías de transmisión.	38
2.3.4. Epidemiología del SIDA y la infección HIV en el mundo.	39
2.3.5. Situación en España.	40
2.3.6. Situación en Andalucía.	41

<u>2.4. ESPECTRO CLINICO DE LA INFECCION POR EL HIV.</u>	43
2.4.1. Infección aguda por el HIV.	46
2.4.2. " asintomática por el HIV	47
2.4.3. Síndrome linfadenopático generalizado persistente	48
2.4.4. Otras enfermedades.	49
2.4.5. Complejo relacionado con el SIDA.	50
2.4.6. Cuadro clínico del SIDA.	50
2.4.7. Dinámica y factores pronósticos de progresión. ..	56
<u>2.5. MEDULA OSEA NORMAL.</u>	58
2.5.1. Hematopoyesis normal.	59
2.5.2. Regulación de la hematopoyesis.	62
2.5.3. Eritropoyesis.	62
2.5.4. Granulopoyesis.	63
2.5.5. Trombopoyesis.	64
<u>2.6. EXPLORACION DE LA HEMATOPOYESIS.</u>	64
2.6.1. Aspirado medular.	65
2.6.2. Biopsia medular.	65
2.6.3. Gammagrafía medular.	66
2.6.4. Cultivos in vitro de progenitores.	66
<u>2.7. ESTADO ACTUAL DE LAS ALTERACIONES MEDULARES EN</u>	
<u>ADVP.</u>	67
2.7.1. Alteraciones en ADVP no infectados por el HIV. ..	68
2.7.2. Alteraciones en linfadenopatía generalizada.	68
2.7.3. Alteraciones en el SIDA.	70

<u>CAPITULO III. HIPOTESIS. OBJETIVOS. PLAN DE TRABAJO.</u> ...	77
3.1.1. Hipótesis.	78
3.1.2. Objetivos.	78
3.1.3. Plan de trabajo.	79
<u>CAPITULO IV. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.</u>	80
<u>4.1. ESTUDIO PRELIMINAR. DATOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA</u> <u>POBLACION ADVP EN EL AREA SUR DE SEVILLA.</u>	81
<u>4.2. MATERIAL.</u>	89
4.2.1. Protocolo de estudio.	89
4.2.2. Pacientes. Criterios de inclusión y exclusión. ..	92
4.2.3. Pacientes sin contacto con el virus.	96
4.2.4. Pacientes con linfadenopatía.	99
4.2.5. Pacientes con SIDA.	102
<u>4.3. METODOS.</u>	106
4.3.1. Determinaciones analíticas generales.	106
4.3.2. Determinación del antígeno P ₂₄	107
4.3.3. Determinación del anti-HIV.	111
4.3.4. Aspirado de médula ósea. Técnica.	112
4.3.5. Exploración del frotis.	114
4.3.6. Biopsia de médula ósea. Técnica.	115
4.3.7. Evaluación de la biopsia ósea y medular.	118
4.3.8. Criterios de interpretación del elemento hematopoyético.	120
4.3.9. Concepto de hipoplasia, lesiones del estroma y fibrosis.	122

<u>CAPITULO V. RESULTADOS.</u>	124
5.1.1. Alteraciones cito-histológicas en el grupo sin contacto con el virus.	125
5.1.2. Informes de médula ósea y biopsia ósea.	129
5.1.3. Alteraciones cito-histológicas en el grupo con linfadenopatía.	143
5.1.4. Informes de médula ósea y biopsia ósea.	147
5.1.5. Alteraciones cito-histológicas en el grupo con SIDA.	161
5.1.6. Informes de médula ósea y biopsia ósea.	165
5.1.7. Análisis comparado de los resultados.	179
<u>CAPITULO VI. DISCUSION.</u>	182
6.1.1. Discusión. Consideraciones generales. Citopenias hemoperiféricas.	183
6.1.2. Grupos sin contacto con el virus.	188
6.1.3. Grupo con linfadenopatía persistente generalizada	190
6.1.4. Grupo SIDA.	193
<u>CAPITULO VII. CONCLUSIONES.</u>	200
<u>CAPITULO VIII. BIBLIOGRAFIA.</u>	204

CAPITULO I
INTRODUCCION

CAPITULO I. INTRODUCCION.

1.- JUSTIFICACION.

El SIDA es detectado por primera vez en el año 1981 como un brote epidémico que afectaba a varones jóvenes homosexuales del área de Nueva York. Ese síndrome se caracterizaba por la aparición de infecciones oportunistas fundamentalmente del aparato respiratorio y tumores como el sarcoma de Kaposi. Pronto se pudo comprobar que el proceso no era exclusivo de varones homosexuales ya que se describieron alteraciones similares en heterosexuales, mujeres, niños y hemofílicos. Al continuar las investigaciones se observó que el cuadro clínico era también más amplio, describiéndose algunos casos en los que existían infecciones neurológicas, digestivas o dermatológicas y de hecho cualquier órgano o sistema puede estar comprometido a lo largo de su evolución. El agente infeccioso más conocido era el Pneumocistis Carinii pero posteriormente se han aislado en estos enfermos todo tipo de gérmenes y parásitos.

Desde un principio se intuyó que el síndrome era secundario a una depresión del sistema inmune originado por agresiones infecciosas y trabajando en esta línea en 1983 es

identificado el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) como su agente etiológico. Fueron simultáneamente Luc Montaigner en París y R. Gallo en Bethesda quienes lo aislaron denominándole el primero L.A.V. y el segundo H.T.L.V. III. Finalmente en 1986 el Comité Internacional Taxonómico del virus recomendó el empleo terminológico de H.I.V.

Este descubrimiento ha permitido el desarrollo de técnicas aplicables al diagnóstico, lo que se puede conseguir mediante la detección del virus o componentes virales o mediante la determinación de anticuerpos específicos contra el virus o sus componentes. La detección directa del (HIV) es muy laboriosa y no permite su planteamiento en técnicas de rutina, en cambio la demostración de los anticuerpos es una técnica más sencilla pero su presencia indica únicamente que el paciente se ha infectado por el (HIV) y ha tenido una reacción inmunológica.

El abanico de conocimientos no ha hecho más que ampliarse y lo que inicialmente se suponía como una epidemia circunscrita a homosexuales se ha convertido en una pandemia en la que existen tres grandes grupos de riesgo: los drogadictos que utilizan la vía intravenosa, los homosexuales varones y los hemofílicos.

La situación actual en cuanto al estado de las alteraciones citohematológicas en adictos a drogas por vía parenteral no

no está completamente definida. Se han reseñado frecuentes anormalidades del recuento periférico en forma de anemia, neutropenia, trombopenia o pancitopenia relacionadas con procesos infecciosos intercurrentes o soportadas en hipótesis de fundamento inmunológico por acción de complejos inmunes o autoanticuerpos que transportan estos enfermos. Pero las alteraciones centrales medulares en su aspecto citológico o las estructurales de la biopsia ósea son poco conocidas, orientándose la mayoría de las descripciones al período SIDA o al de complejo relacionado y fundamentalmente en homosexuales, sin que dispongamos de suficiente información de lo que puede ocurrir a nivel medular en los drogadictos por vía endovenosa a lo largo de todo el proceso evolutivo, especialmente en las fases iniciales de la drogadicción sin que exista infección por el virus.

La profundización en el estudio de estos aspectos poco conocidos es lo que nos ha movido a realizar el presente estudio como tesis doctoral.

CAPITULO II

REVISION Y PUESTA AL DIA DEL PROBLEMA

2.1. BASES BIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL HIV.

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) fue identificado inicialmente como agente etiológico del síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida en 1983 (15) y desde entonces se han ido conociendo muchas de sus características y funciones. Se le ha visto hospedado en los linfocitos T Helper (115), en los monocitos y macrófagos (74) y ha sido detectado en plasma, secreciones genitales (212) y sistema nervioso central, no obstante es difícil de cuantificar in vivo y se supone que los niveles en personas infectadas son bajos.

Se trata de un Lentovirus perteneciente a la familia de los Retrovirus, que están definidos por unas propiedades biológicas peculiares, determinadas por la naturaleza glicoproteica de su envoltura y por codificar su información genética en forma de RNA de cadena única. Para que la información sea operativa es necesario que se integre en el genoma de la célula infectada bajo la forma de DNA de doble cadena; este paso del RNA al DNA se cataliza por medio de una enzima vírica denominada Retrotranscriptasa (RT) o transcriptasa inversa y es este retroceso en el ciclo genético lo que justifica la denominación que se les ha

otorgado de Retrovirus (RV).

Taxonómicamente los (RV) se subdividen en tres familias morfológicamente distintas entre sí (52): Oncovirus, Lentovirus y Espumavirus. Todos ellos son patógenos para una amplia variedad de especies animales (peces, gallinas, ovejas o caballos) en los que pueden producir diversas afecciones como hemopatías, neoplasias o alteraciones inmunológicas.

2.1.1.- CLASIFICACION DE LOS RETROVIRUS.

ONCOVIRUS

VIRUS DE LA LEUCEMIA AVIAR
VIRUS DEL SARCOMA DE ROUS DE LAS AVES
VIRUS LINFOTROPO DE LAS CELULAS T HUMANAS TIPO I
VIRUS LINFOTROPO DE LAS CELULAS T HUMANAS TIPO II

LENTOVIRUS

VIRUS VISNA OVINO
VIRUS MAEDI OVINO
VIRUS DE LA ENCEFALITIS CAPRINA
VIRUS DE LA ANEMIA INFECCIOSA EQUINA
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV) I Y II

ESPUMAVIRUS

VIRUS SINCITIAL HUMANO



2.1.2.- RETROVIRUS QUE AFECTAN AL HOMBRE.

La participación de estos virus en la patología humana se conoce desde hace menos de diez años, admitiéndose en la actualidad que cinco (RV) tienen capacidad para hacer enfermar al hombre (52).

- 1) El virus linfotropo de células T humanas TIPO I (HTLV-I). Implicado en la leucemia de células T del adulto y en la esclerosis múltiple.
- 2) El virus linfotropo de células T humanas TIPO II (HTLV-II). Aislado en pacientes con tricoleucemia.
- 3) El virus sincitial humano (VSH). Un espumavirus aislado en pacientes con tiroiditis y del que se ha sugerido su participación en la Hepatitis no A no B.
- 4) Virus de la Inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I).
- 5) Virus de la Inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

2.1.3.- EL HIV-2.

En marzo de 1986 el profesor Luc Montaigner y contemporáneamente el profesor Essex (62), daban a conocer el descubrimiento de un nuevo virus aislado en individuos procedentes del oeste de Africa que padecían SIDA o CRS al que se denominó HIV-2. Este retrovirus posee un parentesco especial con el virus linfotropo de células T de los simios

(SIV), con el que tiene una relación muy próxima ya que cruzan inmunológicamente entre sí todas sus proteínas (152), mientras que entre el HIV-1 y el HIV-2 el entrecruzamiento ocurre únicamente a nivel de los antígenos del núcleo codificados por los genes Gag y Pol entre los que existe una identidad de aminoácidos del 60% y 56% respectivamente, con mayores diferencias en la secuencia de aminoácidos de las proteínas de envoltura viral codificadas por el gen Env. La homología global entre ambos es del 42%.

Un tercer tipo de virus asociado al SIDA, distancialmente relacionado con el HIV-2, ha sido recientemente identificado en pacientes nigerianos con una enfermedad similar al SIDA, al que se ha denominado HIV-3.

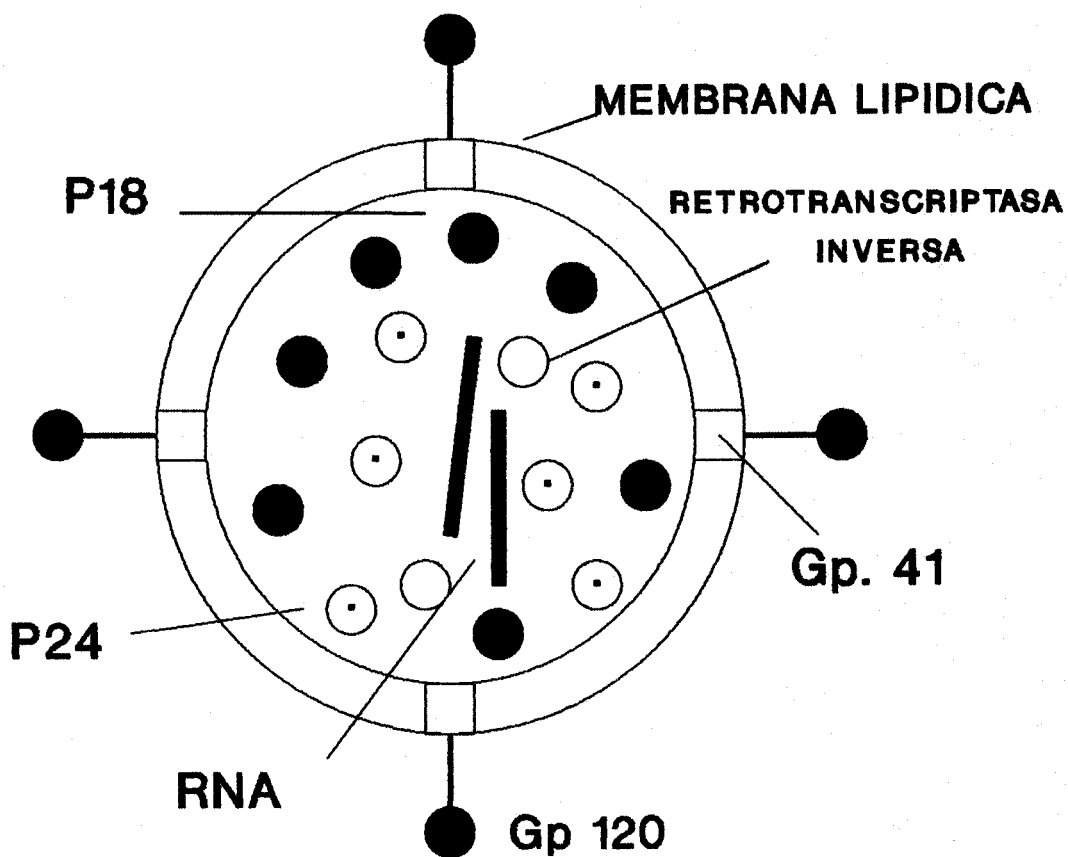
2.1.4.- MECANISMOS DE ACCION.

En condiciones normales el DNA da lugar al RNA y éste es quien origina las proteínas. El camino seguido en los (RV) es inverso merced a la intervención de la (RT), siendo el RNA quien forma el DNA siguiendo para ello un ciclo que si nos atenemos a lo propuesto por Gallo lo haría así (73):

El virus HIV-I tiene una configuración esférica con un diámetro aproximado de 1000 A y está recubierto por una membrana formada por dos capas de material lipídico que procede de la célula huésped. De esta membrana sobresalen dos

glucoproteínas, la Gp 41 que va de la porción interior a la exterior de la capa lipídica y la Gp 120 que sobresale de dicha capa. El núcleo del virón está formado por las proteínas P₂₄ y P₁₈ así como el RNA del virus y la transcriptasa inversa (Fig. nº 1).

FIG. Nº1 VIRÓN HIV



Este virus al infectar a los linfocitos T-Helper, macrófagos , células del sistema nervioso o secreciones genitales, se fija en ellos por medio de los receptores de membrana CD₄. De la cubierta externa del virus sobresale la glicoproteína 120 (Gp 120) que perfora a la célula huésped permitiendo la entrada posterior del virón y desde él se libera el contenido vírico en el citoplasma de la célula infectada, para que la transcriptasa inversa fabrique una cadena de DNA complementaria del RNA y a medida que se degrada el RNA se elabora una segunda cadena de DNA. Este DNA bicatenario emigra al núcleo de la célula huésped y se integra en cromosomas (Fig. nº 2).

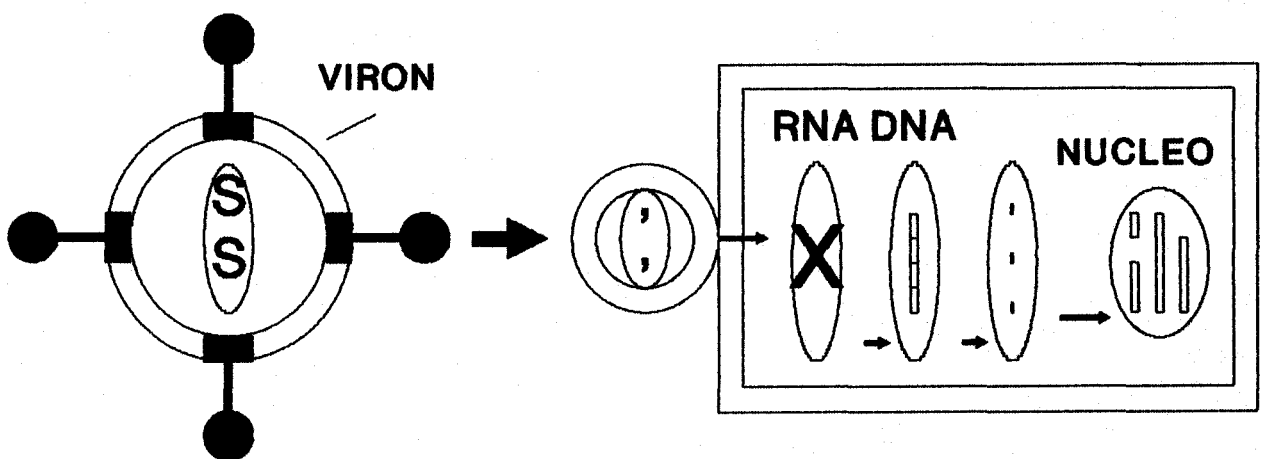


FIG. Nº 2 INFECCION POR EL VIRUS

Posteriormente el DNA vírico puede transcribirse en RNA quien se traducirá en proteínas del ribosoma del citoplasma y estas proteínas sintetizadas con el RNA vírico se ensamblan para formar un nuevo virón, que después de incorporar material lipídico de la membrana celular externa sale al medio extracelular (Fig. nº 3).

MULTIPLICACION DEL VIRUS

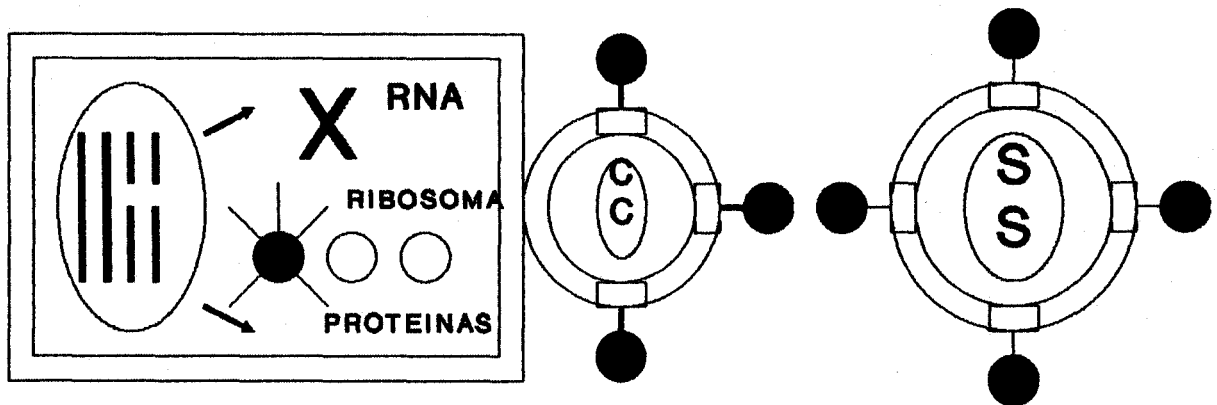


FIG. Nº 3



2.1.5.- ESTRUCTURA GENETICA.

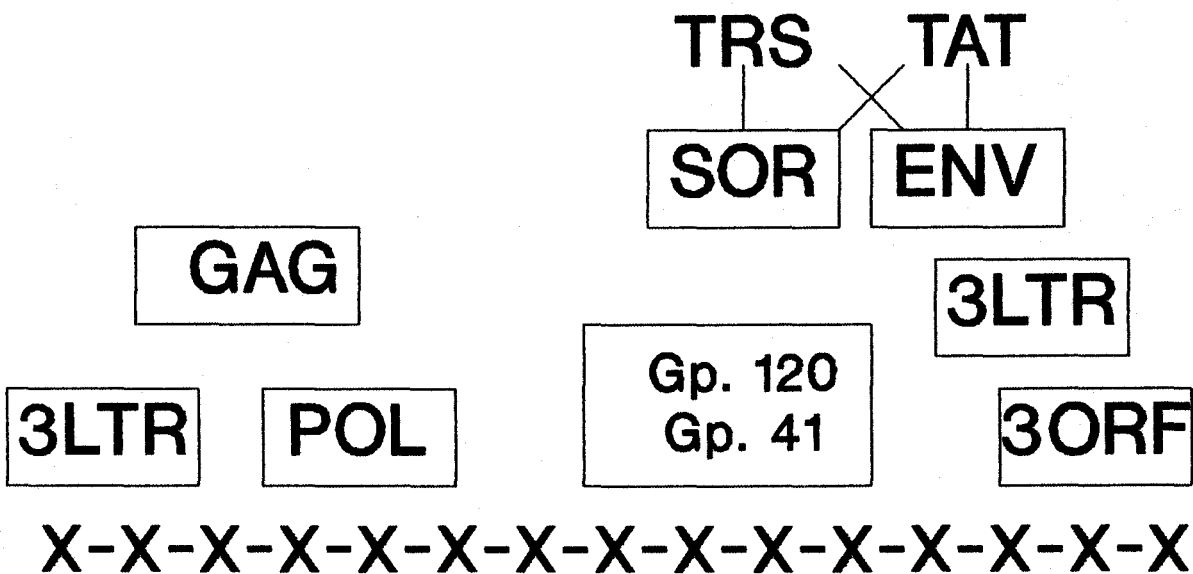
Genéticamente el virus (HIV) está dotado de un patrimonio constituido por tres segmentos o genes denominados: ENV, GAG y POL.

El ENV determina las proteínas de la envoltura o cubierta del virus, el GAG las correspondientes del núcleo donde reside el RNA y el POL la transcriptasa inversa. A ambos lados de estos genes se encuentran los fragmentos DNA redundante llamados LTR. Ahora bien el genoma del virus HIV además de estos segmentos comunes referidos tiene otros cuatro genes denominados TAT, TRS, SOR y 3'ORF.

El gen TAT regula la transcripción del RNA mensajero de los genes e interviene en el proceso postranscripcional de la

ESTRUCTURA GENETICA DEL HIV

FIG. Nº 4



traducción del RNA mensajero en proteínas. El gen TRS controla el equilibrio entre las distintas formas de RNA mensajero y se desconocen las funciones de los genes SOR y 3'ORF (Fig. nº 4).

Los retrovirus poseen un genoma pequeño con una capacidad de codificación de menos de 10.000 nucleotidos por subunidad de RNA, pero con una estructura genética relativamente compleja que no se conoce en todos sus detalles. Las cepas víricas más abundantes son las que tienen tres genes: el gag, el pol y el env. A partir de tumores animales se han aislado treinta cepas de retrovirus diferentes, que pierden parte del genoma al recombinarse con el DNA de las células huésped. Las cepas de retrovirus más complejas son las del HTLV I, II y III y como se ha expuesto anteriormente el virus del SIDA en su complejidad añade a los tres genes comunes, los genes SOR, 3'ORF, TAT y TRS.

2.2. RESPUESTA INMUNE A LA INFECCION.

El sistema inmunitario humano sobre el que actúa el HIV, reviste en sí una gran complejidad al estar constituido por una serie de estructuras y células localizadas en toda la economía. Este sistema nos defiende de los agentes infecciosos bacterianos, virales, hongos y parásitos a la vez que se encarga de destruir las células tumorales que se

pueden originar en nuestro cuerpo (44). El reconocimiento de estas sustancias extrañas se realiza por medio de los leucocitos, fundamentalmente por los linfocitos y la destrucción la efectúan los linfocitos, macrófagos y granulocitos.

2.2.1.- DIFERENCIACION FUNCIONAL DE LOS LINFOCITOS.

Los linfocitos son los componentes más importantes del sistema inmunitario (163) . Dentro de ellos hay dos tipos principales: los linfocitos B (de quienes depende la inmunidad humoral) y los linfocitos T (de los que depende la inmunidad celular). Ambos proceden de una célula madre común, pero los B que en el adulto derivan de los ganglios linfáticos, de la placa de Peyer o del apéndice, sintetizan las inmunoglobulinas o comúnmente anticuerpos y cuando encuentran un antígeno se dividen formando "clonos" para así generar gran cantidad de nuevos linfocitos B iguales y con capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno agresor, mientras que otra parte de linfocitos B se transforman en células plasmáticas, segregadoras de anticuerpos libres contra ese antígeno.

Los linfocitos T se encargan de la inmunidad celular y en su diferenciación toma un papel fundamental el Timo. Son mucho más complejos que los B existiendo dentro de ellos

diversas categorías funcionales.

1º CELULAS T CITOTOXICAS. Que aniquilan a las células extrañas o afectadas.

2º CELULAS T FACILITADORAS O HELPER. Reconocen los antígenos extraños y ayudan a activar las células T citotóxicas y las células B productoras de anticuerpos.

3º CELULAS T SUPRESORAS. Suprimen la respuesta de otras células y controlan el sistema de retroalimentación.

Célula madre pluripotente

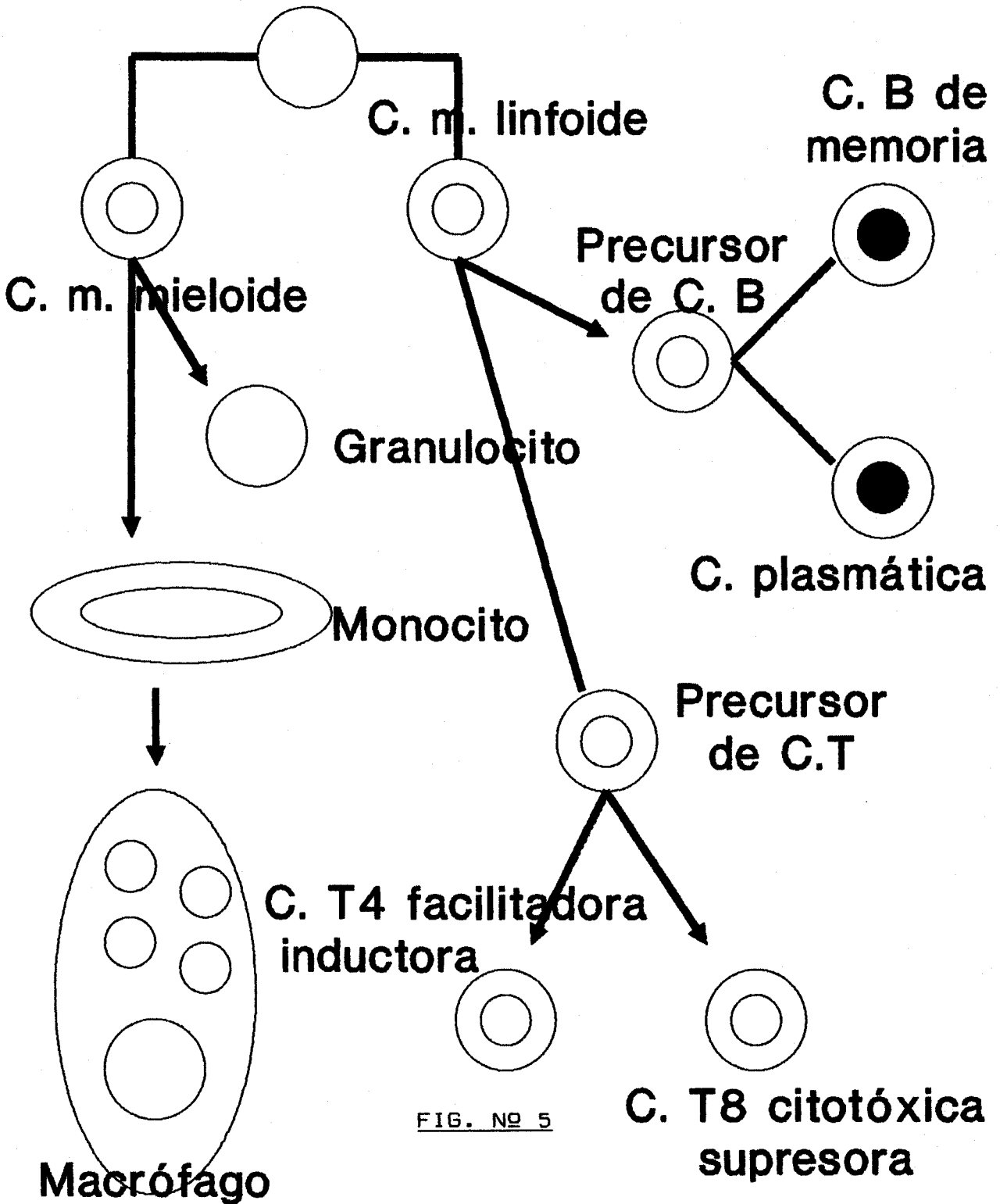


FIG. Nº 5

Aunque los linfocitos T y B tienen una misma morfología, se distinguen por poseer en su superficie celular diferente composición glicoproteica. Los linfocitos T maduros se caracterizan por presentar un complejo específico denominado T₃ o CD₃ y dentro de ellos existen dos subpoblaciones diferenciadas entre sí; los llamados linfocitos T₄ y T₈. Los T₄ constituyen el 60-80% de los linfocitos T circulantes y tienen funciones facilitadoras. Por su parte los linfocitos T₈ comprenden el 20%-40% de los T circulantes y realizan funciones citotóxicas (163).

2.2.2.- MECANISMOS DE ACCION.

Cuando un antígeno (bacteria o virus) ingresa en nuestro organismo es captado por los macrófagos que lo fagocitan y una vez ingerido se presenta en la superficie del macrófago donde es detectado por los linfocitos T o B con receptores específicos. Así se produce la primera fase de la respuesta inmune o FASE DE INDUCCION por medio de la que se seleccionan los linfocitos que van a entrar en acción (Fig. nº 6).

En la segunda fase o de REGULACION, los linfocitos T₄ dan lugar a una serie de mediadores que participan directamente en la eliminación del agente agresor, para lo que se requiere la intervención reguladora de la interleukina 2 (IL-2). Es por ello que los linfocitos T₄ desempeñan una acción esencial

en la respuesta inmune por su acción helper sobre las diferentes opciones inmunológicas. Por medio de la (IL-2) los T₄ activan a los linfocitos T₈ que cumplen una misión citotóxica y con el mismo mediador más el interferón (IFN) activan a las células Natural Killer (NK), que son fundamentales en la defensa antivírica y antitumoral. Por último y bajo la influencia de la (IL-2) u otra linfokina los linfocitos B se transforman en células plasmáticas capaces de producir inmunoglobulinas (Fig. nº 7).

FASE DE INDUCCION DE LA RESPUESTA

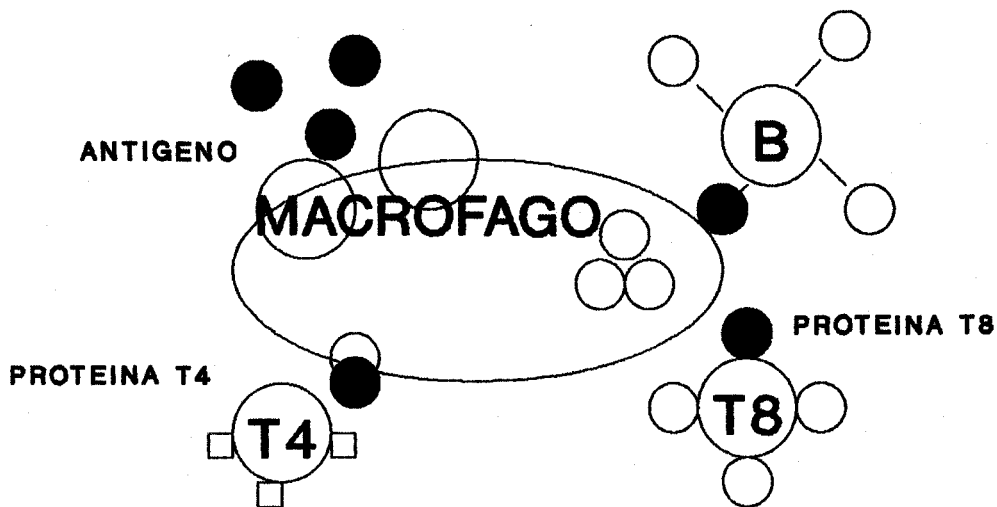


FIG. Nº 6

Una vez eliminado el antígeno se pone en marcha una respuesta inmune negativa o frenadora realizada por los linfocitos T_e , para evitar que se perpetúe de forma patológica la respuesta inmunológica.

FASE DE REGULACION Y EFECTORA DE LA RESPUESTA INMUNE

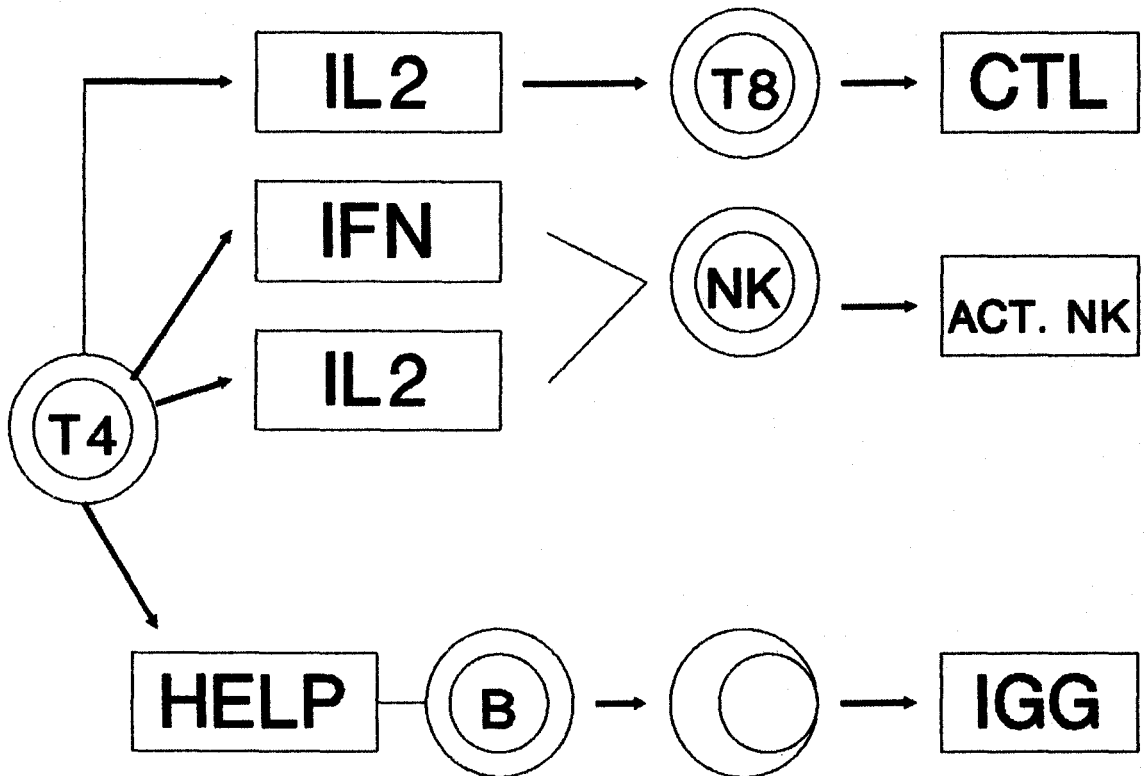


FIG. Nº 7

2.2.3.- PERFIL SEROLOGICO DE LA INFECCION POR EL HIV.

El virus de la inmunodeficiencia humana genera en el huésped dos tipos de respuestas del sistema inmune (196). Una de ellas es la humoral, por la que los antígenos víricos inducen la formación de anticuerpos específicos dirigidos contra ellos y otra la celular.

La identificación de los antígenos infectantes y de sus anticuerpos constituye la base del diagnóstico serológico de la infección. Con las técnicas que hoy en día disponemos se pueden estudiar los siguientes marcadores:

1º El antígeno del HIV (Ag HIV) que se trata de la proteína mayor del core vírico P₂₄, y se detecta en individuos con anticuerpos frente al virus en una frecuencia variable según la situación clínica.

2º Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la envoltura vírica, que son detectados casi en el 95% de las personas infectadas independientemente de la situación clínica.

3º Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas del core vírico que se detectan con una frecuencia que disminuye a medida que la infección avanza y empeora la situación clínica del paciente.

4º Algunos enfermos infectados por vía sexual pueden presentar largos períodos de seronegatividad.

2.2.4.- EXPRESION DINAMICA DE LOS MARCADORES SEROLOGICOS.

No se conoce claramente la dinámica de la expresión del virus ni la respuesta en el suero de los anticuerpos desde que se produce la infección o durante los distintos estadios clínicos (Pineda y cols. 1988). Con los datos que se disponen en la actualidad podría ser como sigue:

19 El Antígeno del core (Ag P₂₄) puede detectarse en la fase precoz de la infección como único marcador desde las dos semanas que siguen al inicio de ésta hasta los cinco meses y aunque suele desaparecer con la presencia de anticuerpos específicos, tras un período variable de meses a años vuelve a aparecer como preludio de una mala evolución. Igualmente se ha visto que desaparece en las fases terminales del SIDA. En un trabajo reciente de Imagawa y cols. han detectado antigenemia secuencial hasta 35 meses antes de que se produzca la seroconversión; estos autores plantean la posibilidad de que en algunos casos no se llegue a producir la seroconversión y Allain y cols. 1986 han estimado en un 75% la prevalencia del antígeno P₂₄ en pacientes con SIDA (196).

20 Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la envoltura se detectan prácticamente en el 95% de las personas infectadas independientemente de la situación clínica, evidenciándose los anticuerpos globales IgG entre las 6 y 8

las 6 y 8 semanas después de producida la infección para desaparecer excepcionalmente en algunos pacientes con SIDA.

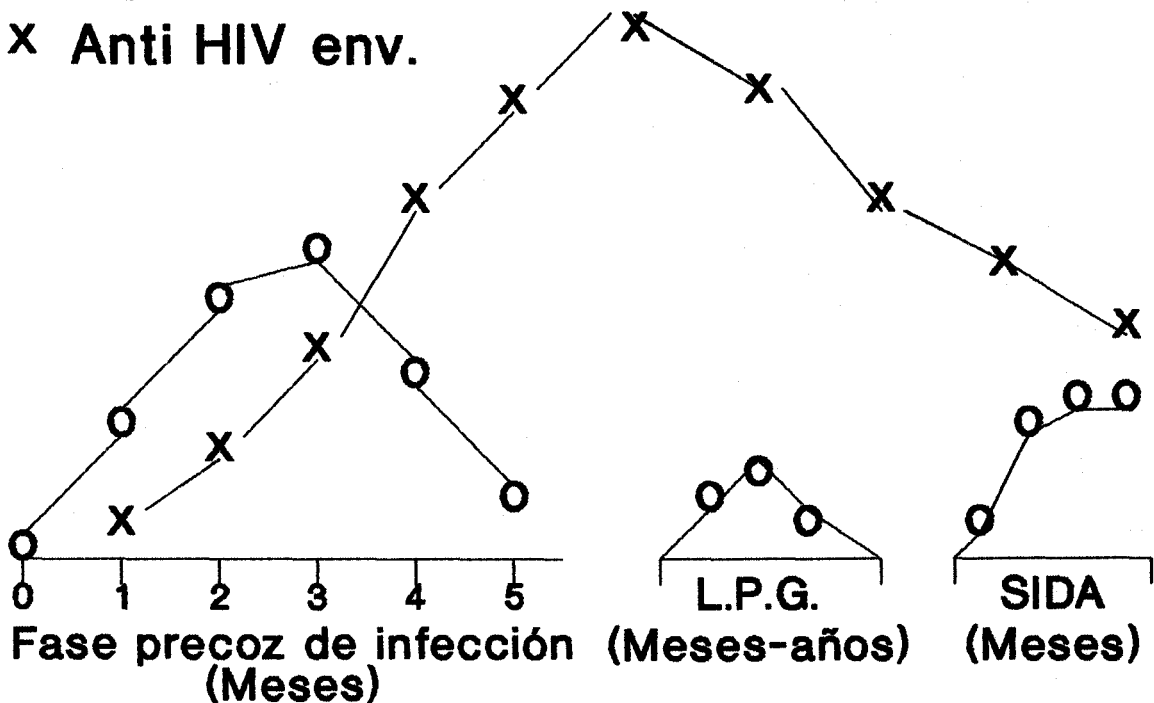
39 Existe un período de ventana en los estadios precoces de la infección durante el cual resultan indetectables los anticuerpos de membrana por las técnicas de rutina (Fig. nº 8).

PERFIL SEROLOGICO

FIG. Nº 8

o Ag HIV - P 24

x Anti HIV env.



2.2.5.- PROBLEMATICA EN EL SIDA.

En su especial tropismo hacia los receptores CD₄ de los linfocitos T₄, el virus HIV se fija sobre ellos para integrarse posteriormente en el genoma celular donde pueden ocurrir dos cosas:

- a) Que permanezca latente sin replicarse ni destruir al linfocito pero quedando éste funcionalmente afectado.
- b) Que se produzca una replicación del virus con destrucción de la célula afectada y liberación de otros virones que perpetúen la acción destructora.

En esta última situación se depleccionan los linfocitos T₄ de la sangre, ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos. De esta manera la inmunidad se vería afectada en relación al número de linfocitos destruidos, como consecuencia de lo cual se produce una inversión del cociente T₄/T₈ y ya que la IL-2 es sintetizada por una minoría de linfocitos T (Williams y cols. 1990) de su disminución se genera una menor actividad citotóxica de los T₈ a la vez que se deprime la acción antihumoral de las (NK). Consiguientemente al faltar la acción helper de los linfocitos T₄ los linfocitos B (118) son incapaces de producir cantidades adecuadas de inmunoglobulinas bien contra el virus (HIV) o contra cualquier otro germen que infecte al organismo y no es infrecuente que nos encontremos con tasas de inmunoglobulinas



elevadas sin una finalidad concreta, como consecuencia de que los linfocitos T_e no ejecutan su acción supresora de anticuerpos (Lane y cols. 1983). Simultáneamente el virus HIV puede infectar a los monocitos y macrófagos sin inducir un efecto citopático, pero produciendo varias lesiones funcionales en el sistema mononuclear-fagocítico que incluyen la reducción del quimiotactismo, descenso de la expresión del antígeno HLA-DR requerido para la presentación del antígeno CD_4 , disminución de la capacidad de aclaramiento y producción de un inhibidor de la IL-1.

De cualquier manera las consecuencias son siempre iguales: quebranto general de la respuesta inmune.

2.3. EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION.

2.3.1.- ORIGENES DE LOS RETROVIRUS HUMANOS.

El HTLV fue el primer retrovirus humano identificado y se encuentra distribuido en grandes proporciones por amplias zonas de Africa, el norte de Sudamérica, el litoral del Caribe, el Sudoeste del Japón y en menor frecuencia en Norteamérica y Europa.

Para concretar su procedencia Gallo (73) defendió inicialmente en sus trabajos el origen africano del virus, pero al ser aislado simultáneamente en monos asiáticos un



virus relacionado con el HTLV y causante de la leucemia de células T en el simio al que se denominó (STLV), se plantea la necesidad de ampliar estudios sero-epidemiológicos entre los monos del viejo mundo, tanto asiáticos como africanos, buscando una aclaración del problema. Se pudo determinar así, que el (STLV) de los monos asiáticos tenía menos similitud con el HTLV que el aislado en monos africanos (62) . En consecuencia se concluyó que la familia de los retrovirus STLV/HTLV existía previamente en los simios africanos desde los que, después de hospedarse en muchas especies de monos del viejo continente, pasaron al hombre.

Cuando en 1983 se aísla el HIV-1 como agente patogénico del SIDA, también se admite que éste virus nuevo para la población occidental, procede de poblaciones africanas con una doble hipótesis de transmisión. El paso del virus desde el mono al hombre se produce coincidiendo con la explosión de la enfermedad o ha coexistido durante muchos años en grupos humanos resistentes a su acción patógena, desde los que se produce su expansión merced a las migraciones infectando a grupos de población no adaptados.

En cuanto al origen del HIV-2 plantea menos discusiones, puesto que se trata de una infección confinada originalmente en grupos humanos del Africa occidental, en la que el virus presenta una gran identidad inmunológica con el SIV y su procedencia del mono verde no es cuestionada.

2.3.2.- MODOS DE TRANSMISION DEL VIRUS.

Al ser reconocidos los homosexuales, los drogadictos por vía intravenosa y los receptores de sangre o productos sanguíneos como grupos de riesgo de padecer SIDA, se pudo establecer a partir de ellos una vía de seguimiento para conocer el desarrollo de la epidemia (135). Cuando posteriormente se aísla el virus HIV y se dispone de tests que detectan los anticuerpos, se estableció que el virus podía ser encontrado en la sangre, el esperma, las secreciones vaginales, la saliva, la leche materna y el líquido cefalorraquídeo. Pero en el momento actual solamente se ha comprobado que la sangre y los productos sanguíneos, el esperma y las secreciones vaginales están implicadas en la transmisión (Luc Montaigner).

La vía de transmisión más importante es la sexual y aunque el SIDA fue primero constatado en homosexuales masculinos, las compañeras sexuales de enfermos con SIDA también contraen la infección. A principios de 1988 el 65 p. 100 de los 51.464 casos de SIDA controlados en los Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta y el 59 p. 100 de los 9.930 del Centro Colaborador Europeo de la OMS en París, eran exclusivamente homosexuales masculinos o bisexuales. La transmisión heterosexual tenía poca incidencia en América y Europa, 4-6% respectivamente, pero presenta un aumento progresivo, según

Luc Montaigner, siendo estos contactos los que representan la forma predominante de transmisión en Africa, el Caribe o en los países en vías de desarrollo (135).

La transmisión por la sangre y productos sanguíneos: Como consecuencia del uso de productos sanguíneos en el tratamiento de los hemofílicos que no habían tenido contactos sexuales y que posteriormente hicieron SIDA, se pudo constatar que el agente infeccioso utilizaba la vía sanguínea como vehículo de transmisión (135). Entre los hemofílicos se observó una seroprevalencia mucho mayor de anticuerpos anti HIV en los receptores de concentrados de Factor VIII, que entre los pacientes con Hemofilia B que reciben menor cantidad de concentrado de Factor IX. Según Helbye la probabilidad de contagio es proporcional a la cantidad de factor comercial recibido.

Aparte de los crioprecipitados el HIV se ha transmitido por transfusiones de sangre total, concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas y plasma y se ha estimado que alrededor del 89 p. 100 de los receptores de productos sanguíneos positivos al HIV han acabado por infectarse (140). Opuestamente los productos fabricados desde el plasma como la albumina humana, inmunoglobulinas de la Hepatitis B o la inmunoglobulina gamma administrados con fines terapéuticos, no han producido en ningún caso seroconversión cuando han sido adecuadamente pasteurizados.

El empleo de un doble procedimiento, tratamiento por calor de los hemoderivados de factores de coagulación y el análisis sistemático del anti HIV en donantes de sangre ha reducido la transmisión por vía sanguínea hasta su virtual desaparición.

2.3.3.- OTRAS VIAS DE TRANSMISION.

La utilización de drogas intravenosas constituye después de los homosexuales masculinos el segundo gran grupo de riesgo. En EE.UU. el 17 p. 100 de los casos de SIDA referidos en 1988 eran debidos a consumidores de drogas por vía intravenosa (134), en Europa el número de casos de SIDA en toxicómanos por vía intravenosa es del 20 p. 100, siendo la frecuencia mayor en España e Italia. La causa principal es el intercambio y la reutilización de jeringuillas (135). Igualmente el empleo de jeringuillas no esterilizadas juega un importante papel en la transmisión del virus en Africa.

Aunque el virus ha podido ser aislado en la saliva o las lágrimas, la posibilidad de transmisión a partir de ellos es más teórico que real y aunque excepcionalmente ha sido aislado en estos humores como prueban Ho y Groopman, no se ha podido documentar ningún caso de transmisión por ese conducto observándose una rápida inactivación del virus. En cuanto al riesgo de infección derivado de contactos domésticos o sociales no ha sido constatado incluso en convivencias

familiares directas con individuos infectados (134).

En cuanto a la transmisión por insectos hematófagos solamente sería posible en el caso no probado de que el virus se replicara en el organismo del insecto o produjera una contaminación mecánica. Según los trabajos de Castro y cols., no existe ninguna prueba epidemiológica del laboratorio que confirme que el HIV puede ser transmitido de modo distinto a los factores de riesgo clásicos.

2.3.4.- EPIDEMIOLOGIA DEL SIDA Y DE LA INFECCION POR EL HIV EN EL MUNDO.

Desde los años 1970 el virus de la inmunodeficiencia humana ha originado una pandemia que afecta a gran número de personas, entre cinco a diez millones, sin que sea posible determinar una cifra exacta por falta de datos concretos procedentes de países en vías de desarrollo. Desde el comienzo de la infección a la actualidad, en términos acumulativos se ha podido establecer (134) que en los cinco primeros años, entre un 10 a un 20 p. 100 de los pacientes desarrollaron SIDA y se estima que cerca de un 55 p. 100 lo desarrollarán a lo largo de los diez años que sigan al comienzo de la infección (18).

Según datos obtenidos por la Organización Mundial de la Salud, el 1 de diciembre de 1988 existían 198.165 casos de

SIDA en el mundo distribuidos en la siguiente manera: en Africa 36.486, América 131.250, Asia 481, Europa 28.247 y Oceanía 1.701. Sin embargo se sospecha que la situación en Africa es mucho más alarmante y para la misma fuente de información la incidencia de la enfermedad estaría próxima a los 10.000 nuevos casos por año y en cálculos recientes se aportan datos de 100.000 casos de SIDA, con una incidencia varones mujeres de 1'1/1, lo que hace suponer una vía de transmisión heterosexual bidireccional.

2.3.5.- SITUACION EN ESPAÑA.

En España la epidemia afecta casi exclusivamente a los grupos de riesgo con predominio de los adictos a drogas. Desde el año 1981 en que se documentó el primer caso hasta noviembre de 1987, se habían declarado ante la OMS 508 casos de SIDA y en esa misma fecha el número de personas infectadas, según el Plan Nacional para el SIDA era de 100.000, siendo la relación de incidencia varón-hembra de 6/1.

En junio de 1988 siguiendo los datos publicados por el Plan Nacional sobre el SIDA y la Subdirección General de Información Sanitaria y Epidemiología, se habían registrado en nuestro país 1.471 casos de los que 846 correspondían a drogadictos por vía intravenosa, homosexuales masculinos 306

casos, y 112 casos son pacientes que habían recibido hemoderivados.

Por datos procedentes de este mismo organismo y de 1989, España se sitúa en el tercer lugar de tasa más alta en Europa Occidental detrás de Francia y Suiza, reflejando en cifras absolutas 3.965 casos diagnosticados de SIDA, de los que 62 p. 100 pertenecen a drogadictos, 17 p. 100 homosexuales, 3 p. 100 a los dos grupos simultáneamente, 6 p. 100 a receptores de sangre o hemoderivados, 2 p. 100 son hijos de madres de riesgo y en 3'5 p. 100 está admitida la transmisión heterosexual.

2.3.6.- SITUACION EN ANDALUCIA.

En las encuestas publicadas por el Comisionado para la Droga, de la Consejería de Salud y Consumo, durante el último semestre de 1989 han sido consumidores esporádicos de heroína 66.500 personas y hacen consumo habitual de esta misma droga entre 9.000 y 12.000 personas, este último segmento constituye en términos estrictos los que se pueden considerar drogodependientes de la heroína, sin que por ello dejen de tomar otras drogas.

Según los datos que constan en el Registro Nacional del SIDA, publicados en el Boletín Epidemiológico de noviembre de 1989, Andalucía tenía 321 casos de SIDA en junio de este

mismo año, lo que sitúa a esta Comunidad en el cuarto lugar a nivel nacional en cuanto a número absoluto de casos, detrás de Cataluña con 969, Madrid con 699 y el País Vasco con 367. En cifras relativas de tasas por millón de habitantes la situación es más ventajosa.

La distribución de casos por provincias sitúa a Málaga en primer lugar con 106 casos, a continuación Cádiz con 65 y Córdoba con 46, Granada 26, Huelva 16, Jaén 14 y Almería 13. En lo que a Sevilla se refiere hay registrados 35 casos. Para este mismo organismo el número tan reducido de casos de Sevilla se explica porque hay hospitales que no han declarado los suyos en los dos últimos años. Esto debe ser así ya que sólo en nuestro Hospital se han diagnosticado 37 casos de SIDA durante los años 89-90. En la distribución por año de diagnóstico, en 1989 estaban recogidos 35 y hasta esa misma fecha habían fallecido 111 pacientes lo que corresponde a un 34'6 p. 100. En cuanto a la distribución por grupos de riesgo el 62 p. 100 de los casos de SIDA en Andalucía pertenecen a pacientes adictos a drogas por vía parenteral, seguidos a gran distancia de los homo, bisexuales 11 p. 100 y receptores de hemoderivados 10'9 p. 100 del total. En los datos recibidos en los últimos meses de 1990 se han registrado 679 casos de SIDA en Andalucía, lo que la convierte en la 3ª Comunidad Autónoma con mayor incidencia de esta enfermedad.

2.4. ESPECTRO CLINICO DE LA INFECCION POR EL HIV.

Hoy se conocen numerosas manifestaciones clínicas vinculadas con este virus, que comprenden un espectro que va desde la infección aguda hasta la fase final del SIDA pasando por la situación de portador asintomático. La infección por el HIV puede afectar a cualquier órgano o sistema (116).

A la hora de entender sus manifestaciones clínicas hay que tener en cuenta dos hechos patogénicos importantes, por un lado el efecto citopático del virus sobre los linfocitos T₄ o cooperadores, que determina la deficiencia inmunológica característica del proceso y que explicaría la aparición de infecciones oportunistas y de tumores secundarios, y de otra parte el efecto del virus sobre las células de la economía, lo que ocasionaría un espectro patológico no imputable a su capacidad inmunosupresora (182). En este sentido está bien demostrado el neurotropismo del virus que explicaría la frecuente afectación neurológica observada en estos pacientes o la neumonitis intersticial linfoide que se puede observar en niños. El espectro clínico de la infección por el virus HIV se ha recogido en la clasificación elaborada por los "Centers for Disease Control (C.D.C.)" de EE.UU. con el objeto de unificar criterios en la atención clínica de los pacientes.

CLASIFICACION DE LA INFECCION HIV

C.D.C.

GRUPO I: INFECCION AGUDA.

GRUPO II: INFECCION ASINTOMATICA.

GRUPO III: LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE.

GRUPO IV: OTRAS ENFERMEDADES.

SUBGRUPO A: ENFERMEDAD CONSTITUCIONAL.

SUBGRUPO B: ENFERMEDAD NEUROLOGICA.

SUBGRUPO C: ENFERMEDADES INFECCIOSAS SECUNDARIAS.

- CATEGORIA C₁:

* NEUMONIA POR P. CARINII.

* INFECCION POR CRYPTOSPORIDIUM.

* TOXOPLASMOSIS CEREBRAL.

* EXTRONGILOIDIASIS EXTRAINTESTINAL.

* ISOSPORIASIS CRONICA.

* CANDIDIASIS ESOFAGICA BRONQUIAL O PULMONAR.

* CRIPTOCOCOSIS.

* HISTOPLASMOSIS DISEMINADA.

* INFECCION POR M. AVIUM.

* INFECCION POR CMV.

* INFECCION DISEMINADA POR HERPES SIMPLEX.

* LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA.

- CATEGORIA C₂:

* CANDIDIASIS ORAL.

* BACTERIEMIA RECURRENTE POR SALMONELLA.

* NOCARDOSIS.

* ZOSTER DISEMINADO.

* TUBERCULOSIS.

SUBGRUPO D: TUMORES SECUNDARIOS.

- SARCOMA DE KAPOSI.

- LINFOMA NO HODGKIN.

- LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO.

SUBGRUPO E: OTROS PROCESOS.

- NEUMONIA INTERSTICIAL LINFOIDE.

- TROMBOPENIA.

- OTROS ATRIBUIDOS A INFECCION HIV.

2.4.1.- GRUPO I. INFECCION AGUDA POR EL HIV.

Se trata en esencia de un síndrome viral agudo inespecífico, que puede adoptar formas muy variadas simulando una mononucleosis infecciosa, rubeola, influenza o faringitis inespecífica y en otros casos se presenta con manifestaciones neurológicas del tipo de meningitis linfocitaria, encefalopatía aguda, mielopatía o neuropatía. El período de incubación oscila en algunos casos entre dos y seis semanas mientras que la seroconversión ocurre generalmente en la tercera a duodécima. Sin embargo, Imagawa y colaboradores han comprobado largos períodos de latencia en 27 pacientes en los que la seroconversión se produjo después de 35 meses de haber obtenido un cultivo positivo.

El complejo sindrómico más frecuentemente observado ha sido un proceso similar a la mononucleosis infecciosa, en el cual el paciente nota fiebre, decaimiento general, artromialgias, odinofagia e incluso diarrea. Tras ello puede aparecer un exantema transitorio de tipo maculo-papular eritematoso, roseólico o incluso vesicular y pustular con enantema. En el examen físico pueden objetivarse también linfadenopatías generalizadas y esplenomegalia. En sangre periférica la infección se asocia con linfopenia seguida de linfocitosis atípica, observándose una inversión del cociente T_4/T_8 debido a un incremento de linfocitos T_8 .

El diagnóstico de la infección aguda por el HIV exige demostrar la seroconversión para los anticuerpos frente al virus por una técnica fiable asociada cronológicamente con el cuadro clínico. Igualmente la determinación del antígeno puede ser un método útil para efectuar el diagnóstico.

En un número de casos desconocidos la infección puede cursar de forma subclínica, aunque alguna forma de la enfermedad asociada a la seroconversión puede verse en un 90% de casos. Por otra parte, se han descrito pacientes seronegativos para los anticuerpos, clínicamente sanos, pero con viremia persistente para el HIV (49).

2.4.2.- GRUPO II. INFECCION ASINTOMATICA POR EL HIV.

El individuo infectado por el HIV puede estar completamente asintomático y con una exploración física normal. En la mayoría de estos individuos los anticuerpos anti-HIV son repetidamente positivos; en algunos el antígeno es positivo y en otros la infección sólo se detecta mediante cultivo vírico, desconociéndose la evolución que pueden seguir estos enfermos. En los controles analíticos a veces se detecta linfopenia, trombopenia y disminución de los T₄ con inversión del índice T₄/T₈.

2.4.3.- GRUPO III. SINDROME LINFADENOPATICO GENERALIZADO PERSISTENTE.

Este síndrome se caracteriza por la presencia de ganglios linfáticos agrandados de tamaño igual o mayor a 1 cm. de diámetro en dos o más territorios extrainguinales, observados durante más de tres meses en ausencia de otra enfermedad o condición que la infección por el virus. Es uno de los síndromes de presentación más frecuente en la infección crónica por el HIV. El paciente puede tener un cuadro poliadenopático encontrándose por lo demás asintomático, en otros casos puede tener una evolución rápidamente progresiva, con aparición de signos y síntomas asociados con la infección o incluso de procesos indicativos de SIDA constituido, hacia el que se supone que hay una tasa de progresión anual del 10% (49).

Se han establecido cuatro tipos de patrones de alteración ganglionar en la infección HIV (49): 1º) Hiperplasia folicular (HF), 2º) Fragmentación folicular (FF), 3º) Atrofia folicular (AF) y 4º) Deplección linfocítica (DL) y se ha encontrado una correlación entre los patrones histológicos y el estado clínico del paciente. Así la (HF) corresponde a una respuesta de estimulación antigénica, la (FF) al período de linfadenopatía generalizada (LAP) mientras que los últimos patrones (AF) y (DL) en los que la reacción folicular está

sobrepasada por la replicación vírica, se asocian clínicamente con el desarrollo inminente del SIDA o este mismo.

2.4.4.- GRUPO IV. OTRAS ENFERMEDADES.

SUBGRUPO A: El paciente presenta uno o más de los siguientes síntomas: fiebre que persiste durante más de un mes, pérdida de peso de más del 10% del peso del enfermo y diarrea que persiste durante más de un mes. Todo ello en ausencia de una enfermedad que lo justifique aparte de la infección HIV.

SUBGRUPO B. ENFERMEDAD NEUROLOGICA: Se considera cuando coinciden uno o más de los siguientes trastornos: demencia, mielopatía o neuropatía periférica en ausencia de cualquier enfermedad aparte de la infección HIV.

SUBGRUPO C. ENFERMEDADES INFECCIOSAS SECUNDARIAS: Se definen así a aquellas enfermedades infecciosas asociadas a la infección producida por el HIV y producidas por los gérmenes descritos en el subgrupo C₁ y C₂ de la (CDC).

SUBGRUPO D. TUMORES SECUNDARIOS: Lo comprenden uno o más tumores asociados a la infección por el HIV y que aparecen en la lista de las enfermedades indicativas del SIDA: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, sarcoma inmunoblástico o linfoma cerebral primario.

SUBGRUPO E. OTROS PROCESOS: Son enfermedades o trastornos

clínicos, no clasificables en los supuestos anteriores y que pueden ser atribuibles a la infección por el HIV, tales como la neumonitis intersticial linfoide crónica y los síntomas constitucionales, las enfermedades infecciosas secundarias y los tumores que no han sido anteriormente referidos.

2.4.5.- COMPLEJO RELACIONADO CON EL SIDA.

Aunque este es un concepto terminológico ya en desuso, conviene recordarlo toda vez que ha sido muy empleado en los primeros años de la investigación del SIDA y por tanto está reflejado en la mayoría de las citas bibliográficas. Se trata de una constelación de signos y síntomas propios de estadios tardíos de la infección HIV (49), encontrándose el enfermo con un cuadro poliadenopático y con fiebre, afectación del estado general, astenia, sudoración nocturna, diarrea, cuadros neurológicos y síndrome anémico, púrpura trombocitopénica, leucopenia y linfopenia con disminución de los linfocitos T₄ y anergia cutánea, sin que esté presente ninguna infección o tumor que defina al SIDA.

2.4.6.- CUADRO CLINICO DEL SIDA.

Las manifestaciones clínicas del SIDA son múltiples y de naturaleza muy variada. No existe ningún órgano o sistema que

no pueda ser afectado por la enfermedad. En ocasiones los síntomas y signos derivan de la acción directa del HIV, pero en la mayoría de los casos obedecen a la existencia de infecciones o tumores oportunistas. En esta situación la clínica será la de estos procesos, pero matizada por la inmunodepresión, y habitualmente existen manifestaciones en varios niveles atribuibles a su vez a varios agentes etiológicos.

El curso clínico suele estar constituido por una secuencia de diversas infecciones (116) hasta que una de ellas o una neoplasia provoca el fallecimiento del enfermo. Ciertamente continúa siendo una enfermedad cuya mortalidad se aproxima al 100% a corto o medio plazo.

A medida que se ha ido conociendo la enfermedad se ha ido modificando la lista de los procesos requeridos para el diagnóstico, ya no se exige la pertenencia a los colectivos clásicos de riesgo, puesto que está demostrada la aparición del SIDA fuera de los mismos y cada vez se introduce un mayor número de manifestaciones sistémicas o de órganos atribuibles al HIV.

CRITERIOS MODIFICADOS DE LA CDC PARA EL DIAGNOSTICO DEL SIDA.

A) SIN EVIDENCIA DE LABORATORIO DE INFECCION POR HIV.

Una vez realizadas las primeras pruebas de laboratorio pueden aportar resultados concluyentes por tener una prueba



de screening para anti-HIV positiva con test de confirmación negativo, sin Ag-HIV positivo, o una muestra de un niño menor de 15 meses hijo de madre infectada, reactivo para el anticuerpo y con Ag-P₂₄ negativo, si el paciente no tiene alguna causa de inmunodeficiencia que descalifique al SIDA como pueden ser (49):

19) Tratamiento con altas dosis de corticoides, inmunosupresores, o citotóxicos hasta un período inferior o igual a 3 meses antes del comienzo de la enfermedad supuestamente indicadora.

20) Cualquiera de las siguientes enfermedades diagnosticadas en un período inferior a tres meses tras el diagnóstico de la enfermedad indicadora: E. de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (distinto del linfoma cerebral primario), leucemia linfocítica, mieloma múltiple, linfadenopatía angioinmunoblástica u otro síndrome linfoproliferativo.

30) Un síndrome de inmunodeficiencia congénita o genética o cuadro de inmunodeficiencia adquirida atípica de infección HIV tal como agammaglobulinemia.

Descartadas estas causas, las enfermedades indicadoras de SIDA una vez diagnosticadas de forma definitiva son:

10) Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.

20) Criptococosis extrapulmonar.

30) Criptosporidiosis con diarrea de más de un mes de evolución.

49) Infección por citomegalovirus en órganos distintos del hígado, bazo y ganglios linfáticos en personas mayores de un mes.

59) Infección por virus herpes simple que cause una úlcera mucocutánea que persista más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis de diversa duración.

69) Sarcoma de Kaposi en pacientes de menos de 60 años.

79) Linfoma cerebral primario en pacientes de menos de 60 años.

89) Neumonía intersticial linfoide y/o hiperplasia pulmonar linfoide en niños menores de 13 años.

99) Infección diseminada por complejo Mycobacterium avium o Mycobacterium Kansasi (en localizaciones distintas a piel, pulmones o ganglios linfáticos).

109) Neumonía por Pneumocystis carinii.

119) Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

129) Toxoplasmosis cerebral que afecta a pacientes de más de un mes de edad.

B) CON EVIDENCIA DE LABORATORIO DE INFECCION POR HIV.

Hay evidencia de laboratorio de infección HIV, cuando la muestra sérica es repetidamente positiva para el anti-HIV, por técnicas de screening y con una técnica confirmatoria positiva, o bien una muestra sérica repetidamente positiva para el anti-HIV coincidiendo con aumento sérico de las inmunoglobulinas, y al menos una de las siguientes anomalías

inmunológicas: linfopenia absoluta, linfopenia T₄, descenso del índice T₄/T₈, siempre que exista una técnica confirmatoria para anti-HIV.

Otra posibilidad es la demostración del Ag HIV por test de screening o por prueba de ácido nucleico en linfocitos de sangre periférica. Igualmente se considera evidencia de laboratorio un cultivo positivo para virus confirmado por detección de transcriptasa inversa y recientemente se ha descrito la reacción en cadena de las polimerasas.

Con esta situación serológica, independientemente de otras causas de inmunodeficiencia, cualquier enfermedad indicadora es diagnóstico de SIDA. A saber:

1º) Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes, cualquier combinación de al menos dos en un período de dos años, de los siguientes tipos: sepsis, neumonía, meningitis, infección osteoarticular, abscesos de órganos internos o cavidades corporales causados por Haemophilus, Streptococcus (incluyendo neumococos) u otras bacterias piógenas.

2º) Coccidioidomicosis diseminada que afecte a órganos distintos del pulmón, ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

3º) Encefalitis subaguda por HIV.

4º) Histoplasmosis diseminada que afecte a lugares distintos del pulmón, ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

5º) Isosporiasis con diarrea de más de un mes de evolución.

60) Sarcoma de Kaposi.

70) Linfoma cerebral primario.

80) Otros linfomas no Hodgkinianos de estirpe B con los siguientes tipos histológicos: linfoma de células pequeñas no hendidas, inmunoblástico, centroblástico, histiocítico difuso.

90) Enfermedades causadas por micobacterias distintas a M. Tuberculosis, que tengan carácter diseminado.

100) Enfermedad extrapulmonar por M. Tuberculosis, exista o no afectación pulmonar concomitante.

110) Bacteriemia recurrente por Salmonella no typhi.

120) Síndrome consuntivo por HIV.

C) Por último se señalan las enfermedades indicadoras diagnosticadas presuntivamente que son:

10) Candidiasis esofágica.

20) Retinitis por CMV con pérdida de visión.

30) Sarcoma de Kaposi.

40) Neumonía intersticial linfoide y/o hiperplasia pulmonar linfoide en niños menores de 13 años de edad.

50) Enfermedad diseminada por micobacterias afectando al menos un lugar distinto o además de pulmones, piel o ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

60) Neumonía por pneumocitis carinii.

70) Toxoplasmosis cerebral en pacientes con más de un mes de edad.

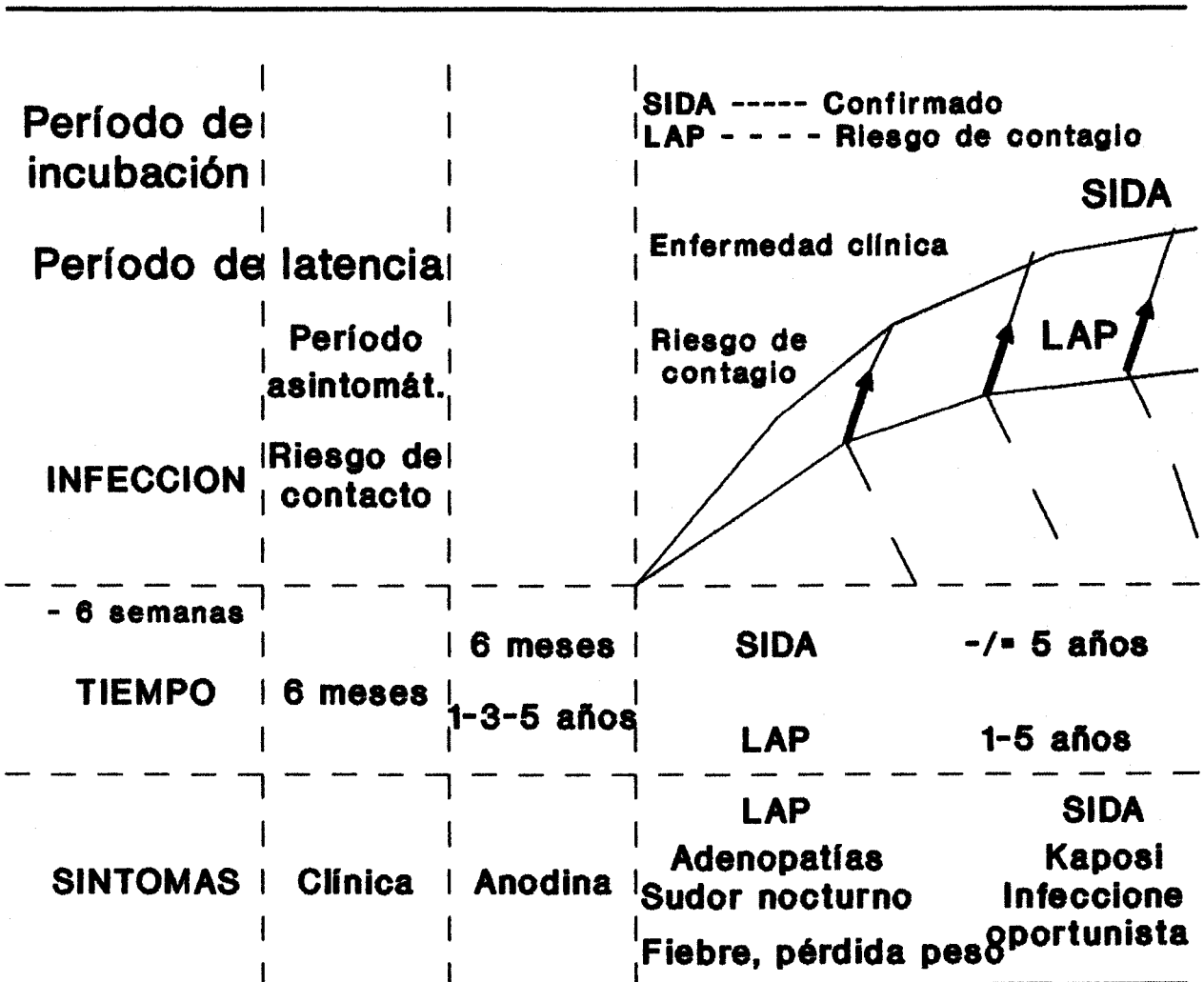
2.4.7.- DINAMICA Y FACTORES PRONOSTICOS DE PROGRESION.

Entre los pacientes que son infectados muchos permanecen asintomáticos durante años, algunos entre 10-20% sufren síntomas de infección aguda, algunos de éstos como otros que habían permanecido asintomáticos desarrollan un síndrome de linfadenopatía generalizada que a veces se asocia con sintomatología constitucional. A su vez un 5 a 10% de los pacientes con (LAP) pueden revertir al estado asintomático y ambos grupos asintomático y con linfadenopatía generalizada pueden progresar a SIDA.

Cualquier evaluación de la historia natural de la infección por el HIV está limitada por los relativamente cortos períodos de observación. Los estudios más amplios corresponden a cohortes de homosexuales y se ha visto de forma global que entre un 15-20% desarrollan SIDA dentro de los tres años de la infección. Después de los 5 años se estima que la progresión a SIDA puede alcanzar el 25 a 30% (tabla nº 1).

ESQUEMA EVOLUTIVO
DE LA INFECCION POR HIV

TABLA Nº 1



MEDULA OSEA NORMAL

2.5. MEDULA OSEA NORMAL.

2.5.1.- HEMATOPOYESIS NORMAL.

La hematopoyesis en el adulto se produce en la médula ósea roja de los huesos planos del esqueleto axial (cráneo, costillas, esternón, vertebras y pelvis) así como en las epífisis de los huesos largos (femures y húmeros). La capacidad hematopoyética de la médula en el adulto varía a lo largo de los años. Es un 75% del total de la celularidad medular al empezar la edad adulta y desciende progresivamente, de manera que en la vejez persiste únicamente un 25%. Por consiguiente la grasa ocupa en el adulto el 25% y en el anciano el 75% (55).

Las células se distribuyen en la médula ósea en dos compartimientos: a) Compartimiento de células madre o de división, y b) Compartimiento de maduración y diferenciación.

a) Compartimiento de células madre.-

Desde el punto de vista morfológico las células de este compartimiento no son visibles y sólo menos de un 1% pueden ser identificadas correspondiendo a linfocitos nulos. Funcionalmente su principal característica es la capacidad de dividirse respondiendo al efecto de estímulos e inhibiciones para generar a las células ópticamente reconocibles y que se localizan en el compartimiento de maduración o

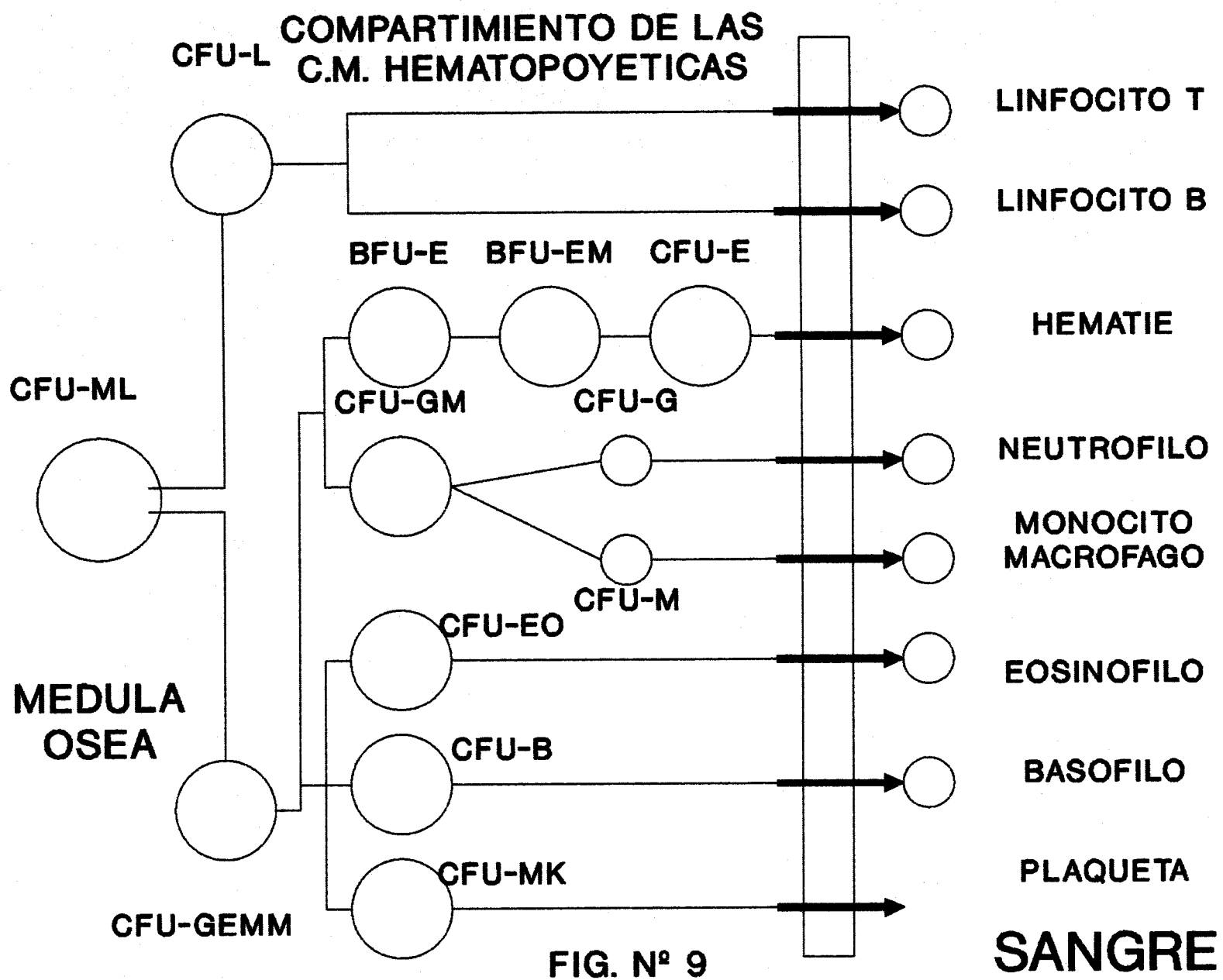


FIG. Nº 9

diferenciación.

Las células de este compartimiento sólo se pueden estudiar mediante cultivos in vitro. Terminológicamente se conocen como célula madre pluripotencial o (CFU-LM) unidad formadora de colonias linfo mieloide (fig. nº 5). A partir de la CFU-LM aparecen la célula germinal linfoide o (CFU-L) y la célula germinal mieloide (CFU-M); la primera dará origen a los linfocitos T y B, y la segunda es la formadora de colonias granulocíticas, eritroides, monocíticas y megacariocíticas. Esta es una célula pluripotente de la que derivan células madres unipotentes conocidas como células germinales comprometidas para una determinada línea celular y se les conoce como unidad formadora de colonias (CFU). En la serie eritroide existen tres tipos de células comprometidas: la más inmadura o (BFU-E) unidad formadora eritroide, la (BFU-E) madura y la (CFU-E) o unidad formadora de colonias eritroides.

A su vez la célula madre comprometida para la granulopoyesis y monocitos (CFU-GM) da origen a la (CFU-G), unidad formadora de colonias granulocíticas, y la (CFU-M), progenitora de monocitos y macrófagos. Simultáneamente de la (CFU-E) se formarán eosinófilos, de la (CFU-B) basófilos y de la (CFU-MK) megacariocitos y plaquetas.

b) Compartimiento de maduración y diferenciación.-

Partiendo de las células madre se producen las células

progenitoras morfológicamente visibles en la médula ósea: eritroides, granulocíticas, megacariocíticas y linfomonocíticas, que pasarán por diversos estadios madurativos desde proeritoblasto a hematíe, de mieloblasto a polinucleado, de monoblasto a monocito y de megacarioblasto a megacariocito plaquetógeno (Fig. nº 9).

2.5.2.- REGULACION DE LA HEMATOPOYESIS.

Todos los fenómenos de división y maduración de los elementos hematopoyéticos están regulados por factores estimulantes e inhibidores cuyos conocimientos los están proporcionando estudios actuales de cultivos in vitro e ingeniería genética.

2.5.3.- ERITROPOYESIS.

a) Factores estimulantes.-

Su principal factor estimulante es la eritropoyetina (187), glicoproteína de 23.000 a 30.000 daltons que es segregada bajo hipoxia en la médula renal en forma previa de factor eritropoyético. La eritropoyetina (EPO) estimula a los precursores (BFU-E), (CFU-E) y a los eritroblastos fomentando su diferenciación y multiplicación. Igualmente existe otra sustancia estimulante, la actividad promotora de Burts (BPA),

que procede de la interacción de monocitos y linfocitos T actuando sobre las (BFU-E) y por último las prostaglandinas (PGE_1 y PGE_2) que ejercen su acción sobre las (CFU-E y BFU-E).

b) Factores inhibidores.-

Son sustancias extraídas de los granulocitos, linfocitos y monocitos, que desempeñan una función inhibidora.

2.5.4.- GRANULOPYESIS.

a) Factores estimulantes.-

Se han identificado varios factores estimulantes (CSF) específicos para granulocitos, neutrófilos, eosinófilos y monocitos. Los (CFS) actúan sobre la célula madre uniéndose a receptores de la membrana desde donde envían un mensaje para producir la síntesis de proteínas que regulan la proliferación y maduración.

b) Factores supresores.-

Se han demostrado contra los granulocitos, monocitos y linfocitos. Los granulocitos se inhiben mediante la lactoferritina (184) de sus gránulos secundarios capaz de frenar la secreción por parte de los macrófagos de un factor estimulante sobre las (CFU-M). Los monocitos efectúan un control por las prostaglandinas y finalmente se ha visto también una acción inhibitoria sobre

la (CFU-GM) producida por los linfocitos T y las natural killer (NK).

2.5.5.- TROMBOPOYESIS.

Junto a la trombopoyetina de origen renal se ha aislado en la orina un factor denominado (CFS-MK) factor estimulante de megacariocitos y plaquetas, que estimula el crecimiento de las (CFU-MK).

2.6. EXPLORACION DE LA HEMATOPOYESIS.

Para la actividad clínica diaria el estudio de la médula ósea tiene una importancia de primer orden en el diagnóstico de un gran número de enfermedades hematológicas y en la exploración de las alteraciones que provocan otras enfermedades extrahematológicas.

La información citológica es imprescindible en las leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos o trombopenias. En otro tipo de patología como las aplasias, mielofibrosis, linfomas o metástasis, el diagnóstico reside fundamentalmente en la información que proporciona la histopatología medular.

Así pues, disponemos de dos procedimientos fundamentales para explorar la médula ósea (93): el aspirado medular y la biopsia ósea y otros complementarios y de uso más excepcional cuales son la gammagrafía y el cultivo in vitro de

progenitores.

2.6.1.- ASPIRADO MEDULAR.

Es un procedimiento sencillo para el estudio de las alteraciones observadas en la sangre periférica, cuando se sospecha que su origen es medular.

Su análisis comprende la descripción morfológica de los elementos celulares y la cuantificación de los mismos. Se realiza sobre un recuento de trescientas células considerándose normal una relación mielo-eritroide de 3/1 con una proporción de linfocitos normal en el adulto del 17 p. 100, de células plasmáticas y monocitos el 2 y 5 p. 100, respectivamente, y 3 p. 100 de eosinófilos como valor medio. Consideramos alteradas las células reticulares cuando están aumentadas por encima del 1 p. 100 y presentan actividad hemofágica.

2.6.2. BIOPSIA MEDULAR.

Esta exploración nos permite conocer la estructura histológica del órgano hematopoyético. Es un complemento de la información citológica pero valorando los aspectos estructurales (55) . Una vez procesada la biopsia ósea se puede interpretar la distribución de la grasa, del tejido

celular y la fibrosis previa tinción con hematoxilina-eosina, plata y tricrómico. La hematoxilina nos muestra el aspecto celular que en condiciones normales es heterogéneo, con representación de las líneas eritroide, granulocítica y linfoide de forma predominante, y aislados elementos macrofágicos, reticulares o plasmocíticos. Las restantes tinciones (plata y tricrónico) son para valorar el grado de fibrosis.

2.6.3. GAMMAGRAFIA MEDULAR.

Con esta técnica obtenemos imágenes de la médula ósea utilizando trazadores radioactivos. En la práctica su utilidad se limita al estudio de la serie eritropoyética con Fe^{59} o con In^{111} .

2.6.4. CULTIVOS IN VITRO DE PROGENITORES.

Por su aplicación se ha conseguido un mayor conocimiento de las células hemopoyéticas no reconocibles por procedimientos microscópicos. En esencia consiste en una primera fase de separación celular de una muestra de sangre y una posterior suspensión de las células separadas en un medio de cultivo que puede ser Agar (185), metil celulosa, plasma coagulador o colágeno. A este medio se le añaden factores estimulantes o

nutritivos distintos según la línea que se investigue que crecerá formando colonias.

2.7.- ESTADO ACTUAL DE LAS ALTERACIONES MEDULARES EN EL A.D.V.P.

Desde que en el año 1983 Spivak publica un caso de pancitopenia asociada a infección por el HIV, han aparecido muchas publicaciones en las que se describen una constelación de alteraciones medulares que incluyen modificaciones de la celularidad desde la hiperplasia (Chitra) a la hipoplasia (Treacy), mielodisplasias (Schneider), plasmocitosis y eosinofilias (Geller, Spivak y Laurence) e infiltraciones nodulares (Osborne) entre otros. También se ha visto que la biopsia medular puede presentar fibrosis reticulínica (Zon y Groopman) y otras alteraciones más infrecuentes como granulomas (Bhargava y Zon), plasmocitomas, necrosis e infiltraciones linfomatosas fundamentalmente de tipo no Hodgkin y excepcionalmente Hodgkin (Schmid). Curiosamente la mayoría de estos trabajos están hechos sobre pacientes homosexuales con SIDA, entre los que se intercalan algunos resultados de grupos poco significativos con complejo relacionado (Laurence y Osborne) y de Linfadenopatía persistente generalizada (Perkocha, Treacy y Spencer).

2.7.1.- ALTERACIONES EN EL A.D.V.P. NO INFECTADO POR EL HIV.

Prácticamente no existen datos referentes a la situación en que se encuentra la médula ósea en este estadio, sin duda debido a que únicamente se ha establecido su indicación en aisladas citopenias, generalmente trombopenias, de pacientes en los que se desconocía con anterioridad su condición de A.D.V.P. o homosexuales y que presentaban las anormalidades en el recuento periférico atribuidas a procesos tóxicos o infecciosos, con resultados medulares irrelevantes (Scadden). Probablemente a la pobre casuística también contribuye la particular idiosincracia de estos enfermos, junto al relativo buen estado general, que les hace rechazar determinadas exploraciones por otra parte justificadas cuando existe un proceso febril, dado el alto rendimiento que aportan los cultivos de la médula ósea (Spivak y Pasternak).

2.7.2.- ALTERACIONES EN LA LINFADENOPATIA GENERALIZADA.

Se dispone de muy poca información acerca de las alteraciones de la médula ósea en este periodo, limitándose a pocos casos en los que circunstancialmente se ha hecho aspirado y biopsia, para valorar una anemia de origen desconocido o una trombopenia de causa no explicada.

Perkocha al hacer un estudio de revisión bibliográfica sobre

la hematopatología del SIDA, encuentra que en las publicaciones no se discrimina entre las alteraciones medulares de pacientes con SIDA, (CR) o (LP) y como quiera que la indicación más común para el examen medular en infectados HIV, es la evaluación de una citopenia o la extracción de médula para cultivo cuando hay fiebre o síntomas constitucionales, hace que consecuentemente la mayoría de las muestras revisadas correspondan a infectados con manifestaciones severas, intercalándose algún paciente en periodo de (LAP). En esta situación está Costello que refiere entre otros más avanzados dos casos con (LAP), en uno de ellos ve hiperplasia eritroide y acúmulo de hierro en el sistema reticuloendotelial de la médula ósea, e hipercelularidad global en la biopsia y en el segundo al que sólo realiza aspirado, es normal. Delacrotaz en un grupo de dieciocho pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, de los que diecisiete se encuentran en estadio III y IV de la CDC, incluye uno en periodo de (LAP) con celularidad medular aumentada, hiperplasia de megacariocitos y diseritropoyesis. Pero lo que más se ha investigado son las modificaciones de la médula coincidiendo con trombocitopenia. Zon las revisa en el (LAP) observando más frecuentemente un aumento de megacariocitos sin cambios en otras líneas celulares.

Como resultado de su estudio Perkocha hace varias

consideraciones que asumimos:

19) Por efecto de la infección HIV a la que pueden asociarse otras infecciones o enfermedades, se producen cambios en la sangre periférica y en la médula que tienden a ser paralelos al progreso de la enfermedad.

20) A pesar de la constelación de hallazgos en médula de pacientes con SIDA, no se han descrito las características de los distintos períodos.

30) Estas modificaciones hematológicas deben ser diferentes según la fase de la infección HIV.

2.7.3.- ALTERACIONES EN SIDA.

Una serie de imágenes patológicas se han ido apreciando con resultados coincidentes en algunos grupos y dispares en otros al estudiar la médula del SIDA. Así Costello recopila en 1984 los datos observados sobre 55 biopsias practicadas a 49 enfermos con SIDA y homosexuales en las que encuentra alteraciones globales de la médula en un 80 p. 100, siendo lo más frecuente la presencia de plasmocitosis y agregados linfocitarios atípicos. En menor cuantía aprecian megaloblastosis, diseritropoyesis, necrosis medular y fagocitosis. En el mismo año Spivak hace un estudio similar sobre 12 pacientes con SIDA, de los que once son homosexuales, uno A.D.V.P. y otro de etiología desconocida y

describe unas alteraciones muy superponibles a las de Costello pero además observa un alto porcentaje de eosinofiliias y monocitosis en el aspirado y cita 10 casos en que la biopsia refleja fibrosis reticulínica y cuatro con necrosis. También en 1984 Osborne publica un trabajo de 32 homosexuales 16 con (CRS) y 16 con SIDA, en los que se detiene a comparar las alteraciones medulares con las de los ganglios linfáticos para establecer puntos de correlación entre ambos. En un 38 p. 100 observó una infiltración no paratrabecular de linfocitos y en un 22 p. 100 plasmocitosis.

Geller en 1985 vuelve a revisar las modificaciones medulares en 30 homosexuales con SIDA y propone unos criterios que él denomina de "Patrón SIDA" y que se concretan en:

- 1º) MEDULA OSEA HIPERCELULAR.
- 2º) INCREMENTO DE GRANULOCITOS INMADUROS, MEGACARIOCITOS Y EOSINOFILOS.
- 3º) NUMERO REDUCIDO DE SEGMENTADOS.
- 4º) NODULOS LINFOIDEOS DISPERSOS.

En el año 1986 Chitra considerando que las alteraciones histológicas de la médula ósea en homosexuales con SIDA, ya estaban descritas por Geller y Costello hace un estudio sobre 35 casos de SIDA y (CR) entre los que agrupa: 22 A.D.V.P., 4 homosexuales, 2 A.D.V.P. y homosexuales simultáneamente y 7

de patogenia ignorada en los que se encuentra con tres imágenes fundamentales: HIPERCELULARIDAD, PLASMOCITOSIS E INCREMENTO DE FIBRAS RETICULINEAS. Esto le permite comparar sus resultados con los que habían descrito antes Spivak, Geller y Osborne y ve que en su estudio se confirman varios aspectos entre los descritos por aquellos autores, pero en su grupo hay menor incidencia de fibrosis reticulínea, linfocitosis, linfohistiocitosis, megaloblastosis, hemofagocitosis y menos casos de necrosis y de alteraciones madurativas, admitiendo como hipótesis que puede ser debido a factores geográficos, de riesgo y epidemiológicos.

Los criterios de "Patrón SIDA" que habían sido defendidos por Geller no obtienen un refrendo general y Tracy y Costello posteriormente ya en 1987, publican un trabajo mediante el que contemplan los resultados de la biopsia ósea de 20 homosexuales distribuidos en un grupo de 14 con SIDA, 3 con (CR), 2 con (LP) y uno con trombopenia. Las alteraciones de mayor relevancia que describen en sus grupos son diseritropoyesis, megaloblastosis e hipoplasia de la serie roja. Ante ellas estos autores esbozan cuatro posibles hipótesis etiopatogénicas: a) Infecciones oportunistas, b) Afectación por tratamientos con drogas, c) Mecanismos inmunológicos, d) Agresión directa del virus sobre la médula.

Para averiguar la influencia que puedan tener los episodios infecciosos intercurrentes, aparece un artículo de Zon en

1987, en el que hace un estudio sobre 34 aspirados y biopsias de pacientes homosexuales con infección HIV de los que 23 tienen SIDA, 10 CR, 1 infección asintomática seropositiva. En conjunto las modificaciones medulares que observa son un compendio de las anteriormente mencionadas y este mismo autor en 1988 hace una recopilación de los resultados publicados por los autores más significativos y plantea la necesidad de que se estudien grupos uniformes en cuanto a la etiología y el período clínico, que permitan obtener conclusiones superponibles en los diferentes grupos de riesgo.

En resumen si nos atenemos a los datos publicados por los principales autores de la materia, vemos que con respecto al grupo de riesgo de homosexuales se han estudiado un total de 170 médulas y biopsias óseas, entre ellas 154 tienen SIDA, 13 (CR), 2 (LPG) y uno infección aguda no seroconvertida, mientras que en lo referente a ADVP hemos recogido 22 pacientes todos ellos SIDA y (CR).

Si se analizan los resultados expuestos en la tabla nº 2 vemos que el aspecto de la biopsia es hipercelular por encima del 50 p. 100 de los casos de Geller, Schneider, Shenoy y Zon. No describen este aspecto tres autores y lo es menos del 50 p. 100 de los casos de Spivak, Costello y Treacy. En cuanto a la hipocelularidad Spivak la describe en el 25 p. 100 de sus casos, Osborne en el 22 p. 100, Costello en el 17 p. 100, Schneider en el 0 p. 100, Shenoy en el 14 p. 100,

Treacy en el 40 p. 100 y Zon en el 6 p. 100.

La displasia eritroide está presente en el 100 p. 100 de los enfermos de Schneider y es inferior al 50 p. 100 para Zon y Treacy. La displasia mieloide se da igualmente en el 100 p. 100 de los enfermos de Schneider y lo es inferior al 50 p. 100 para Zon. Hay plasmocitosis superior al 50 p. 100 en la mayoría de los autores: Spivak, Abrahams, Schneider, Costello, Shenoy y Zon. Los megacariocitos los ven aumentados en más del 50 p. 100 Geller, Schneider, Shenoy y Zon, mientras que la eosinofilia es superior al 50 p. 100 para Spivak y Geller siendo irrelevante para el resto de los autores. En cuanto a las fibras de reticulina Spivak las describe aumentadas en el 91 p. 100 de sus casos y Abrahams, Geller, Costello y Shenoy la observaron en más del 50 p. 100. Hay histiocitosis por encima del 50 p. 100 solamente para Spivak y en lo referente a granulomas se observa en proporción baja siendo superior al 10 p. 100 para Costello 15 p. 100 y Shenoy 11 p. 100. Frente a estos resultados todos ellos en homosexuales, Geller y Costello estudian 22 ADVP y SIDA para describir: Hiper celularidad, plasmocitosis, aumento de fibras reticulínicas, y menos cambios dishemopoyéticos y fagocitosis que los apreciados en homosexuales.

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS EN BIOPSIA OSEA DE PACIENTES

INFECTADOS HIV

AUTOR	SPIVAK	FRANCO	ABRAHAMS	OSBORNE	GELLER
Año	1984	1984	1984	1984	1985
Hipercelular	42%	--	--	--	53%
Normocelular	33%	--	100%	--	--
Hipocelular	23%	--	--	22%	--
Displasia roja	--	--	--	--	--
Mielodisplasia	--	--	--	--	--
Plasmocitosis	100%	42%	83%	31%	--
Aumento de megacario	--	--	--	--	58%
Nodulos linfoides	33%	42%	33%	38%	--
Eosinofilia	50%	--	20%	--	72%
Aumento de reticulina	91%	--	80%	--	78%
Histiocitosis	58%	--	17%	--	--
Granulomas	0%	--	--	6%	--

TABLA Nº 2

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS EN BIOPSIA OSEA DE PACIENTES

INFECTADOS HIV

AUTOR	COSTELLO	SCHNEIDER	SHENY	TREACY	ZON
Año	1985	1985	1985	1987	1987
Hipercelular	15%	88%	86%	20%	59%
Normocelular	67%	13%	0%	40%	35%
Hipo celular	17%	0%	14%	40%	6%
Displasia roja	--	100%	--	47%	50%
Mielodisplasia	--	100%	--	--	29%
Plasmocitosis	83%	88%	63%	--	53%
Aumento de megacario	37%	88%	51%	--	50%
Nódulos linfoides	10%	50%	37%	--	21%
Eosinofilia	--	--	9%	--	9%
Aumento de reticulina	52%	38%	50%	0%	21%
Histiocitosis	--	--	--	24%	9%
Granulomas	12%	0%	3%	--	6%

TABLA Nº 2 (CONTINUACION)

CAPITULO III

HIPOTESIS Y OBJETIVOS. PLAN DE TRABAJO

3.1. HIPOTESIS Y OBJETIVOS. PLAN DE TRABAJO.

3.1.1.- HIPOTESIS.

Numerosas noxas pueden afectar_y lesionar a la médula ósea de los adictos a drogas por vía intravenosa: el HIV, infecciones oportunistas, contaminantes o desnutrición.

3.1.2.- OBJETIVOS.

- 1) Pretendemos estudiar las alteraciones medulares citológicas y las estructurales de la biopsia ósea en los ADVP infectados o no por el HIV, y:
- 2) Comprobar si existen diferencias significativas medulares entre los ADVP infectados o no por el HIV, a la vez que
- 3) Describir las posibles alteraciones citohistológicas en tres períodos distintos de la drogadicción.

3.1.3.- PLAN DE TRABAJO.

Hacemos inicialmente una revisión y puesta al día del tema que nos ocupa y realizamos un estudio previo en nuestra área que nos permita conocer las características epidemiológicas de la población drogadicta que atendemos. Confeccionamos posteriormente un protocolo de estudio para averiguar los comportamientos clínicos y serológicos de nuestros enfermos y elegimos sesenta distribuidos en tres grandes grupos: veinte sin contacto con el virus, veinte infectados en fase de linfadenopatía y veinte enfermos con SIDA. A todos ellos se les hace aspirado y biopsia de médula ósea.

Finalmente los grupos se analizan intra y entre con el fin de valorar la hipótesis enunciada y sacar las conclusiones procedentes tras discutir los resultados en referencia bibliográfica.

CAPITULO IV
PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

4.1. ESTUDIO PRELIMINAR. DATOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA POBLACION ADVP EN EL AREA SUR DE SEVILLA.

A partir del mes de septiembre de 1987 hasta diciembre de 1988, realizamos un estudio prospectivo de recogida de datos con el fin de conocer las características de los pacientes ADVP de nuestra área sanitaria y su distribución geográfica. Utilizamos los datos del impreso que acompaña a la solicitud de muestras recibidas en nuestro laboratorio para la determinación de anti-HIV, que especialmente diseñado para este trabajo reflejaba las iniciales del enfermo, procedencia, fecha y nombre del facultativo.

El Area Sur de Sevilla comprende una población total de 329.152 habitantes, distribuidos en tres grandes distritos sanitarios: el de Alcalá-Dos Hermanas con 121.261 habitantes, el distrito de Utrera con 144.421 habitantes y el de Morón de la Frontera con 93.470 habitantes. En cada uno de estos Distritos hay varios puntos de extracción analítica periférica coincidiendo con ambulatorios o centro de salud. Así en el distrito de Alcalá-Dos Hermanas están localizados en Bellavista, El Tomillar, El Viso y Mairena del Alcor. En el distrito de Utrera: en Los Palacios, Las Cabezas, Lebrija y El Cuervo. En el distrito de Morón en Marchena, Paradas, El Arahal, Puebla de Cazalla y Pruna, además de las cabeceras de Distrito.

En este período de tiempo hemos realizado 844 determinaciones de anti HIV a ADVP, obteniéndose 272 casos con anti HIV lo que significa un 32'3 p. 100 de seroconvertidos. Igualmente y para conocer la incidencia del antígeno P₂₄ en esta misma población y poner a punto la técnica, elegimos al azar 168 sueros congelados a menos 80°C, con los siguientes resultados: A) 61 pacientes no presentan seropositividad para el Ag P₂₄ ni para el anti-HIV. B) 17 pacientes son Ag P₂₄ positivos y anti-HIV negativos. C) 64 pacientes presentan anti-HIV sin positividad al antígeno. D) 26 pacientes son a la vez positivos para el antígeno y el anticuerpo. Sobre 76 sueros de estas muestras realizamos la determinación del anti-HIV II obteniéndose positividad en 37 casos (48'6 p. 100) y comprobamos que en 27 casos positivos para el anti-HIV II (73 p. 100) existía también seropositividad para el anti-HIV I, interpretándose estos resultados como reacciones cruzadas anti-HIV I y II, por lo que no hemos dado valor a esta determinación.

Los datos demográficos y serológicos nos permitieron diseñar la distribución de los ADVP en las diferentes poblaciones del Area Sanitaria y con ellos elaboramos las tablas nº 3, 4 y 5 donde se aprecia que Los Palacios, Alcalá de Guadaíra y Dos Hermanas tienen el mayor número de drogadictos: 205, 124 y 123 e igualmente el mayor número de seroconvertidos 43'4 p. 100, 35'5 p. 100 y 28'2 p. 100,

siguiéndoles en importancia Las Cabezas, Lebrija y Morón con 69, 65 y 62 y una tasa de anticuerpos del 36'2 p. 100, 15'3 p. 100 y 33'8 p. 100 respectivamente.

En un intento de racionalizar las causas de esta distribución, comprobamos que las localidades en las que existe mayor índice de drogadicción, coinciden con aquellas que están ubicadas en la proximidad de las principales carreteras: Los Palacios-Dos Hermanas (Nacional Sevilla-Cádiz) o Utrera-Morón (Nacional Málaga-Sevilla) tabla nº 6 y cuando unificamos las poblaciones por distritos sanitarios también apreciamos como en los sectores de más alta densidad de habitantes, Sevilla-Sur, Los Palacios, Alcalá de Guadaira o Morón, tabla nº 7, se definen como otro posible componente a favor del desarrollo del problema.

A la vez que establecemos estas referencias nos ponemos en contacto con los médicos de Salud y planteamos nuestro protocolo de trabajo.

DISTRIBUCION DE LOS ADVP - ANTI HIV Y PORCENTAJE

POBLACION	Nº ADVP	Nº ANTI-HIV	PORCENTAJE
ALCALA DE GUADAIRA	124	44	35' 5%
DOS HERMANAS	123	36	29' 2%
LEBRIJA	65	10	15' 3%
LAS CABEZAS	69	25	36' 2%
LOS PALACIOS	205	89	43' 4%
MORON	62	21	33' 8%
EL VISO	12	2	16' 6%
MARCHENA	20	1	5%
BELLAVISTA	59	12	20' 3%
P. CAZALLA	4	1	25%
PRUNA	1	0	
ARAHAL	11	0	
UTRERA	28	6	21' 4%
MAIRENA	11	2	18' 1%
EL TOMILLAR	50	23	46%

TOTAL ADVP.- 844

TOTAL ANTI-HIV.- 272 = 32' 22%



TABLA Nº 3

TABLA N° 4 DISTRIBUCION POR POBLACIONES DE LOS ADVP

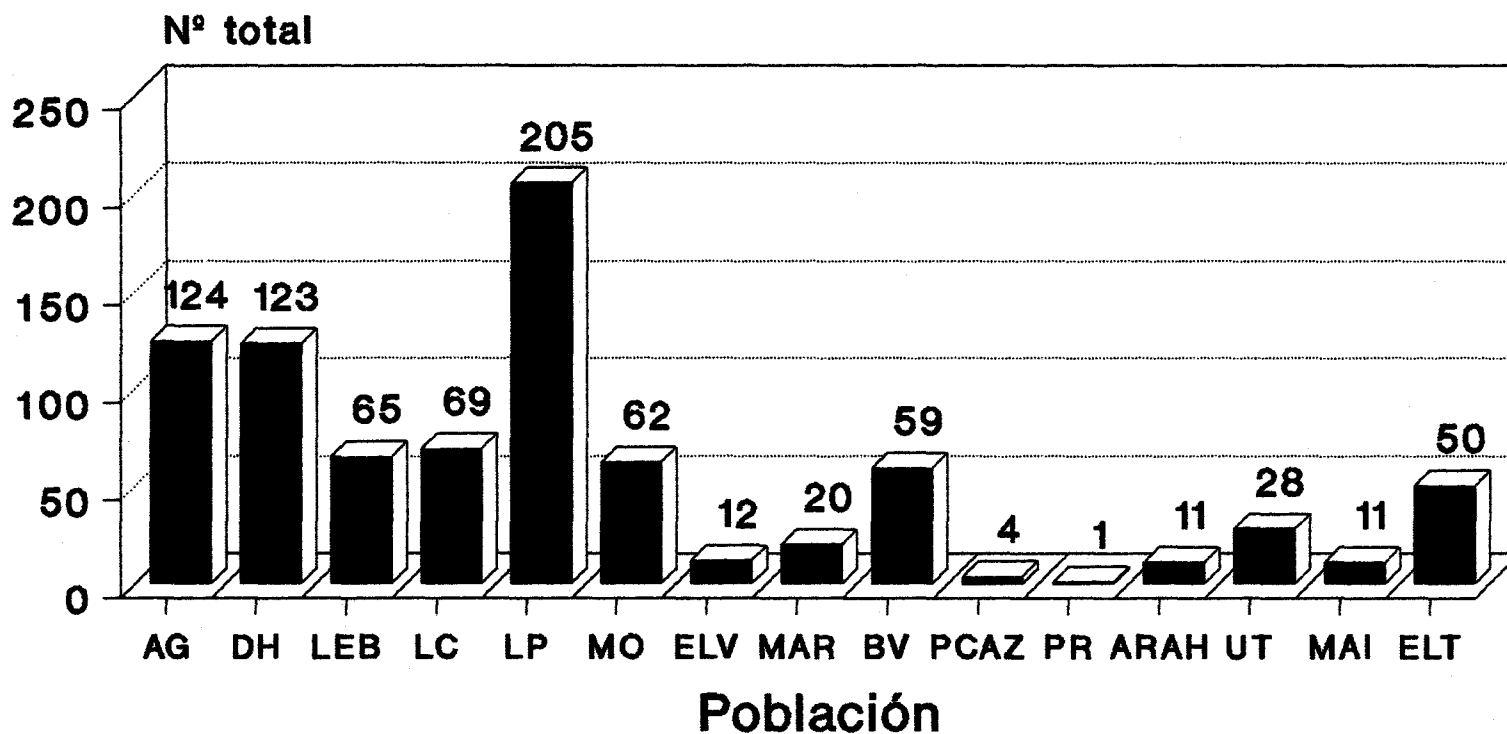
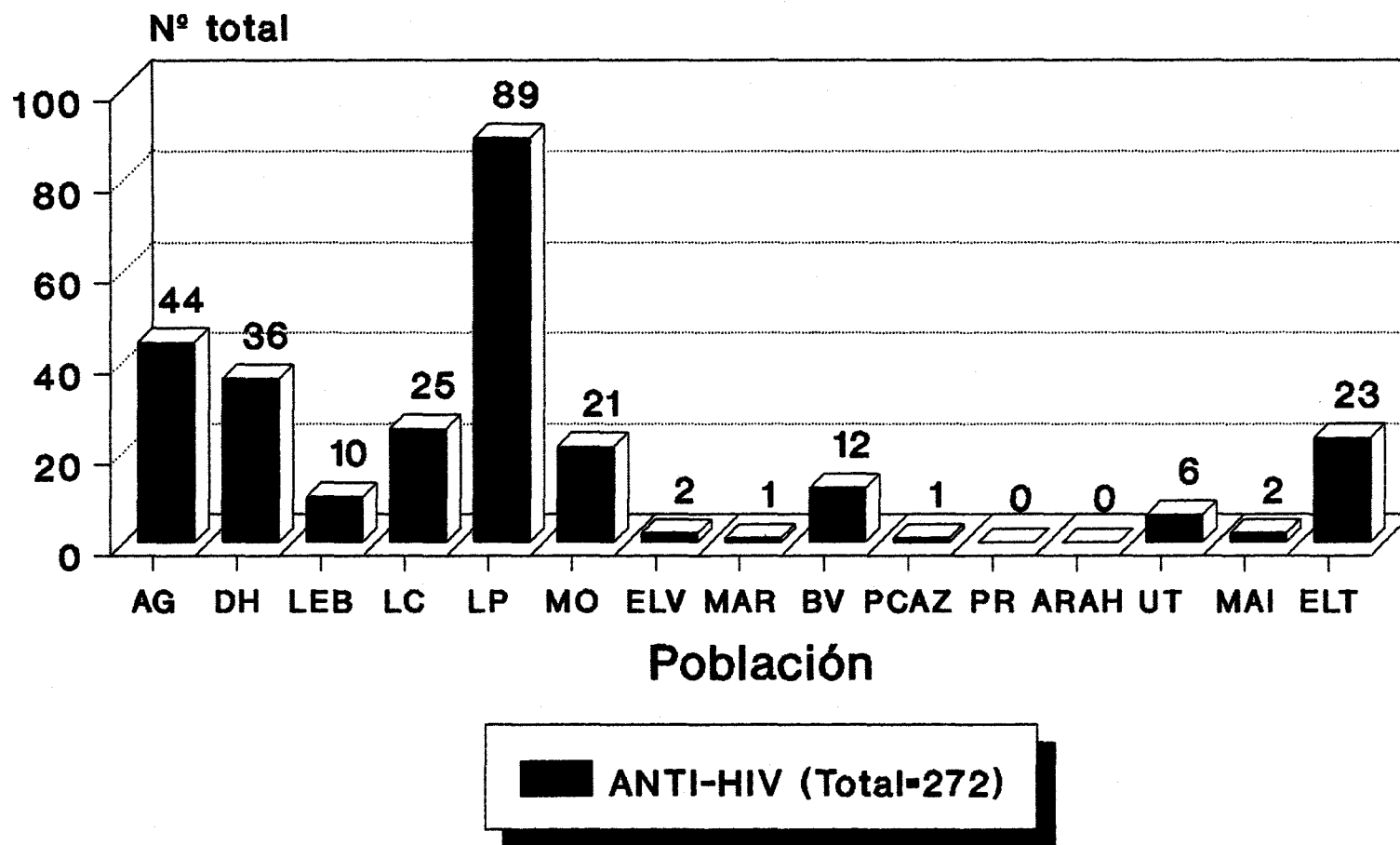
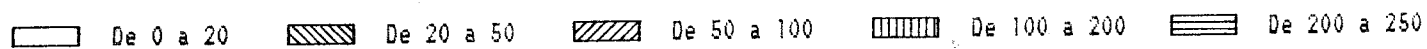
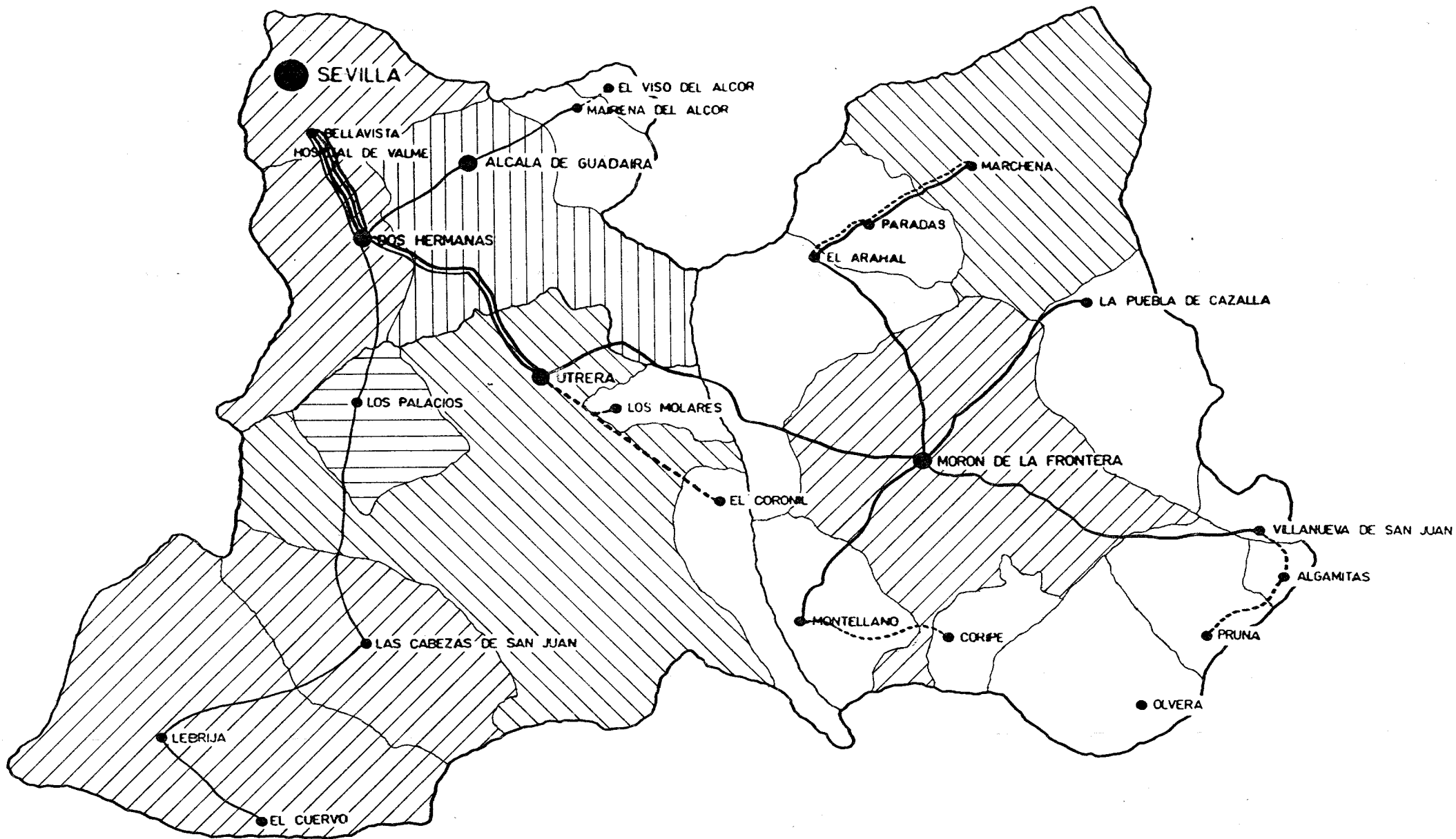


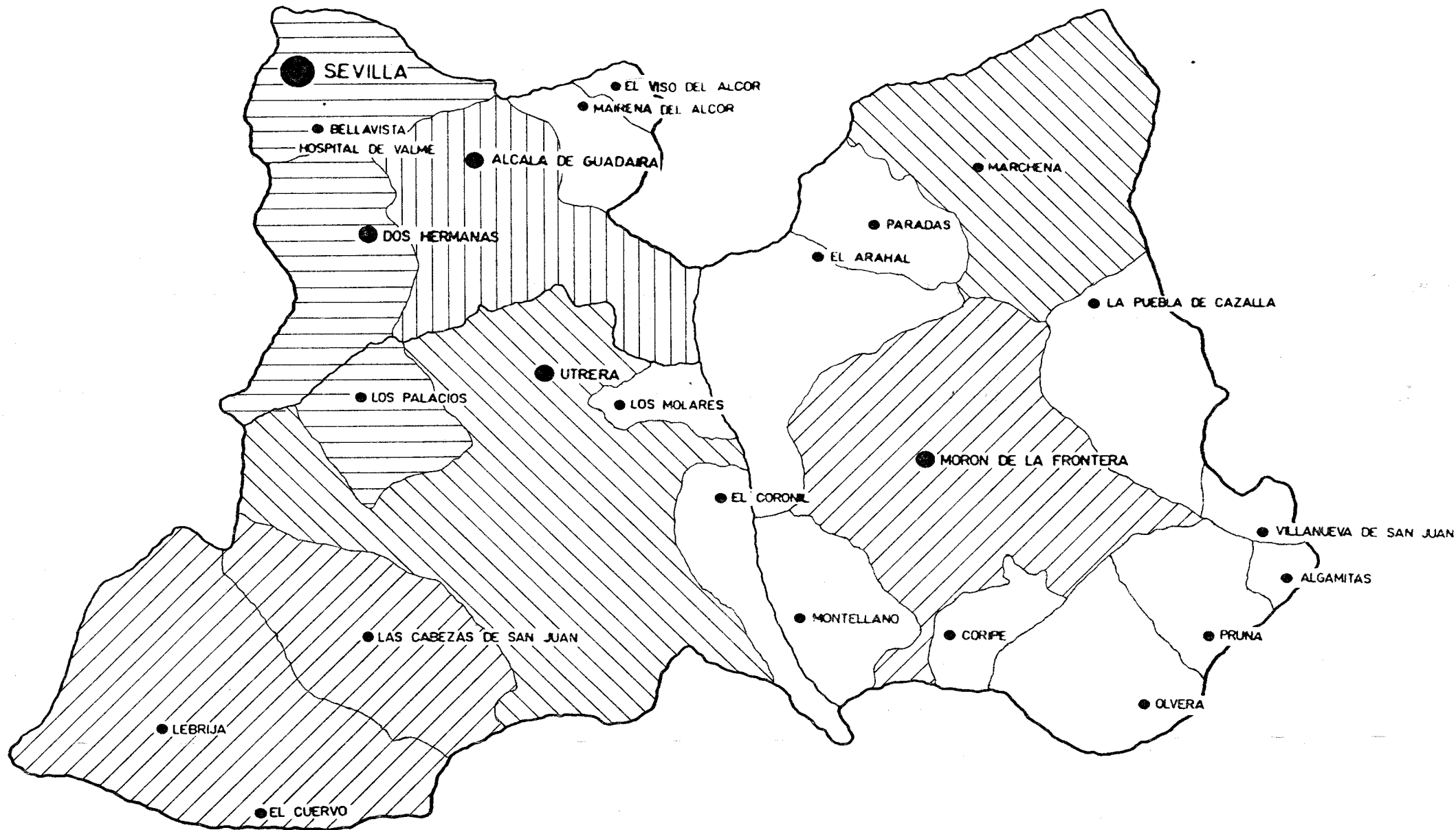
TABLA N° 5

DISTRIBUCION POR POBLACIONES DEL ANTI-HIV





AREA HOSPITALARIA BASICA AREA SUR DE SEVILLA



De 0 a 20
 De 20 a 50
 De 50 a 100
 De 100 a 200
 De 200 a 250

AREA HOSPITALARIA BASICA AREA SUR DE SEVILLA

TABLA 7

4.2. MATERIAL.

4.2.1.- PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Simultáneamente al análisis epidemiológico del Area diseñamos un protocolo de recogida de datos (ANEXO Nº 1) que nos permitió estudiar de forma prospectiva a 60 pacientes consecutivos, veinte de cada grupo de trabajo, clasificados según criterios de la C.D.C. para lo que evaluamos los siguientes aspectos:

A) DATOS DE FILIACION. Se recogieron los siguientes datos de cada paciente: Nombre, edad, domicilio, estado civil, estudios, profesión, actividad laboral o paro. Número de historia clínica y de protocolo.

B) ANAMNESIS. Se apuntaron los datos orientados al conocimiento del hábito de drogadicción en dos vertientes.

B.1. FAMILIARES: Ante la posible drogadicción del cónyuge y en caso afirmativo la vía y el tipo de droga.

B.2. PERSONALES: Tipo de droga administrada, edad de comienzo, número de dosis día y el importe día. Se indagó sobre el posible uso de material compartido.

B.2.1. ADICCION A TABACO O ALCOHOL.- Anotamos esta posibilidad en cada paciente y la cuantía consumida al día.

B.2.2. ACTIVIDAD SEXUAL.- Se recabó información en cada paciente acerca de sus hábitos sexuales incidiendo sobre todo

en la condición de: Homosexual, bisexual, promiscuidad o prostitución. Se apuntó en el protocolo el número aproximado de relaciones y compañeros/as mes así como la existencia de enfermedades de transmisión sexual.

B.2.3. OTROS.- En este apartado anotamos si el enfermo había padecido hepatitis o había tenido accidentes o ingresado en prisión y si ha habido ingresos hospitalarios anteriores y la causa.

C) DATOS CLINICOS. Desde el punto de vista clínico se interrogó a cada paciente si había experimentado astenia, anorexia, fiebre o sudoración y la fecha de comienzo. Reflejamos en el cuestionario si ha apreciado pérdida de peso, su cuantía y el periodo de tiempo en el que se produce. Igualmente se les consulta sobre la aparición de adenopatías y lesiones dérmicas.

D) EXPLORACION. Se realizó una exploración general vigilándose el aspecto de la piel y mucosas para descartar la presencia de ictericia y de lesiones tumorales u otras, lo que también se apuntó en el cuestionario. Se exploró la boca y faringe para descartar entre otros la presencia de micosis. Se valoró la existencia de flebitis, telangiectasias o arañas vasculares. Hemos explorado el tamaño, la localización y las características de las adenopatías así como la hepatoesplenomegalia medida en centímetros. Se realizó auscultación cardiopulmonar reflejando su situación en el

cuestionario y se exploró el fondo de ojo y genitales. Finalmente apuntamos el peso, la talla y las constantes.

E) ANALITICA. Desde el punto de vista analítico realizamos sistemáticamente:

E.1. ANALITICA HEMATOLOGICA.- Estudiamos la sangre periférica explorando dieciocho parámetros y estudio de coagulación con hemostasia y tiempos plasmáticos.

E.2. BIOQUIMICA.- Realizamos determinaciones de bioquímica general y perfil hepático a todos los pacientes, igualmente se determinó el proteinograma y la cuantificación de inmunoglobulinas.

E.3. INMUNOLOGIA.- A todos los pacientes en el momento de ser historiados y posteriormente según su proceso evolutivo se les realizó determinación del anti HIV de envlope y antígeno del core P₂₄. A los enfermos sospechosos de padecer SIDA o candidatos a tratamiento posterior con AZT se les determinaron las subpoblaciones linfocitarias T₄/T₈.

E.4. MICROBIOLOGIA.- Se han realizado tomas de muestras para cultivos de parásitos en heces, de exudados uretrales, faringeos anales y en los casos indicados hemocultivos.

F) RADIOLOGIA. Sistemáticamente se realizó radiografía de tórax y en los casos indicados ecografía abdominal y T.A.C.

G) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. Como pruebas complementarias hemos realizado Mantoux, broncoscopia con aspirado en los casos de infección pulmonar y ecocardiografía dentro de un

estudio iniciado para conocer la incidencia de las cardiopatías en los ADVP.

H) ESTADIOS SEGUN LA C.D.C. Una vez que se hubo cumplimentado el protocolo, determinamos el estadio clínico según la C.D.C. y realizamos aspirado y biopsia medular a los pacientes elegidos.

4.2.2.- PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

El proyecto se inició en septiembre de 1987 y finalizó en mayo de 1990 cuando se completaron los datos especificados en el protocolo para sesenta pacientes consecutivos. En este período de tiempo se han estudiado a 368 ADVP ingresados o asistidos en consultas externas de la Unidad de Infecciosos del Hospital cuya edad media era de 27 años con límites de 17 a 39.

La relación mujeres-hombres fue de 1:7. En total se clasificaron 44 casos con SIDA, 89 en estadio III, 88 en estadio II, 17 en estadio I y 130 no seroconvertidos. En la tabla nº 8, se describen las complicaciones infecciosas que motivaron el ingreso o estudio de estos pacientes. En los 368 casos la determinación del anticuerpo HIV aportó una incidencia del 61'1 p. 100. Al finalizar el período de estudio en mayo de 1990, habían fallecido 13 enfermos: 10 SIDA y 3 VIH positivos.

El seguimiento clínico de estos enfermos nos permitió agrupar a 60 ADVP consecutivos pertenecientes a los siguientes tres grupos:

GRUPO Nº 1. Compuesto por veinte ADVP del Area Sur de Sevilla que presentaban antígeno y anticuerpo negativo frente al HIV. Lo denominamos grupo de ADVP VIH negativo.

GRUPO Nº 2. Compuesto por veinte ADVP del Area Sur de Sevilla que presentaban anticuerpos positivos frente al HIV y reunían criterios del grupo III de la CDC por presentar un cuadro clínico de linfadenopatía generalizada y persistente.

GRUPO Nº 3. Compuesto por veinte ADVP del Area Sur de Sevilla que presentaban antígeno y/o anticuerpo frente al HIV y que reunían criterios clínicos de SIDA según la clasificación de la CDC.

CRITERIOS DE INCLUSION.

1º) Todos los pacientes ADVP a los que se les habían completado los datos especificados en el protocolo se les consideró candidatos para ser incluidos en el trabajo. La fecha definitiva de la inclusión fue la de la biopsia ósea.

2º) Se consideró imprescindible la condición de ADVP a la heroína al menos durante 6 meses.

3º) Pertenecer a uno de los tres grupos mencionados: HIV negativo, estadio III o SIDA de la CDC.

4º) Presentar fiebre prolongada, sospecha de infección diseminada, tuberculosis o neoplasia.

59) Aceptar tras información la inclusión en el estudio y biopsia ósea.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

19) Hemos excluido de este trabajo a los enfermos que pertenecen al mismo tiempo al grupo de riesgo motivo del trabajo y referían condición de homosexuales.

29) Aquéllos a los que no se les pudo completar el protocolo en su totalidad. Por este motivo se excluyeron 5 enfermos.

39) Cuando no se ha obtenido material adecuado de aspirado o biopsia ósea por problemas técnicos. Por este motivo se excluyeron 4 enfermos.

49) Aquellos enfermos que habían recibido previamente AZT, pentamidina, trimetropin, sulfa y anfotericina B u otras drogas mielotóxicas.

59) Los no pertenecientes a los grupos mencionados.

69) La negativa tras información de la inclusión en el estudio y/o biopsia ósea.

SEGUIMIENTO.

Sobre la evolución de los enfermos estudiados se ha hecho un seguimiento en las C. Externas con un abandono del 25 p. 100 hasta la actualidad.

- COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN ADVP -

(Ingresos en 368 pacientes)

Hepatitis víricas agudas	109
Hepatitis víricas crónicas	39
Síndrome febril autolimitado	115
Enfermedad de transmisión sexual	55
Infecciones de partes blandas	57
Neumonías	72
Endocarditis	31
Tuberculosis	16
Meningitis	7
Infecciones urinarias	10
Infecciones abdominales	5
Bacteriemias	11
Infecciones osteoarticulares	4
Miscelanea	30

TABLA Nº 8

4.2.3.- PACIENTES SIN CONTACTO CON EL VIRUS.

Las características de los veinte enfermos de este grupo se detallan en la tabla nº 9. De ellos 19 son varones y una es hembra. La edad media de estos pacientes es de 23'5 años y está comprendida entre los 17 y los 29 años. La mayor incidencia la presentan Los Palacios y Alcalá de Guadaira y el tiempo medio de adicción en años es de 4 años con un margen comprendido entre un año para cuatro pacientes y los 9 años para el de máximo período. Dos enfermos son adictos en un tiempo inferior al anual: uno durante 7 meses y otro durante 9 meses.

La antigenemia fue negativa en todos los casos así como el estudio de los anticuerpos de envoltura.

Clinicamente en un paciente se le diagnosticó una fiebre Q, cuatro padecían episodios neumónicos, 2 endocarditis, uno era afecto de tuberculosis miliar y los 14 restantes presentaban síndrome febril autolimitado acompañándose de una miscelanea clínica con mayor incidencia de flebitis, hepatopatías y candidiasis condrocotal y oftálmica.

El control analítico de la sangre periférica reveló anemia en cuatro casos, trombopenia en uno, y leucocitosis en otro. Los catorce restantes presentaron parámetros de normalidad.

- RESUMENES CLINICO-ANALITICOS HIV - -

CASO Nº	SEXO	EDAD	AÑOS ADVP	SERO- LOGIA	CLINICA	SP
1	V	23	5	Ne	Fiebre Q E.T.S.	N
2	V	23	8	Ne	Neumonía	N
3	V	27	8	Ne	S. Febril Hepatitis	Anemia
4	V	20	3	Ne	S. Febril Flebitis	N
5	V	28	1	Ne	S. Febril Flebitis	N
6	V	22	1	Ne	S. Febril Cándidas	N
7	V	29	3	Ne	S. Febril Cándidas	N
8	V	22	4	Ne	Neumonía Hepatitis	N
9	V	18	2	Ne	Neumonía E.T.S.	Anemia
10	V	21	1	Ne	S. Febril	N

TABLA Nº 9

- RESUMENES CLINICO-ANALITICOS HIV - (CONTINUACION) -

CASO Nº	SEXO	EDAD	AÑOS ADVP	SERO- LOGIA	CLINICA	SP
11	V	20	7	Ne	S. Febril Hepatopatía	Anemia
12	V	27	8	Ne	IT.B.C. miliar Hepatopatía	Anemia
13	V	20	7 m.	Ne	S. Febril	T.penia
14	V	20	2	Ne	Endocarditis	N
15	V	23	9	Ne	Neumonía	N
16	V	28	2	Ne	S. Febril	N
17	H	25	3	Ne	S. Febril	N
18	V	21	1	Ne	S. Febril	N
19	V	17	9 m.	Ne	Hepatitis	N
20	V	27	4	Ne	S. Febril	Leucocit.

TABLA Nº 9 (CONTINUACION)

4.2.4.- PACIENTES CON LINFADENOPATIA.

Los datos clínicos de los pacientes de este grupo se reflejan en la tabla nº 10. Dieciocho enfermos son varones y dos son hembras. La edad media de estos pacientes es de 26'2 años con una amplitud comprendida entre los 16 años y los 31 años. La incidencia mayor se produce en las poblaciones de Alcalá de Guadaíra y Los Palacios. El tiempo medio de adicción a la droga es de 6 años y el perfil serológico se distribuye de la siguiente forma: 15 enfermos presentan antigenemia negativa para el P₂₄ con anticuerpos de envelope positivos y 5 casos son seropositivos para el antígeno del core con positividad al mismo tiempo para los anticuerpos de membrana. El espectro clínico presentaba como denominador común un cuadro poliadenopático localizado en dos o más territorios extrainguinales con un tamaño superior a un cm. de diámetro y que persistían en un tiempo superior a los tres meses. Como sintomatología asociada se observaron cinco casos con neumonía, tres con candidiasis oftálmica, tres con hepatopatía y 4 casos con endocarditis tricuspídea. El perfil analítico de la sangre periférica reflejó tres casos con trombopenia, es decir, el 15 p. 100 de los enfermos de este grupo y otros tres casos con anemia (15 p. 100). El 70 p. 100 de los pacientes restantes presentaron un recuento hemoperiférico normal.

- RESUMENES CLINICO-ANALITICOS HIV + -

CASO N°	SEXO	EDAD	AÑOS ADVP	SEROLOGIA	CLINICA	CDC	SP
1	V	30	1	Ag+ Ac+	Poliad. Neumonía H. Virica	III	N
2	V	27	5	Ag- Ac+	Poliad. Candidiasis	III	N
3	V	27	8	Ag- Ac+	Adenopatías	III	N
4	V	20	5	Ag+ Ac+	Adenopat. Endocard.	III	N
5	V	35	5	Ag+ Ac+	Adenopat. Neumonía Hepatome	III	N
6	H	18	4	Ag+ Ac+	Poliadenopatías	III	N
7	V	25	11	Ag- Ac+	Adenopat. S. Febril Candidiasis	III	Trombo- penia
8	V	25	2	Ag- Ac+	Adenopat. Hepatopatía	III	Trombo- penia
9	V	26	4	Ag- Ac+	Adenopat. Hepatomega	III	N
10	V	30	15	Ag+ Ac+	Adenopat. Candidiasis oftálmica	III	Trombo- penia

TABLA N° 10

- RESUMENES CLINICO-ANALITICOS HIV + (CONTINUACION) -

CASO Nº	SEXO	EDAD	AÑOS ADVP	SERO- LOGIA	CLINICA	CDC	SP
11	V	30	7	Ag- Ac+	Poliadenop. Hepatomeg.	III	N
12	V	20	3	Ag- Ac+	Adenopat. Hepato- esplenomeg.	III	N
13	V	29	10	Ag- Ac+	Adenopat. Candidiasis	III	N
14	V	27	4	Ag- Ac+	Adenopat. Neumonía	III	N
15	V	31	7	Ag- Ac+	Adenopat. Endocarditis	III	N
16	V	30	8	Ag- Ac+	Adenopat. N.Estafiloc.	III	N
17	V	21	7	Ag- Ac+	Poliadenop. Neumonía	III	Anemia
18	H	25	14	Ag- Ac+	Poliadenop.	III	Anemia
19	V	23	4	Ag- Ac+	Poliadenop. Endocarditis	III	Anemia
20	V	26	6	Ag- Ac+	Adenopatías Endocarditis Neumonía	III	N

TABLA Nº 10 (CONTINUACION)

4.2.5.- PACIENTES CON SIDA.

Las características de los veinte pacientes con SIDA se detallan en la tabla nº 11. Dieciséis son varones y cuatro hembras. La edad media de estos enfermos es de 27'2 años y está comprendida entre los 20 y 34 años. La mayor incidencia por poblaciones la registran Los Palacios y Alcalá de Guadaíra y el tiempo medio de adicción es de 5'65 años con márgenes comprendidos entre 3 años para tres pacientes y 12 años para un paciente. El perfil serológico presenta una gran heterogeneidad con 12 casos que presentan a la vez positividad para el antígeno del core P₂₄ y para el anticuerpo de envelope. Siete casos no presentan antigenemia P₂₄ y sí anticuerpos contra la membrana y sólo un caso tiene positividad para el antígeno P₂₄ con negatividad del anticuerpo.

Entre los criterios clínicos que hicieron clasificar a estos enfermos como Estadio IV de la CDC, resalta: Un paciente con Sarcoma de Kaposi, 5 casos con neumonía a *Neumocistis carinii*, dos enfermos con toxoplasmosis del SNC, 6 pacientes con TBC diseminada y 6 casos con Candidiasis esofágica; a todos ellos se acompañan otra serie de hallazgos entre los que son más frecuentes: Hepatopatías en dos casos, cryptococosis intestinal en uno y endocarditis con insuficiencia tricuspídea en otro.

La Analítica de sangre periférica reflejó anemia en seis pacientes, es decir, en el 30 p. 100 de los casos estudiados. Trombopenia en 3 casos (15 p. 100), bicitopenia (Anemia + leucopenia o trombopenia en 4 pacientes, 20 p. 100), presentando pancitopenia (Anemia + leucopenia + trombopenia) en 2 enfermos (10 p. 100), siendo el recuento periférico normal en 5 casos, lo que equivale al 25 p. 100.

- RESUMENES CLINICO-ANALITICOS S.I.D.A.-

CASO Nº	SEXO	EDAD	AÑOS ADVP	SERO- LOGIA	CLINICA	CDC	SP
1	H	32	4	Ag+ Ac+	Candidiasis Fiebre A-L	IVC ₁	Trombo- penia
2	V	22	3	Ag- Ac+	Kaposi	IVD	N
3	V	22	3	Ag+ Ac+	TBC diseminada	IVC ₁	Anemia y trom- bopenia
4	H	34	4	Ag- Ac+	Candidiasis esofágica TB pleural	IVC ₁	Anemia
5	V	29	12	Ag+ Ac-	Candidiasis esofágica Toxoplasmos. SNC	IVC ₁	Anemia y trom- bopenia
6	V	30	7	Ag+ Ac+	Neumocistis Carinii TBC	IVC ₁	Anemia
7	V	28	5	Ag+ Ac+	TBC gangl. diseminada	IVC ₂	Anemia
8	V	20	5	Ag- Ac+	Endocarditis tricuspídea Neumocistis Carinii	IVC ₁	Trom- bopenia
9	V	29	4	Ag+ Ac+	Candidiasis esofágica Neumonía Hepatomegal.	IVC ₁	N

TABLA Nº 11

- RESUMENES CLINICO-ANALITICOS S.I.D.A. (CONTINUACION) -

CASO N°	SEXO	EDAD	AÑOS ADVP	SEROLOGIA	CLINICA	CDC	SP
10	V	28	4	Ag+ Ac+	TBC Cryptococos intestinal Bacteriemia a Cándidas	IVC ₁	Anemia y Leucopenia
11	V	29	5	Ag+ Ac+	Neumocistis Carinii E. cándidas	IVC ₁	N
12	H	22	9	Ag- Ac+	Neumonía neumocócica	IVC ₁	Trombopenia
13	V	22	7	Ag+ Ac+	TBC diseminada Candidiasis y fistula esofágica	IVC ₁	N
14	V	29	4	Ag- Ac+	Sepsis tuberculosa	IVC ₁	Anemia
15	V	31	7	Ag+ Ac+	TBC diseminada	IVC ₁	Anemia Leucop. Trombop
16	V	29	9	Ag- Ac+	Toxoplasmosis Encefalitis	IVC	Anemia Leucop. Trombop
17	V	29	3	Ag+ Ac+	Cándida esofágica E.de Hodgkin	IVC ₁	Anemia
18	V	26	4	Ag+ Ac+	Candidiasis	IVC ₁	Anemia Trombop
19	V	29	9	Ag+ Ac+	Neumocistis TBC	IVC	N
20	H	24	5	Ag- Ac+	Hepatopatía Cándidas	IVC	Anemia

TABLA N° 11 (CONTINUACION)

4.3. METODOS.

4.3.1.- DETERMINACIONES ANALITICAS GENERALES.

Desde el punto de vista analítico hemos realizado sistemáticamente los siguientes estudios:

A) HEMATOLOGICOS.

- Hemograma con determinación de dieciocho parámetros que se procesó en un contador de células Culter S Plus.
- Estudio de coagulación efectuado en un coagulómetro automático HLA ELECTRA 900 C.

B) BIOQUIMICA.

- La bioquímica general y el perfil hepático se hicieron en un Hitachi 717 con las siguientes determinaciones: Glucemia, Urea, Proteínas totales, Iones, Bilirrubina total y directa, GOT y GPT, Fosfatasas alcalinas, Colinesterasa, GGT.
- El proteinograma ha sido determinado automáticamente por un COSMOFED III.
- La cuantificación de inmunoglobulinas se calculó por nephelometría empleando un Nephelometer-Analyzer-Bhering.

C) INMUNOLOGIA.

- El antígeno P₂₄ se determinó por enzimoimmunoanálisis utilizando equipos de la casa Dupont.
- El anticuerpo de envelope se determinó por enzimoimmunoanálisis con Kit Vironostika anti HTLV III de

Organón Teknika.

- Las subpoblaciones linfocitarias se estudiaron por técnica inmunoenzimática y la lectura se realizó con un Technicon modelo H-1.

D) MICROBIOLOGIA.

- Los hemocultivos se procesaron automáticamente en un BACTER NR 660 de Becton Dickinson y los que resultaron positivos se les realizó identificación y sensibilidad por el sistema automático VITEK (DITASA).

- Los exudados se sembraron según técnicas convencionales para posteriormente hacer identificación y sensibilidad por el sistema VITEK.

- Los hongos se sembraron en placas Sabouraud y la identificación se realizó por VITEK.

- La serología del virus B se realizó por Elisa de la casa ABBOT.

- Los citomegalovirus se estudiaron por técnicas de microplaca de BIODATA.

- El VDRL y FTA se realizaron por técnicas de aglutinación en placa de BioMerieux y DIFCO respectivamente.

4.3.2.- DETERMINACION DEL ANTIGENO P₂₄.

Para la determinación del antígeno del core P₂₄ se utilizó un Kit de Dupont, basado en técnicas de sandwich para

enzimoinmunoanálisis en placa. Por cada paciente se extrajeron 5 ml de sangre en condiciones de asepsia que se enviaron inmediatamente a nuestro laboratorio de hematología, en tubos de plástico sin anticoagulante y correctamente identificados. Se desecharon aquellas que presentaron signos de hemólisis, las admitidas se dejaron retraer en baño maría a 37°C y posteriormente se centrifugaron a 3000 r.p.m. para separar el suero que se congeló a -80°C en alícuotas hasta el momento de ser estudiadas, cosa que se realizó antes de transcurrir 7 días.

PRINCIPIO.

Se trata de un test con alta sensibilidad y especificidad basado en la detección de sistemas de color enzimáticos. En la placa hay un anti HIV P₂₄ fijado, que captura al P₂₄ presente en la muestra al que posteriormente se le añade un antisuero policlonal de conejo y un conjugado que es una peroxidasa de caballo-rábano. La intensidad de color producida está proporcionalmente relacionada con la cantidad de antígeno P₂₄ presente.

REACTIVOS.

Cada equipo o Kit está provisto de los siguientes elementos:

- 1) Una placa con 96 paredes de microplaca fijadas con anti HIV P₂₄.
- 2) Cubreplacas.

- 3) Envase con concentrado HIV lisante viral de 0'5 ml en Tris buffer.
- 4) Un frasco con 5 ml de control positivo.
- 5) Un frasco con 5 ml de control negativo.
- 6) Una muestra de 24 ml de Diluyente standar.
- 7) Un frasco de 10 ml de detector de anticuerpos.
- 8) Un frasco con Streptavidin HRP concentrado.
- 9) Un frasco con diluyente de Streptavidin.
- 10) Tabletas de OPD sustrato.
- 11) Un vial de solución STOP.
- 12) Un vial de 7 ml de Triton X-100.
- 13) Botella de 3'5 litros con buffer de lavado.

ALMACENADO.

- La solución Stop y las placas de lavado concentradas han sido conservadas a temperatura ambiente.
- El resto del equipo se ha conservado a 4°C.
- La solución sustrato se preparó dentro de los 30' anteriores a su uso y protegida de la luz.

CUIDADOS Y PRECAUCIONES.

- Las muestras de los pacientes, los controles positivos y negativos así como el lisante standar, han sido usados con las máximas precauciones ante su capacidad de transmitir la infección siguiendo las normas establecidas por el servicio de Medicina Preventiva.
- Para la prueba se han utilizado pipetas automáticas con

capuchón desechable de la marca Clinipette.

APARATAJE.

El lavado, la incubación y la lectura de la prueba se ha realizado en un aparato de ORGANON TEKNIKA, para técnicas de microelisa y la lectura de las placas se ha realizado a 492 nm.

El test se realizó siguiendo las condiciones para la opción del protocolo de ensayo para toda la noche.

CALCULOS DE CONTROLES Y VALORES DE LA MUESTRA.

A) La concentración de umbrales de Absorbancia para cada standar y muestra se obtuvo por duplicado para conseguir una media de las unidades de absorbancia.

B) El sustrato Blanco leído frente al aire sólo se admitió como válido cuando detectó una lectura inferior a 0'050 y dos de tres controles negativos han tenido una lectura inferior a 0'100.

C) El cálculo del Umbral del valor reactivo (RTV) para determinar si la muestra es positiva se realizó añadiendo 0'100 a la absorbancia del control negativo, según el protocolo de ensayo para una noche.

D) La absorbancia de cada muestra se comparó con el umbral (RTV), las muestras con valores de absorbancia iguales o mayores que el RTV han sido consideradas como reactivas.

E) La determinación de la concentración de antígeno P₂₄ de cada muestra se logró por interpolación frente a la curva

standar.

4.3.3.- DETERMINACION DEL ANTI HIV.

En la detección de anticuerpos frente al HIV I empleamos un Kit de ORGANON (Veronostika anti HTLV III) basado en el sistema de sanwich para enzimoimmunoanálisis por el sistema Elisa para microtiter. El transporte, identificación y conservación de las muestras de sangre se realizó en las mismas condiciones que las observadas para la determinación del antígeno.

PRINCIPIO.

Las muestras de suero se utilizan prediluidas antes de ser incubadas en cada pocillo de la microplaca, que viene recubierto por el virus HIV-I inactivado. Después de tres lavados se añade anti-inmunoglobulinas de cabra antihumanas marcadas con peroxidasa. Se le añade después un reactivo de color y la concentración de anticuerpos de la muestra será proporcional a la cantidad de color desarrollado.

REACTIVOS.

Cada equipo viene provisto de los siguientes reactivos:

- 1) Un frasco con Tampón de dilución concentrado.
- 2) Un frasco con Tampón fosfato concentrado.
- 3) Suero de cabra.
- 4) Reactivo diluyente para las muestras.

- 5) Envases con controles positivos y negativos.
- 6) Ampolla de conjugado liofilizado.
- 7) Tabletas de peróxido de urea.
- 8) Tabletas de OPD.

APARATAJE.

Las fases de lavado, incubación y lectura de las placas con las pruebas, se han realizado en un aparato de ORGANON TEKNIKA para tiras de microelisia, haciéndose la lectura de las placas a 492 nm de longitud de onda.

CALCULO DE RESULTADOS.

- A) Se calcula el valor límite de la normalidad haciendo la media entre el control negativo y el positivo débil.
- B) Siempre que la absorbancia de una muestra fue superior al valor de la media predeterminada, la muestra se consideró positiva y en el caso contrario negativa.
- C) En todos los casos con resultado positivo hemos hecho una segunda determinación ante nueva muestra del paciente en un período no superior a siete días.

4.3.4.- ASPIRADO DE MEDULA OSEA.

La exploración citológica de la médula ósea se efectuó mediante punción aspiradora en cresta iliaca posterosuperior derecha y excepcionalmente en el esternón a nivel de la línea media, en el segundo espacio intercostal.

MATERIAL DE ASPIRADO.

El estuche de la médula ósea contiene el siguiente equipo estéril:

- a) Una jeringa hipodérmica de 5-10 ml.
- b) Una jeringa de 1-2 ml.
- c) Una aguja para médula ósea.
- d) Una aguja intradérmica.
- e) Gasas estériles.
- f) Un paño de amígdalas con abertura adecuada.
- g) Guantes de goma.

AGUJA DE ASPIRADO.

Utilizamos agujas estériles y desechables PAJUNK manufacturadas por Medizintechnik Alemania, de 2x35, diámetro de luz de 2 mm, de bisel corto y una guía interior permanente para regular la penetración y proteger el bisel durante la perforación del periostio.

TECNICA.

Previa localización del sitio a puncionar se limpia el campo con solución antiséptica (solución acuosa de Povidona yodada al 10 p. 100) y se anestesia la piel, el tejido celular subcutáneo y el periostio con 2 ml de clorhidrato de Mepivacaina (Scandebinasa al 2 p. 100). Unos minutos después se efectúa la punción utilizando campos y guantes estériles penetrando con la aguja de aspirado el periostio y unos milímetros en la zona medular. Se separa después el mandril

y se ajusta a la aguja una jeringa aspiradora para extraer 0'5 ml de líquido medular. Después de retirar la aguja se aplica un vendaje estéril ejerciendo presión sobre el lugar de la punción.

FROTIS.

Con el contenido medular obtenido realizamos inmediatamente un promedio de cuatro frotis sobre portas de 76x26 mm, reflejando en una hoja de recogida de datos las características de los grumos y la dureza ósea experimentada durante la punción.

TINCIÓN.

Teñimos las preparaciones con una tinción panóptica de May-Grünwald-Giemsa de la casa Mercks.

4.3.5.- EXPLORACION DE LOS FROTIS.

El medulograma se estudió sobre 300 células bajo dos aspectos: porcentual y descriptivo. En el porcentual se realiza un recuento proporcional de cada tipo celular y en el descriptivo hemos observado las características de cada línea celular.

Los frotis se examinaron en un microscopio Leitz Dialux 20, e inicialmente utilizamos un objetivo de poco aumento (0x200) para valorar la celularidad medular global, la relación mielo-eritroide y la cantidad de megacariocitos. Seguidamente

se utilizó un objetivo de inmersión (x1000) en una zona del frotis convenientemente extendida para hacer un recuento porcentual, valorando la morfología de las series leucopoyéticas, eritroblástica, el sistema mononuclear-fagocítico, la celularidad plasmática y la serie megacariocítica.

Debido a que los porcentajes de normalidad de las distintas líneas celulares varían para los distintos autores, siguiendo a Wintrobe consideramos los siguientes:

Células eritroblásticas.....	25 a 30%
Células granulosas.....	61%
Células linfoides.....	20%
Células monocitoideas.....	4%
Células plasmáticas.....	2%
Eosinófilos.....	3%
Células reticulares.....	1%
Megacariocitos.....	0'5%

Nuestra metodología finaliza buscando elementos ajenos a la médula ósea y revisando la posible presencia de parásitos intra o extracelulares.

4.3.6.- BIOPSIA DE MEDULA OSEA.

La estructura histológica de la médula ósea la hemos explorado por medio de biopsias medulares realizadas en la

cresta iliaca posterosuperior derecha, salvo en determinados casos en los que obligados por las características del enfermo se realizó en la cresta iliaca anterior.

Aguja de biopsia: Hemos utilizado agujas Jamshidi de un solo uso de 4 in. 8 Ga, comercializadas por Baxter.

El extremo distal de estas agujas es biselado y están provistas de un estilete que sobresale sobre el extremo en 1 ó 2 mm. con el fin de proteger el eje cortante y proporcionar un modo de penetración en la médula.

Procedimiento para la biopsia: Tras adoptar medidas de esterilidad y anestesia similares a las del aspirado teniendo al paciente en decúbito supino:

- a) Se practica con el bisturí una incisión cutánea de 3 mm. en el área localizada de la cresta iliaca.
- b) Sujetando la aguja por su extremo proximal con la palma de la mano se introduce a través de la incisión realizada hasta ponerse en contacto con el periostio.
- c) Con una presión suave y constante se va haciendo avanzar por medio de movimientos de rotación hasta llegar a la cavidad medular, lo que se aprecia por una disminución de la resistencia.
- d) Se retira el estilete y se continúa avanzando hasta haber introducido el trépano unos dos cms. dentro del hueso.
- e) Se retira la aguja 2 a 3 mm. y se dirige el extremo hacia un ángulo distinto avanzando en esta dirección 2 mm. para



conseguir que se corte la muestra antes de sacarla.

f) Mediante giros a izquierda y derecha se va desplazando la aguja de biopsia con la pieza obtenida hacia el exterior.

g) Se comprime la zona de punción durante unos segundos y se desinfecta dejando un apósito compresivo cuarenta y ocho horas.

h) El fragmento de biopsia ósea se libera de la aguja de punción por medio de una cánula que se introduce por el extremo terminal.

PROCESAMIENTO DE LA PIEZA.

a) FIJACION: Los dos centímetros de material obtenido se introducen en un frasco de plástico previamente preparado que contiene 25 ml de solución de formalina al 10 p. 100 para que se inicie el proceso de fijación.

b) DESCALCIFICACION: Se realiza durante 3 horas en una solución de Nitrato al 10 p. 100 en formol al 10 p. 100. Posteriormente se lava la pieza de biopsia en agua para retirar los residuos del fijador y se realiza la deshidratación en un Autotechnicón Duo durante 2 horas.

c) INCLUSION: Todas las piezas han sido incluidas en bloques de parafina y se han cortado a 5 micras por un microtomo Reichert Jung Mod. 1130 Biocut.

d) TINCIONES: Se emplearon técnicas de rutina con Hematoxilina-eosina, Wilder o impregnación argéntica para las fibras de reticulina y tricómico de Masson para el tejido

conjuntivo. Cuando existieron indicaciones específicas en el cuadro clínico del enfermo se recurrió a otras tinciones como el Ziehl-Nielsen y Rojo Congo.

4.3.7.- EVALUACION DE LA BIOPSIA OSEA Y MEDULAR.

En la interpretación de la biopsia ósea y medular hemos considerado siguiendo a Duhamel y Hernández Nieto dos componentes: 1º) el componente medular, y 2º) el componente óseo.

1º) COMPONENTE MEDULAR.-

Para su interpretación hemos considerado dentro del componente medular dos aspectos: a) el elemento hematopoyético o celular, y b) el estroma o elemento de soporte.

a) ELEMENTO HEMATOPOYETICO.- Este elemento se ha evaluado teniendo como patrón el descrito por Duhamel para un adulto sano de edad comprendida entre los 20 y los 35 años. Según este autor, la médula hematopoyética a esta edad representa entre el 50 y 70 p. 100 del volumen medular y sufre posteriormente un proceso de degeneración grasa de manera que a los 70 años hay un 30 p. 100 de médula hematopoyética y un 70 p. 100 de grasa. Tanto Duhamel como Hernández-Nieto o Rywlin coinciden en que lo más llamativo de la médula normal es su aspecto heterogéneo, destacando por su gran tamaño los

megacariocitos y los islotes eritroblásticos que están formados por acúmulos de color denso que se diferencian de los mieloides que tienen una coloración más clara y un tamaño diferente de acuerdo con el estadio madurativo.

b) ESTROMA.- Independientemente del tejido hematopoyético evaluamos las estructuras de sostén compuestas por: vasos, nervios, tejido conjuntivo y fibras de reticulina. Siguiendo a Duhamel, se define al estroma como la estructura formada por las bandas de tejido conjuntivo que acompañan a los vasos y por la red de fibras de reticulina, que analizadas separadamente presentan las siguientes características:

- Tejido conjuntivo.- Se hace visible con la coloración de Masson, fundamentalmente adaptando una forma de vaina verde que contornea los vasos. Lo hemos considerado aumentado cuando invade el tejido medular o penetra en las lesiones granulomatosas.

- Red de reticulina.- Aparece en una coloración negra con la tinción de Wilder. Se presenta como fibras laxas, finas y cortadas en medio de las células medulares. Su espesamiento indica una transformación fibrosa. Hemos valorado tres grados de fibrosis según criterios de Hernández-Nieto comentados posteriormente.

- El sistema vascular.- Está formado por ramificaciones de los capilares arteriales que se reconocen por la presencia de una delgada pared de conjuntivo borrando al endotelio.

29) COMPONENTE OSEO.-

De acuerdo con los autores anteriores hemos valorado en el cilindro de biopsia ósea: a) el hueso medular, es decir las trabéculas óseas, y b) el fragmento de la cortical.

a) Trabéculas óseas.- En su configuración hemos evaluado:

- El tamaño.
- Las líneas de aposición.
- Los osteoblastos.
- Los osteoclastos.

b) Cortical.- Valorando en ella:

- El tamaño.
- Los conductos de Havers.
- La estructura del periostio.

4.3.8.- CRITERIOS DE INTERPRETACION DEL ELEMENTO HEMATOPOYETICO.-

Se han evaluado las series eritropoyética, granulomonocitopoyética y megacariocítica, además de los linfocitos y células plasmáticas. En este sentido compartiendo el criterio de Duhamel, hemos realizado una descripción cuantitativa no porcentual y estructural toda vez que las características celulares no se pueden conocer en el corte histológico debido a las alteraciones del proceso de fijación. En una tinción de Hematoxilina-eosina se pueden

distinguir según Duhamel, Hernández-Nieto, Burkhard y Rywlin:

19) Islotes eritroblásticos.- Formados por nidos celulares de núcleo maduro, redondeado y pequeño con citoplasma basófilo. Son muy numerosos en condiciones normales.

20) Islotes mieloides.- Menos delimitados que los anteriores y más dispersos por el tejido medular. Hemos valorado su presencia considerando el aspecto general y el grado madurativo.

30) Linfocitos.- En condiciones normales se presentan como elementos pequeños con núcleo maduro. Se pueden encontrar aislados o formando nódulos aunque esta última presentación es excepcional. Se han considerado nódulos patológicos a los que tenían un tamaño superior a 200-500 micras de diámetro (Duhamel).

40) Células plasmáticas.- Aparecen en pequeña cantidad en condiciones normales. En la forma madura están constituidas por células de núcleo excéntrico y citoplasma violáceo. Según Burkhard en condiciones normales puede haber 18 por mm² de médula ósea.

50) Megacariocitos.- Son los elementos de mayor talla en la médula, con un núcleo polilobulado y un citoplasma basófilo y granular. Burkhard considera una cifra normal de megacariocitos cuando existen 7'3 por mm².

60) Células reticulares.- En la médula son muy pocas numerosas e imposibles de cuantificar. Se reconocen bien por

su talla elevada, el núcleo redondo y nucleolado y el citoplasma basófilo y homogéneo. Las hemos descrito cuando presentaban actividad hemofágica.

4.3.9.- CONCEPTO DE HIPOPLASIA MEDULAR, LESIONES DEL ESTROMA Y FIBROSIS.

CONCEPTO DE HIPOPLASIA MEDULAR.- Duhamel estableció en 1978 los criterios para la valoración del grado celular de la médula ósea en base a la relación célula / grasa y cuya apreciación dará tres grados que hemos seguido en nuestro trabajo.

GRADO I. Disminución de la celularidad que permite leer la médula. Tiene un volumen hematopoyético similar al viejo.

GRADO II. Médulas muy hipocelulares pero no desérticas.

GRADO III. Médula vacía.

CONCEPTO DE LESIONES DEL ESTROMA. Al valorar en nuestro trabajo las alteraciones del estroma, hemos aplicado los criterios definidos por Waitz, Duhamel y Chellaul.

a) Hemorragia intersticial: Caracterizada por la presencia de acúmulos de hematíes entre los elementos medulares dando una falsa imagen de normocelularidad.

b) Edema interfibrilar: Que se hace patente en las hipoplasias severas dislacerando las fibras de reticulina.

CONCEPTO DE FIBROSIS.- Para valorar el grado de fibrosis medular hemos seguido los criterios de Hernández-Nieto según los cuales considera:

FIBROSIS GRADO-I: Es aquella que se detecta en un aumento de x 450.

FIBROSIS GRADO-II: La que se detecta a 100 aumentos y no a 40.

FIBROSIS GRADO-III: Este grado de fibrosis es visible a 40 aumentos o menos.

CAPITULO V

RESULTADOS

5.1.1. ALTERACIONES CITO-HISTOLOGICAS EN EL GRUPO SIN CONTACTO CON EL VIRUS.

En las tablas nº 12 y 13 se exponen los resultados observados en la médula y biopsia de los pacientes de este grupo. En la tabla nº 12 se deslinda porcentualmente las alteraciones cuantitativas y cualitativas de las diferentes líneas celulares. Partiendo de la celularidad global, que es normal en el 80 p. 100 de los pacientes, observamos que la serie blanca o granulocítica presenta desviación a la izquierda sin blastosis en 3 casos es decir el 15 p. 100. La serie roja presenta una hipoplasia selectiva y diseritropoyesis en el 20 p. 100 de los casos, lo que equivale a 4 pacientes. Los linfocitos son normales en todos los casos y las células plasmáticas y eosinófilas están aumentadas en un 55 y 55 p. 100 de los casos lo que representa a 10 y 11 pacientes respectivamente. El mayor índice de modificación se observa en la serie monocítica que está aumentada en el 75 p. 100 es decir 15 pacientes.

En la tabla nº 13 se reflejan los resultados apreciados en la biopsia ósea diferenciándose por un lado la celularidad y por otro el estroma o matriz. En el primer aspecto se observará que hay 4 pacientes (20 p. 100) con hipoplasia de grado I y en cuanto a la configuración del estroma se ha revelado la presencia de fibrosis de grado I en 2 casos (10

p. 100).

Es de destacar que existe un 10 p. 100 de lesiones granulomatosas focales (2 pacientes) que corresponden a los casos nº 12 y 18 y una infiltración masiva de eosinófilos en el caso nº 17.

- HALLAZGOS EN EL ASPIRADO DE MEDULA OSEA

GRUPO SIN CONTACTO CON EL VIRUS -

CELULARIDAD GLOBAL

NORMOCELULARIDAD.....	80 %
HIPOCELULARIDAD.....	20 %

SERIE BLANCA

NORMAL.....	85 %
DESVIACION IZQUIERDA.....	15 %
BLASTOSIS.....	0 %

SERIE ROJA

NORMAL.....	80 %
HIPOPLASIA SELECTIVA.....	20 %
DISERITROPOYESIS.....	20 %

LINFOCITOS

NORMAL.....	100 %
-------------	-------

CELULAS PLASMATICAS

NORMALES.....	75 %
PLASMOCITOSIS.....	25 %

MONOCITOS

NORMALES.....	25 %
MONOCITOSIS.....	75 %

EOSINOFILOS

NORMALES.....	45 %
EOSINOFILIA.....	55 %
CELULAS RETICULARES HEMOFAGICAS.....	25 %

TABLA Nº 12

- HALLAZGOS EN LA BIOPSIA OSEA
GRUPO SIN CONTACTO CON EL VIRUS -

CELULARIDAD

NORMOCELULARIDAD.....	80 %
HIPOCELULARIDAD GRADO I.....	20 %
GRADO II.....	0 %
HIPOPLASIA ROJA.....	0 %
AGREGADOS LINFOIDES.....	0 %
GRANULOMAS.....	10 %
HIPERMEGACARIOCITOSIS.....	0 %
EOSINOFILIA DIFUSA.....	5 %

MATRIZ

FIBROSIS GRADO I.....	10 %
GRADO II.....	0 %
EDEMA.....	15 %
COMPONENTE OSEO NORMAL.....	100 %

TABLA Nº 13

5.1.2. INFORMES DE MEDULA OSEA Y BIOPSIA OSEA.

GRUPO SIN CONTACTO CON EL VIRUS.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 462

ENFERMO E.S.V.

FECHA 15-3-89 Nº 1

MIELOGRAMA: MB 2 PM 2 M 12 MM 13 C 8 S 78 E 80 B - L 46
M 22 PE - EB - EP 5 EO 26 CP 1 CR 2 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad, relación mielo/eritroide 6/1. Se observa una hiperplasia de la serie granulocítica, representada en todos los estadios madurativos, con marcada eosinofilia. Monocitosis. Serie roja disminuida. Linfocitos normales.

BIOPSIA OSEA: Con buena celularidad confirmándose lo descrito anteriormente. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 476

ENFERMO A.F.M.

FECHA 15-6-89 Nº 2

MIELOGRAMA: MB 1 PM 7 M 10 MM 23 C 13 S 110 E 16 B - L 29
M 24 PE - EB - EP 16 EO 51 CP 10 CR 2 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 2,5/1. Observamos buena representación de todas las líneas celulares destacando la existencia de monocitosis y plasmocitosis con eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De buena celularidad con distribución heterogénea del tejido hematopoyético, se aprecian las alteraciones descritas en el aspirado. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 485

ENFERMO A.L.R.

FECHA 16-6-89 Nº 3

MIELOGRAMA: MB 2 PM 5 M 15 MM 20 C 5 S 90 E 9 B - L 62
M 42 PE - EB - EP 9 EO 21 CP 15 CR 4 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas observándose una marcada monocitosis y moderada plasmocitosis. Reticulares con actividad hemofágica.

BIOPSIA OSEA: Con las alteraciones señaladas. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 497

ENFERMO S.D.J.

FECHA 28-6-89 Nº 4

MIELOGRAMA: MB 10 PM 10 M 19 MM 20 C 20 S 70 E 31 B - L 40
M 21 PE - EB - EP 18 EO 34 CP 5 CR - MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas en todos los estadios madurativos destacando la existencia de una discreta monocitosis y eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De buena estructura celular, se aprecia eosinofilia y presencia de serie granulocítica inmadura. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 502

ENFERMO M.L.N.

FECHA 5-7-89

Nº 5

MIELOGRAMA: MB 6 PM 3 M 17 MM 29 C 12 S 83 E 13 B - L 52
M 30 PE 1 EB - EP 18 EO 30 CP 4 CR 2 MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Se practica punción aspiradora de médula ósea en espina iliaca posterior. Relación mielo-eritroide 2/1. Todas las líneas celulares se encuentran representadas. Moderada monocitosis. Serie roja con megaloblastosis y formas tetraploideas. Hipocelularidad.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica grado I con hemorragia intersticial y edema interfibrilar. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 523

ENFERMO M.M.T.

FECHA 9-8-89

Nº 6

MIELOGRAMA: MB 2 PM 5 M 20 MM 24 C 16 S 70 E 4 B - L 52
M 23 PE - EB - EP 8 EO 37 CP 29 CR 6 MG 4 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación mielo-eritroide 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas sin atipias. Plasmocitosis.

BIOPSIA OSEA: Con celularidad normal. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 543

ENFERMO F.M.M.P.

FECHA 10-9-89 Nº 7

MIELOGRAMA: MB 5 PM 12 M 40 MM 30 C 17 S 63 E - B - L 64
M 44 PE 3 EB - EP 10 EO 24 CP 10 CR 3 MG 3 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Hipocelular con relación mielo-eritroide de 5/1. Médula ósea con hipoplasia de la serie eritrocítica, monocitosis. Serie granulocítica representada en todos los estadios madurativos.

BIOPSIA OSEA: Con hipoplasia grado I, predominio de la serie granulocítica y aislada representación de la serie roja. Edema interfibrilar. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 537

ENFERMO M.C.P.

FECHA 27-8-89 Nº 8

MIELOGRAMA: MB 35 PM 10 M 8 MM 15 C 3 S 55 E 32 B - L 48
M 35 PE - EB - EP 32 EO 26 CP 3 CR - MG 5 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. En la serie granulocítica se aprecia una marcada desviación a la izquierda con presencia de mieloblastos en un 12%, eosinofilia y monocitosis.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal con presencia de serie granulocítica inmadura. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 556

ENFERMO M.M.S.

FECHA 5-10-89 Nº 9

MIELOGRAMA: MB 4 PM 3 M 18 MM 16 C 21 S 90 E 18 B - L 42
M 12 PE - EB - EP 10 EO 50 CP 9 CR 12 MG 5 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. Todas las líneas se encuentran normalmente representadas; hiperplasia de células reticulares con actividad hemofágica. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 542

ENFERMO A.M.T.

FECHA 10-9-89 Nº 10

MIELOGRAMA: MB 12 PM 17 M 26 MM 21 C 5 S 69 E 16 B - L 39
M 41 PE 2 EB - EP 15 EO 37 CP 5 CR 4 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad, relación M/E 3/1. La serie granulocítica está representada con discreta desviación a la izquierda y moderada eosinofilia. Monocitosis marcada. Resto de las líneas celulares normales.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica grado I con abundantes zonas de edema intersticial. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 559

ENFERMO F.R.M.

FECHA 13-10-89 Nº 11

MIELOGRAMA: MB 6 PM 6 M 13 MM 25 C 14 S 70 E 8 B - L 70
M 12 PE - EB - EP 22 EO 42 CP 3 CR 6 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Se practica punción aspiradora de médula ósea obteniéndose buena cantidad de jugo medular rico en grumos. Relación M/E 2/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas. Médula ósea normal.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 574

ENFERMO J.A.P.R.

FECHA 2-11-89 Nº 12

MIELOGRAMA: MB 2 PM 1 M 16 MM 30 C 34 S 84 E 2 B - L 37
M 8 PE 3 EB - EP 11 EO 53 CP 7 CR 3 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación mielo-eritroide de 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas; se puede apreciar una diseritropoyesis con forma tetraploides y necrobiosis así como células reticulares con actividad hemofágica.

BIOPSIA OSEA: Con celularidad normal. Granuloma de gran talla. Reticulina y tricrómico muy aumentados penetrando en el granuloma. Componente óseo normal. Fibrosis grado II.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 590

ENFERMO J.A.P.F.

FECHA 30-11-89 Nº 13

MIELOGRAMA: MB 1 PM 2 M 15 MM 26 C 18 S 75 E 20 B - L 58
M 24 PE - EB 2 EP 12 EO 53 CP 2 CR 1 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas sin atipias ni elementos ajenos a la médula ósea. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 600

ENFERMO R.S.S.

FECHA 22-12-89 Nº 14

MIELOGRAMA: MB 20 PM 8 M 26 MM 26 C 12 S 80 E 14 B - L 39
M 25 PE - EB - EP 12 EO 16 CP 19 CR 10 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 6/1. Se aprecia una hipoplasia de la serie roja con presencia de la serie blanda en todos los estadios madurativos y desviación a la izquierda. Eosinofilia, plasmocitosis y elevación de las células reticulares con actividad hemofágica.

BIOPSIA OSEA: Con buena celularidad, predominio de la serie granulocítica, células reticulares con detritus celulares. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 603

ENFERMO M.L.M.

FECHA 19-12-89 Nº 15

MIELOGRAMA: MB 5 PM 6 M 10 MM 18 C 23 S 75 E 14 B - L 47
M 18 PE - EB - EP 21 EO 41 CP 4 CR 4 MG 5 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Se practica punción aspiradora de médula ósea con buena cantidad de jugo medular rico en grumos. Relación M/E 2/1. Todas las líneas se encuentran normalmente representadas con buen gradiente madurativo. Moderada monocitosis. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 469

ENFERMO F.C.H.

FECHA 19-3-89 Nº 16

MIELOGRAMA: MB PM M MM C S E B L
M PE EB EP EO CP MG M/E

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De muy pobre celularidad con pobre representación de todas las líneas. Monocitosis y plasmocitosis.

BIOPSIA OSEA: Hipocelular grado I, con serigranulocítica inmadura y células reticulares con detritus celulares. Reticulina aumentada. Tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 615

ENFERMO E.B.P.

FECHA 19-1-90 Nº 17

MIELOGRAMA: MB 2 PM 6 M 21 MM 35 C 18 S 68 E 13 B - L 62
M 13 PE 1 EB 1 EP 11 EO 41 CP 5 CR 1 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 2,8/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas en todos los estadios madurativos. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 635

ENFERMO A.A.F.C.

FECHA 14-2-90 Nº 18

MIELOGRAMA: MB 6 PM 6 M 18 MM 16 C 10 S 90 E 9 B - L 70
M - PE 29 EB - EP 6 EO 15 CP 9 CR 6 MG 6 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad en la que existe una relación M/E 6/1. Se observa una marcada hiperplasia de la serie granulocítica y disminución de la serie roja. Reticulares y megacariocitos aumentados.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal en la que se ve un marcado número de megacariocitos y granulomas. Reticulina y tricrómico aumentados en la zona de los granulomas. Componente óseo normal. Fibrosis grado II.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 636

ENFERMO F.J.R.F.

FECHA 26-2-90 Nº 19

MIELOGRAMA: MB 3 PM 6 M 10 MM 30 C 10 S 71 E 22 B - L 57
M 19 PE - EB - EP 16 EO 45 CP 2 CR 8 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 2/1. Todas las líneas se encuentran normalmente representadas con buen gradiente madurativo destacando en la serie roja algunas formas con núcleos necrobióticos. En la serie granulocítica eosinofilia. Hiperplasia de células reticulares con intensa actividad fagocítica.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 663

ENFERMO J.R.R.S.

FECHA 6-4-90 Nº 20

MIELOGRAMA: MB 6 PM 15 M 25 MM 35 C 37 S 66 E 7 B - L 30
M 17 PE - EB - EP 16 EO 34 CP 7 CR 3 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad en la que existe una relación M/E 4,5/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas sin atipias. Destaca la existencia de una discreta hipoplasia roja.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

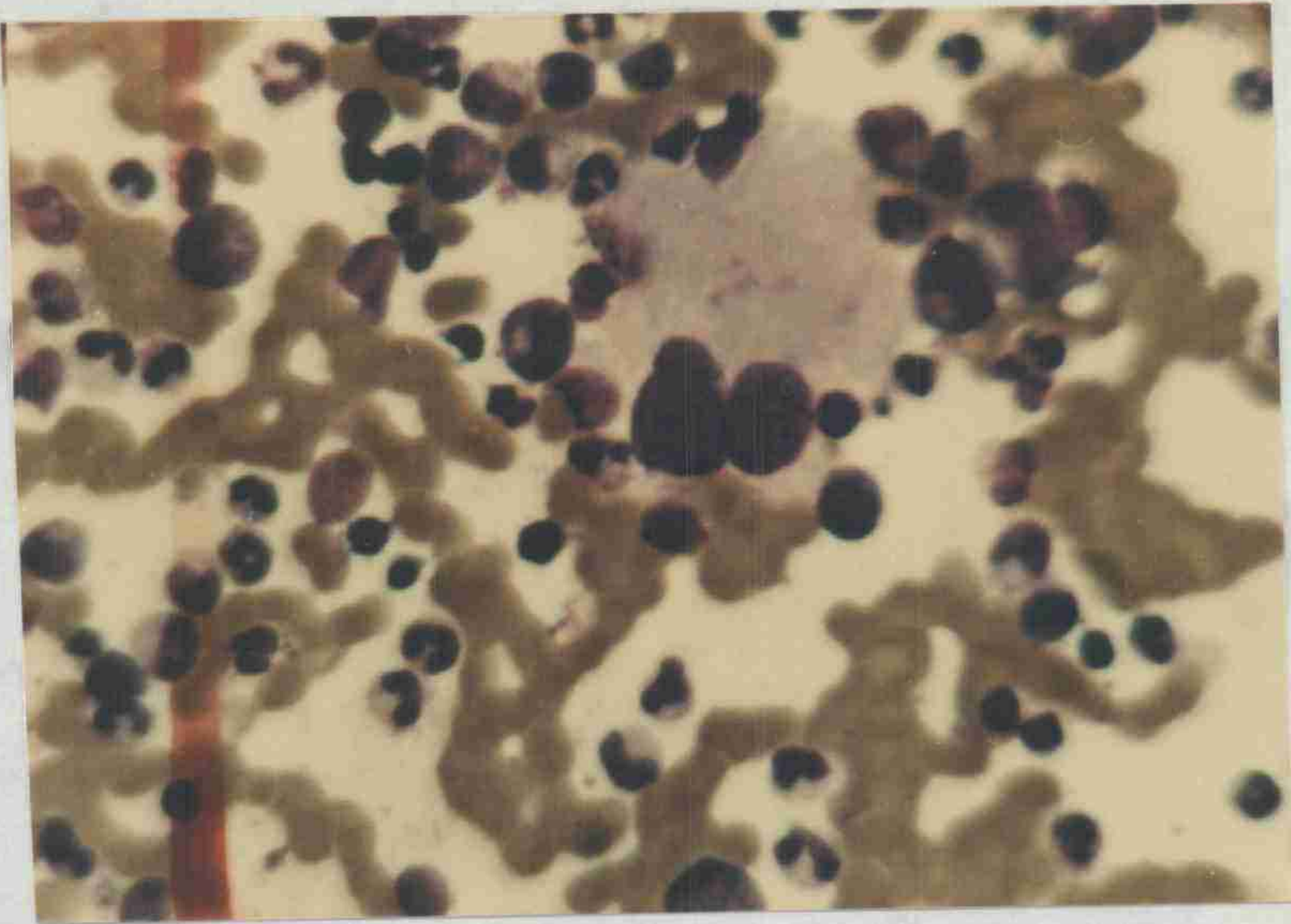


FOTO Nº 1: M. O. NORMAL.

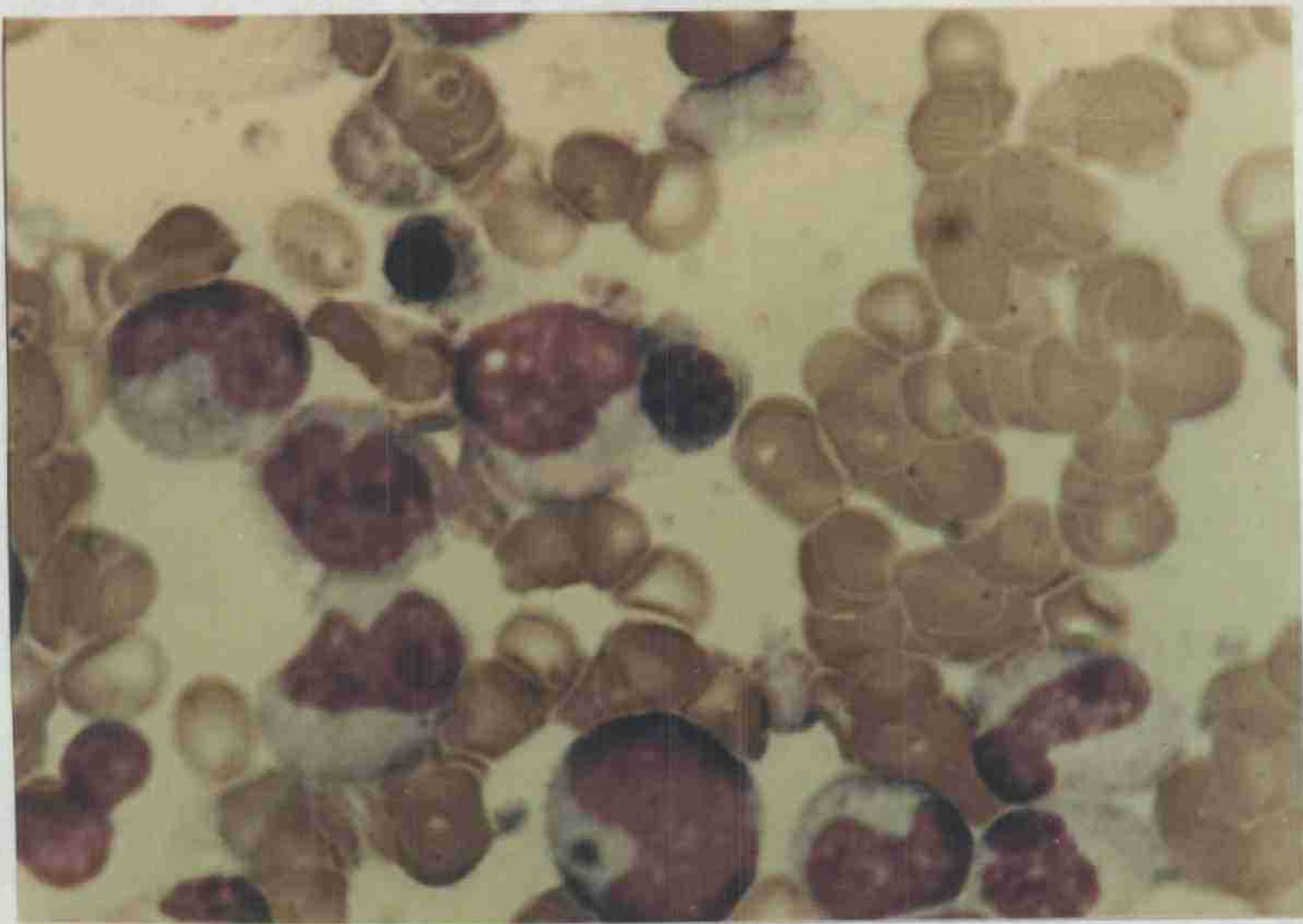


FOTO Nº 2: M. O. MONOCITOSIS.

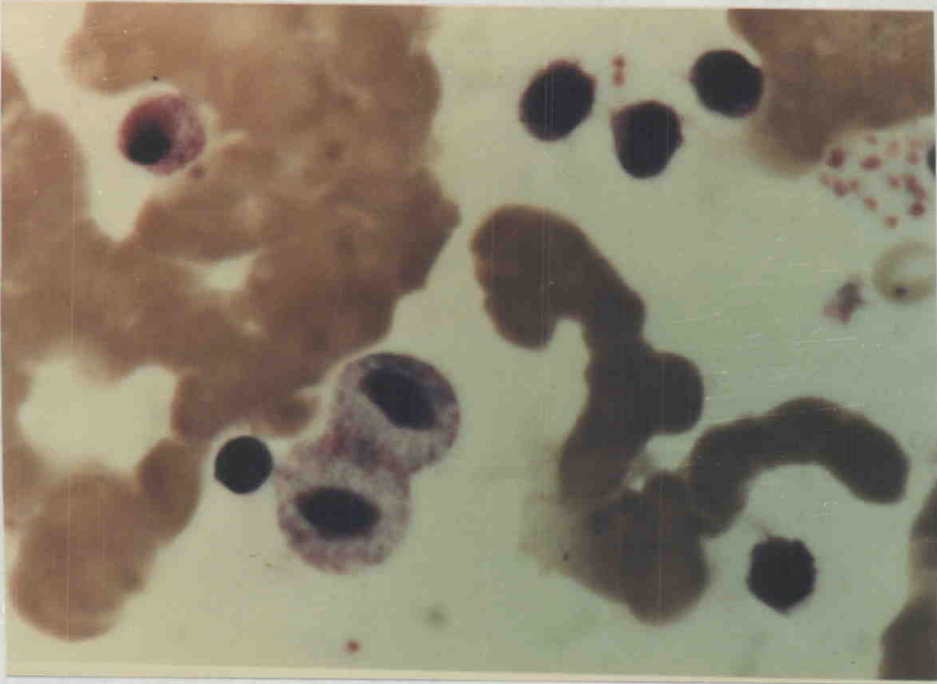


FOTO Nº 3: M. O. DISERITROPOYESIS.

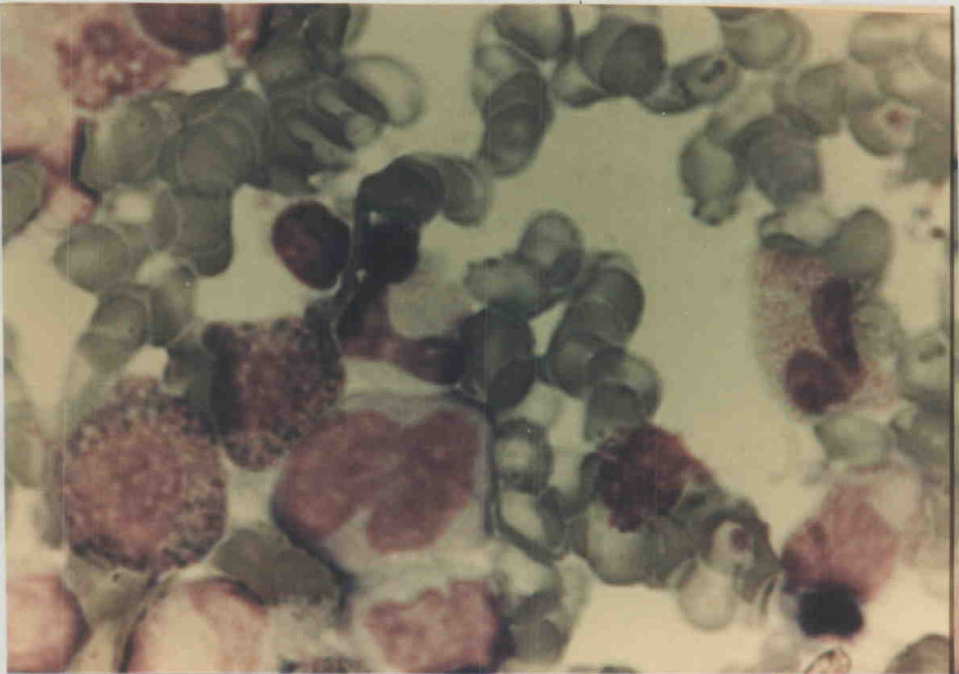


FOTO Nº 4: M. O. EOSINOFILIA.

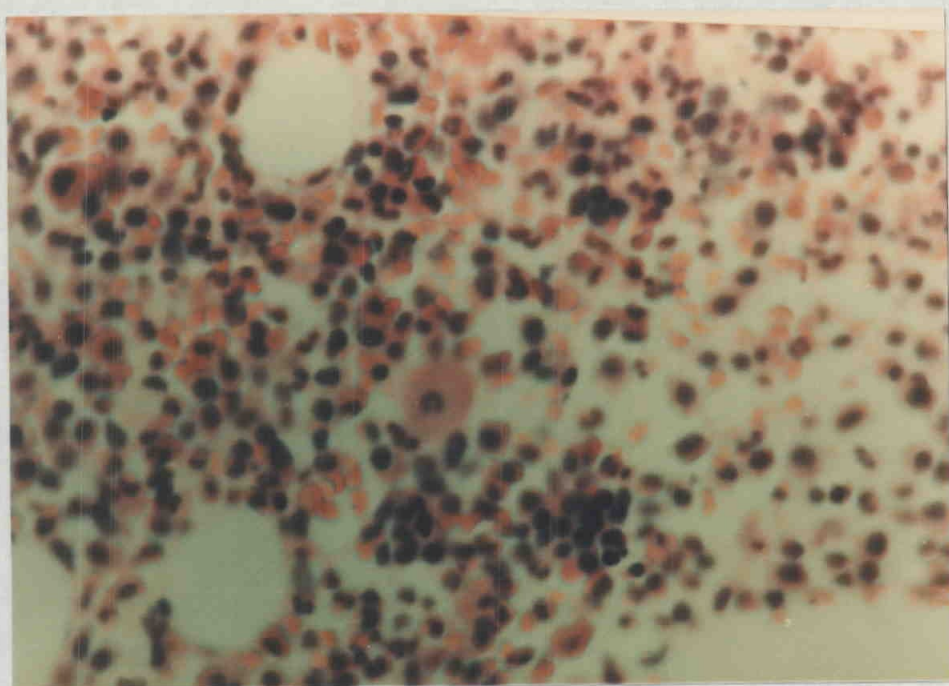


FOTO Nº 5: B. O. NORMAL.

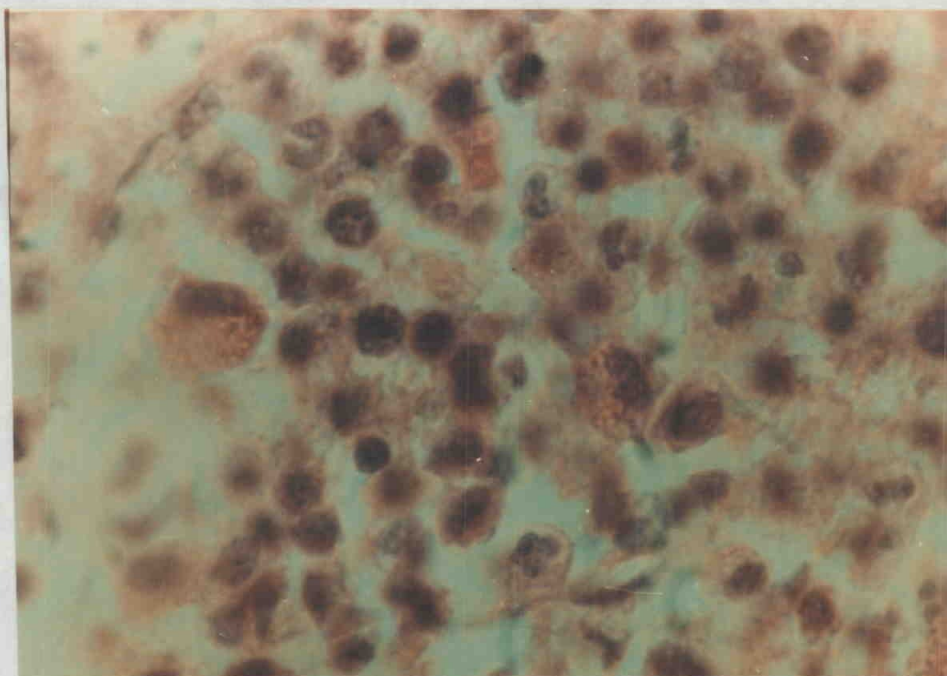


FOTO Nº 6: B. O. EOSINOFILIA DIFUSA.

5.1.3. ALTERACIONES CITOHIISTOLOGICAS EN EL GRUPO CON LINFADENOPATIA.

En las tablas 14 y 15 se exponen los resultados observados en la médula ósea y biopsia de los pacientes en este grupo.

En la tabla nº 14, referida al aspirado medular, se puede apreciar que la celularidad global está conservada en el 75 p. 100 de los casos correspondiendo el 25 p. 100 con hipoplasia a los reflejados en el apartado de la serie roja por destrucción selectiva de esta línea. La serie blanca presenta 4 casos: 4, 7, 12 y 20 con marcada desviación a la izquierda y en dos de ellos (10 p. 100), blastosis. La serie linfoide se caracteriza por su normalidad en el 85 p. 100 de los casos, con un 10 p. 100 de linfopenia y un caso nº 11 con importante linfocitosis.

Las células plasmáticas y los eosinófilos son los elementos celulares porcentualmente más modificados en este grupo, presentándose en un 50 p. 100 de los casos respectivamente con plasmocitosis y eosinofilia. Un paciente presentó una plasmocitosis masiva con gammapatía monoclonal IgG.

En la tabla nº 15 se describen las alteraciones de la biopsia ósea. En lo referente a la celularidad se observan 6 casos, el 30 p. 100 con hipoplasia de grado I por afectación selectiva de la serie roja.

En el caso nº 11 se observa la presencia de un infiltrado

nodular linfoide patológico y en el nº 10 coexiste un infiltrado nodular linfoide con una marcada hiperplasia megacariocítica. En cuanto a la configuración del estroma se evidencia fibrosis de grado I en el 10 p. 100 de los casos y manteniéndose indemne en el 100 p. 100 la trabeculación ósea.

- HALLAZGOS EN EL ASPIRADO DE MEDULA OSEA.

GRUPO DE LINFADENOPATIA -

CELULARIDAD GLOBAL

NORMOCELULARIDAD.....	75 %
HIPOCELULARIDAD.....	25 %

SERIE BLANCA

NORMAL.....	80 %
DESVIACION A LA IZQUIERDA.....	10 %
BLASTOSIS.....	10 %

SERIE ROJA

NORMAL.....	75 %
HIPOPLASIA SELECTIVA.....	25 %
DISERITROPOYESIS.....	5 %

LINFOCITOS

NORMALES.....	85 %
LINFOPENIA.....	10 %
LINFOCITOSIS.....	5 %

CELULAS PLASMATICAS

NORMALES.....	50 %
PLASMOCITOSIS.....	50 %

MONOCITOS

NORMALES.....	30 %
MONOCITOSIS.....	70 %

EOSINOFILOS

NORMALES.....	50 %
EOSINOFILIA.....	50 %
CELULAS RETICULARES HEMOFAGICAS.....	15 %

TABLA Nº 14

- HALLAZGOS EN LA BIOPSIA OSEA.
GRUPO CON LINFADENOPATIA -

CELULARIDAD

NORMOCELULARIDAD.....	70 %
HIPOCELULARIDAD GRADO I.....	30 %
GRADO II.....	0 %
HIPOPLASIA ROJA.....	30 %
AGREGADOS LINFOIDES.....	10 %
GRANULOMAS.....	5 %
HIPERMEGACARIOCITOSIS.....	5 %

MATRIZ

FIBROSIS GRADO I.....	10 %
GRADO II.....	0 %
EDEMA.....	20 %
COMPONENTE OSEO NORMAL.....	100 %

TABLA Nº 15



5.1.4. INFORMES DE MEDULA OSEA Y BIOPSIA.

GRUPO CON LINFADENOPATIA.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 463

ENFERMO F.C.

FECHA 12-6-89 Nº 1

MIEOGRAMA: MB 5 PM 9 M 16 MM 16 C 9 S 62 E 16 B - L 74
M 22 PE - EB - EP 20 EO 39 CP 25 CR 10 MG 3 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación mielo-eritroide de 2/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas destacando plasmocitosis, eosinofilia, hiperplasia de células reticulares con fenómenos hemofágicos. Linfocitos normales.

BIOPSIA OSEA: Con hipoplasia de grado I. Aumento de células reticulares con fagocitosis. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 379

ENFERMO F.F.B.

FECHA 17-4-89 Nº 2

MIEOGRAMA: MB 3 PM 5 M 14 MM 18 C 21 S 90 E 22 B - L 78
M 17 PE - EB 13 EP 25 EO 61 CP 10 CR 6 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. Observamos buena representación de todas las líneas celulares con moderada eosinofilia, plasmocitosis, aumento de células reticulares con fagocitosis. Alteraciones madurativas de la serie roja. Necrobiosis.

BIOPSIA OSEA: Con celularidad normal. Eosinofilia. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 466

ENFERMO A.P.G.

FECHA 18-5-89 Nº 3

MIELOGRAMA: MB - PM 9 M 14 MM 16 C 10 S 104 E 6 B - L 60
M 50 PE - EB - EP 5 EO 11 CP 12 CR - MG 3 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación mielo-eritroide 5/1. Se observa una hiperplasia de la serie granulocítica, con desplazamiento de la roja. Monocitosis y moderada plasmocitosis.

BIOPSIA OSEA: Con hipoplasia grado I. Abundantes zonas de hemorragia y predominio de la serie blanca sobre la roja. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 584

ENFERMO E.O.F.

FECHA 24-11-89 Nº 4

MIELOGRAMA: MB 23 PM 16 M 21 MM 28 C 18 S 70 E 6 B - L 41
M 12 PE - EB - EP 2 EO 40 CP 16 CR 4 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Se practica punción aspiradora de médula ósea obteniéndose buena cantidad de jugo medular rico en grumos. Relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas con predominio de formas inmaduras en la serie blanca. Plasmocitosis.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal con predominio de formas inmaduras de la serie blanca. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 412

ENFERMO A.B.P.

FECHA 12-3-89 Nº 5

MIELOGRAMA: MB 4 PM 18 M 22 MM 18 C 11 S 60 E 11 B - L 27
M 26 PE - EB - EP 23 EO 34 CP 40 CR 2 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con trastornos madurativos en todas las líneas. Relación M/E 3/1. Se observa fundamentalmente una importante plasmocitosis. Linfopenia. Moderada eosinofilia. Serie roja con trastornos necrobióticos.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Existe un importante infiltrado de células plasmáticas. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 477

ENFERMO M.D.M.

FECHA 15-6-89 Nº 6

MIELOGRAMA: MB 4 PM 10 M 22 MM 14 C 13 S 90 E 20 B - L 37
M 38 PE - EB - EP 12 EO 20 CP 6 CR 2 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad. Relación mielo-eritroide 5/1. Las líneas celulares están representadas en todos sus estadios madurativos, con depresión de la serie roja. Existe igualmente un aumento de monocitos y eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De buena celularidad en la que se aprecia un aumento de la serie blanca sobre la roja, eosinófilos y monocitos. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 478

ENFERMO A.O.D.

FECHA 15-6-89 Nº 7

MIELOGRAMA: MB 20 PM 11 M 11 MM 21 C 10 S 100 E 8 B - L 50
M 25 PE - EB - EP 13 EO 20 CP 10 CR 1 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Mediana celularidad con relación mielo-eritroide 5/1. Predominio de la serie blanca sobre la roja y representada la blanca con abundantes elementos inmaduros. Monocitosis y plasmocitosis discreta.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica grado I, con abundante serie blanca y escasez de islotes eritroblásticos. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales. Zonas de edema.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 488

ENFERMO A.G.V.

FECHA 20-6-89 Nº 8

MIELOGRAMA: MB 6 PM 12 M 12 MM 14 C 5 S 104 E 15 B - L 40
M 41 PE - EB - EP 5 EO 20 CP 9 CR 16 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 6/1. La serie roja se encuentra pobremente representada; por contra existe una gran representación de la serie granulocítica. Eosinofilia. Plasmocitosis moderada. Monocitosis e hiperplasia de células reticulares.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Hipoplasia de la serie roja. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 489

ENFERMO I.M.A.

FECHA 20-6-89 Nº 9

MIELOGRAMA: MB 12 PM 10 M 20 MM 32 C 5 S 65 E 15 B - L 35
M 43 PE - EB - EP 31 EO 42 CP 7 CR 3 MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad relación M/E 2/1. Todas las líneas celulares se encuentran bien representadas; destacando una franca monocitosis y eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De buena celularidad. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 492

ENFERMO F.D.R.

FECHA 22-6-89 Nº 10

MIELOGRAMA: MB 4 PM 2 M 14 MM 22 C 11 S 81 E 18 B - L 40
M 32 PE - EB - EP 20 EO 34 CP 5 CR 7 MG 10 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación mielo-eritroide de 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran bien representadas con marcada monocitosis e hiperplasia megacariocítica. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De buena celularidad en la que se aprecia fundamentalmente una marcada hiperplasia de megacariocitos y un nódulo linfoideo patológico. Reticulina y tricrómico elevados contorneando al nódulo. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 494

ENFERMO E.F.F.

FECHA 25-6-89 Nº 11

MIELOGRAMA: MB 4 PM 3 M 9 MM 10 C 6 S 74 E 13 B - L 98
M 23 PE - EB - EP 10 EO 44 CP 6 CR - MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad, en la que se aprecia una relación M/E de 2/1. Todas las líneas celulares se encuentran bien representadas, destacando una importante linfocitosis y más discreta monocitosis y eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica con la presencia de un nódulo linfoideo y discreta elevación de las fibras de reticulina. Tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 505

ENFERMO M.C.L.

FECHA 9-7-89 Nº 12

MIELOGRAMA: MB 20 PM 14 M 28 MM 26 C 9 S 73 E 8 B - L 40
M 22 PE - EB - EP 28 EO 32 CP 6 CR 5 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Se practica punción aspiradora de médula ósea obteniéndose buena cantidad de jugo medular rico en grumos. Relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran representadas destacando una discreta desviación a la izquierda de la serie blanca y monocitosis.

BIOPSIA OSEA: Con celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 521 ENFERMO J.R.D. FECHA 8-8-89 Nº 13

MIELOGRAMA: MB 2 PM 2 M 10 MM 21 C 28 S 118 E 4 B - L 32
 M 30 PE - EB - EP 6 EO 32 CP 4 CR 8 MG 3 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 5/1. Se aprecia representación de todas las líneas celulares con predominio de la serie granulocítica e hipoplasia de la serie roja.

BIOPSIA OSEA: Con celularidad normal. Hipoplasia de la serie roja. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 522 ENFERMO A.C.R. FECHA 4-8-89 Nº 14

MIELOGRAMA: MB 7 PM 3 M 16 MM 23 C 12 S 110 E 20 B - L 31
 M 15 PE - EB - EP 11 EO 45 CP 1 CR 5 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación mielo-eritroide 3/1. Se aprecia representación normal de todas las líneas celulares apreciándose eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Eosinofilia. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 535

ENFERMO J.D.B.

FECHA 27-8-89 Nº 15

MIELOGRAMA: MB 4 PM 5 M 25 MM 40 C 28 S 80 E 14 B - L 40
M 3 PE - EB - EP 13 EO 41 CP 23 CR - MG 4 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad con relación mielo-eritroide 3/1. Todas las líneas se encuentran bien representadas; destacando una marcada plasmocitosis y eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: Con celularidad disminuida grado I, plasmocitosis y eosinofilia. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 524

ENFERMO F.G.P.

FECHA 4-8-89 Nº 16

MIELOGRAMA: MB 3 PM 2 M 10 MM 23 C 11 S 95 E 4 B - L 54
M 23 PE - EB - EP 10 EO 47 CP 11 CR 8 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación mielo-eritroide 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas. Discreta monocitosis.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 525

ENFERMO D.B.M.

FECHA 7-8-89

Nº 17

MIELOGRAMA: MB 5 PM 3 M 11 MM 22 C 6 S 95 E 6 B - L 54
M 12 PE - EB - EP 20 EO 46 CP 11 CR 5 MG 4 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad en la que se aprecia una normal representación de todas las líneas celulares. Moderada monocitosis.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 541

ENFERMO J.C.R.

FECHA 10-9-89

Nº 18

MIELOGRAMA: MB 2 PM 4 M 18 MM 27 C 27 S 118 E 6 B - L 42
M 16 PE 2 EB 1 EP 4 EO 37 CP 3 CR 1 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad con normal representación de todas las líneas celulares. Relación M/E 4/1.

BIOPSIA OSEA: Con hipoplasia grado I y abundantes zonas de hemorragia y edema. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 496

ENFERMO M.A.G.

FECHA 28-6-89 Nº 19

MIEOGRAMA: MB 3 PM 4 M 17 MM 21 C 11 S 88 E 10 B - L 52
M 33 PE 4 EB - EP 16 EO 30 CP 8 CR 3 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas en todos los estadios madurativos. Se aprecia una discreta monocitosis.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 577

ENFERMO M.C.V.

FECHA 9-11-89 Nº 20

MIEOGRAMA: MB 13 PM 26 M 20 MM 21 C 25 S 71 E 6 B - L 27
M 25 PE - EB - EP 6 EO 21 CP 18 CR 17 MG 4 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad en la que se aprecia una relación M/E 5/1. Todas las líneas se encuentran representadas con predominio de la serie granulocítica que a su vez tiene desviación a la izquierda. Hipoplasia de la serie eritrocítica con alteraciones madurativas en forma de tetraploides y necrobiosis. Células reticulares aumentadas con actividad fagocítica.

BIOPSIA OSEA: Con celularidad global normal. Hipoplasia de la serie roja. Reticulina, tricrómico y componente óseo normales.

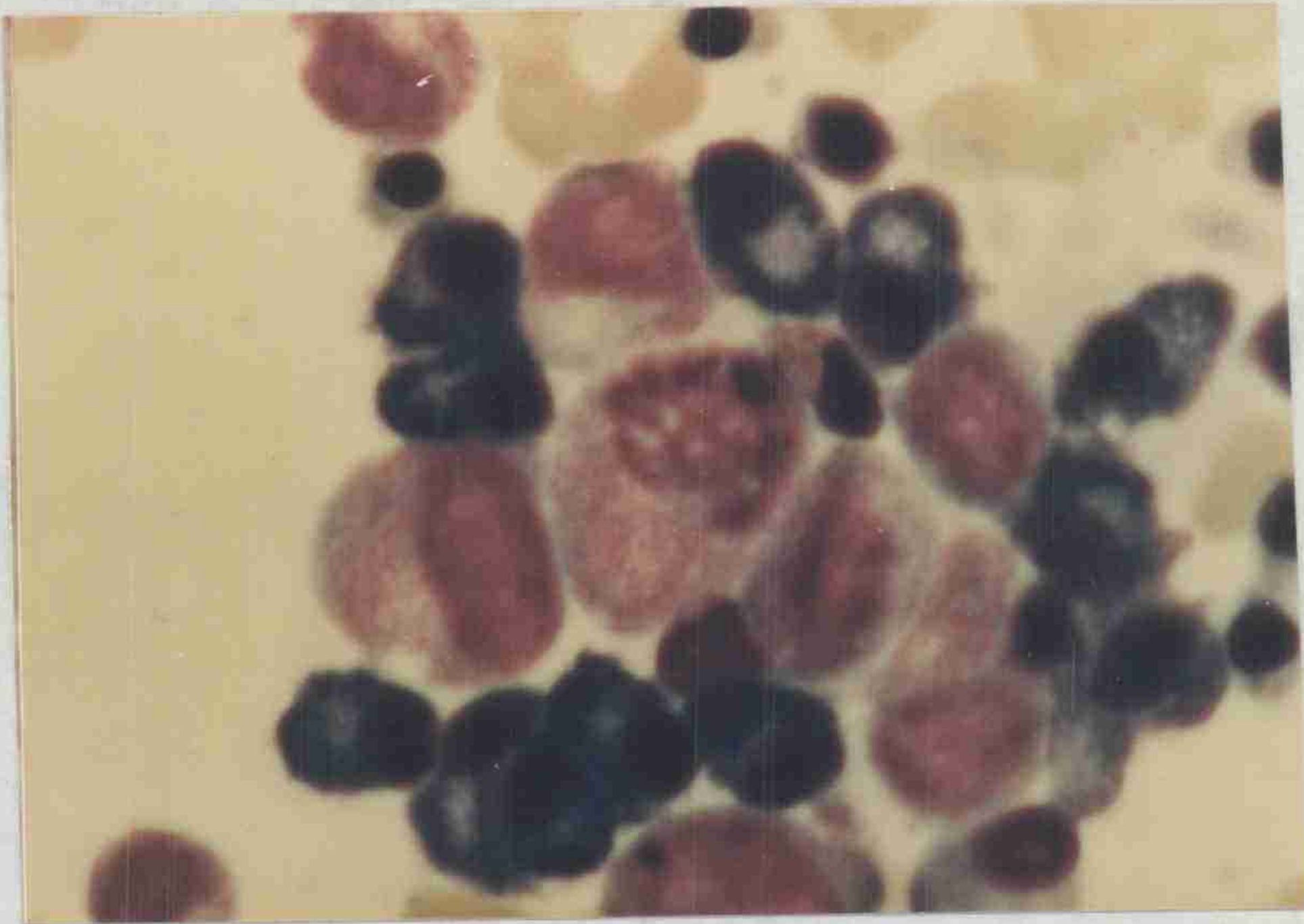


FOTO Nº 7: M. O. ACUMULO DE C. PLASMATICAS

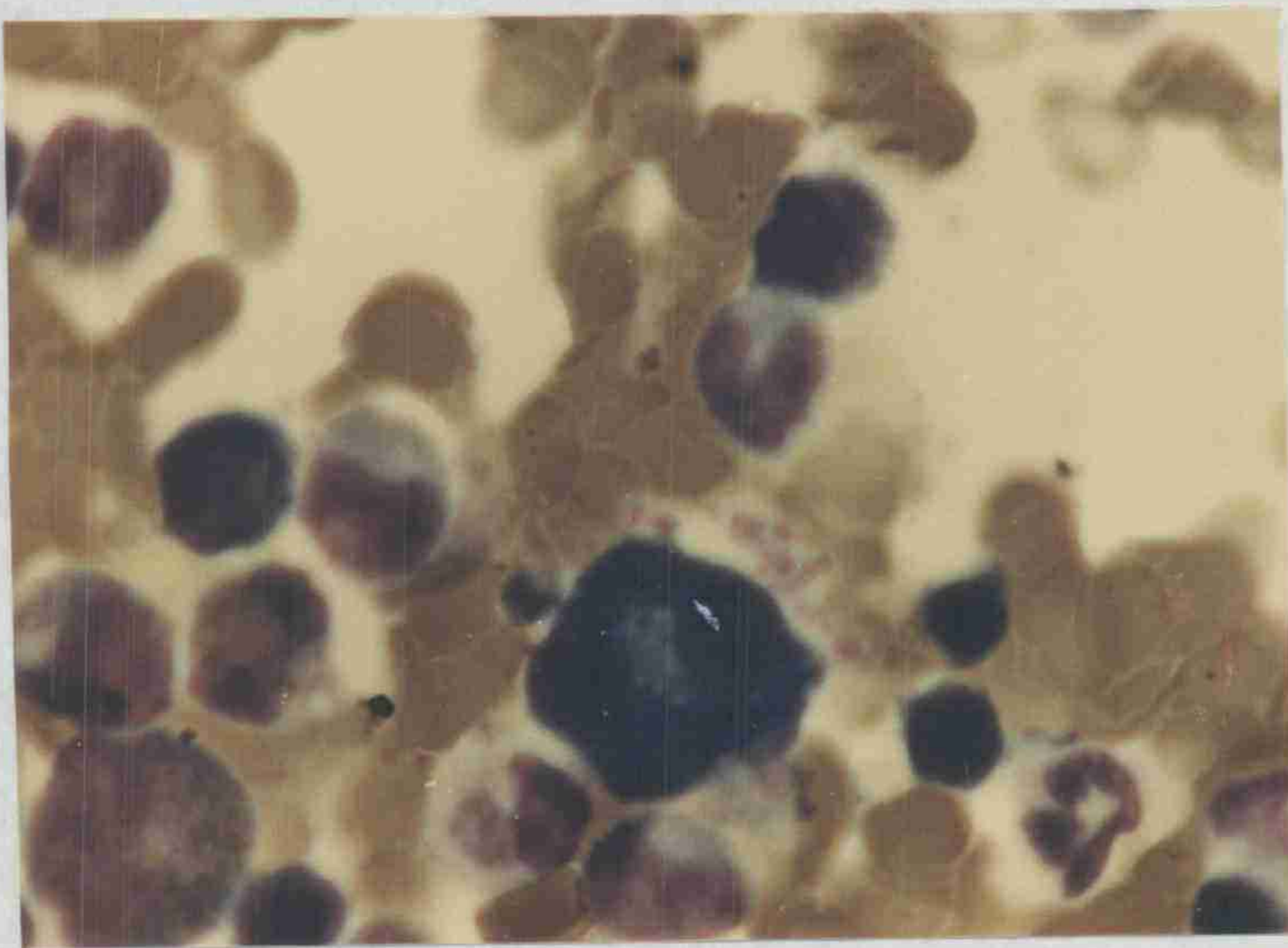


FOTO Nº 8: M. O. C. PLASMATICA TETRAPLOIDE, EOSINOFILOS.

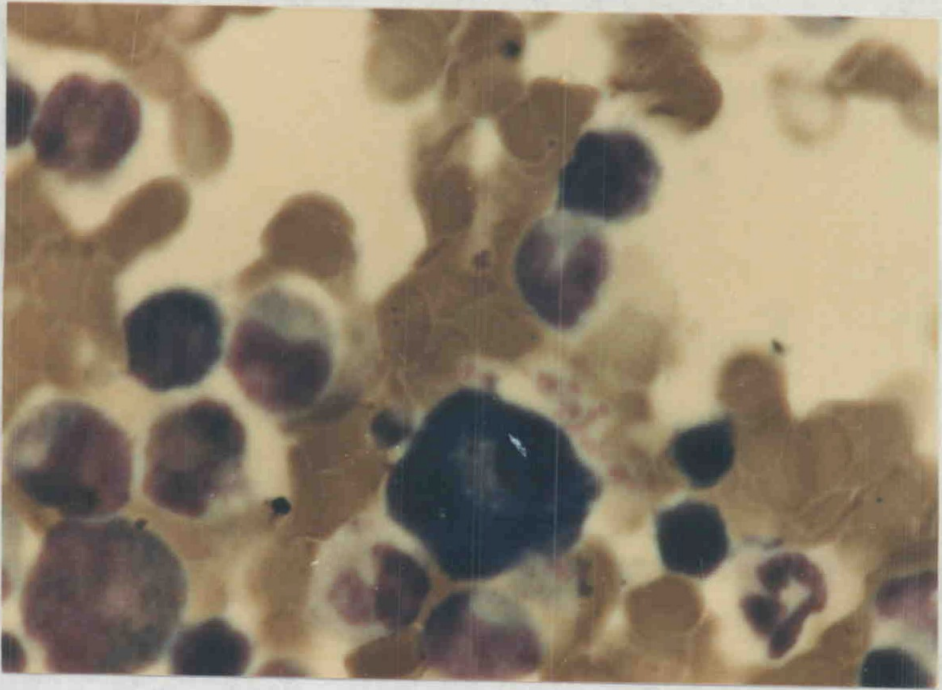


FOTO Nº 9: M. O. S. BLANCA INMADURA. C. PLASMATICAS.
EOSINOFILOS.

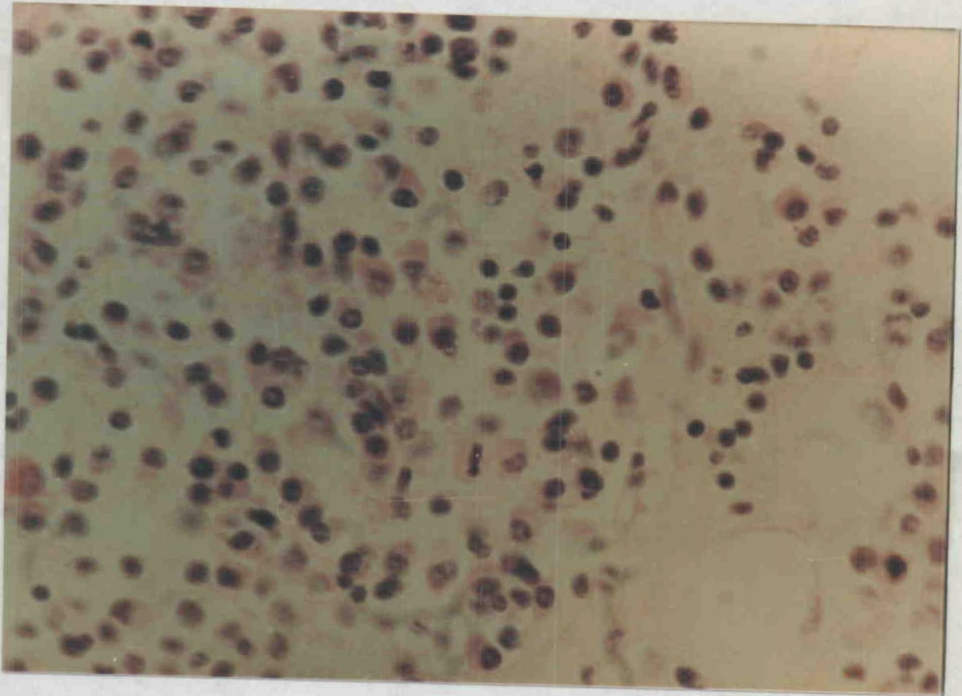


FOTO Nº 10: B. O. INFILTRADO PLASMOCITICO.

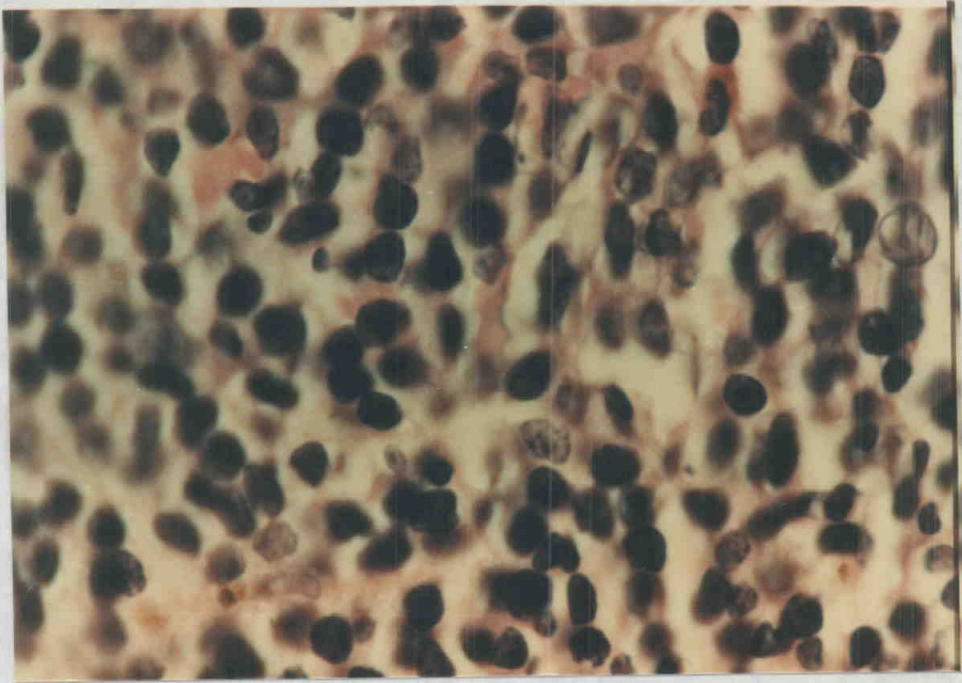


FOTO Nº 11: B. O. NODULO LINFOIDEO.



FOTO Nº 12: B. O. FIBROSIS GRADO I.

5.1.5. ALTERACIONES CITO-HISTOLOGICAS EN EL GRUPO SIDA.

En las tablas nº 16 y 17 se exponen los resultados de estos pacientes. La celularidad global está afectada en 12 casos (60 p. 100), por detrimento de las series roja y blanca conjuntamente. La serie blanca o granulocítica está alterada en un 65 p. 100 de los casos por manifiesto grado de inmadurez en 10 casos (50 p. 100) y por blastosis claramente definida en 3 (15 p. 100), casos 2, 8, 15.

La serie roja es hipoplásica en el 40 p. 100 de los pacientes y en 2 casos (10 p. 100) tiene alteraciones diseritropoyéticas. Hay linfopenia marcada en el 20 p. 100, casos nº 2, 3, 7 y 10 y eosinofilia y plasmocitosis en 11 pacientes respectivamente, lo que representa un 55 p. 100 del total estudiado en este grupo. En cuanto a los monocitos están aumentados en 14 casos es decir el 70 p. 100, observándose actividad hemofágica por células reticulares en 3 pacientes es decir un 15 p. 100.

En lo referente a la biopsia ósea se puede observar en la tabla nº 17, que existe una hipoplasia de grado I en 8 casos (40 p. 100) y de grado II en 5 casos (25 p. 100). Esta hipocelularidad es debida a la afectación medular global, excepto en 3 casos de hipoplasia grado I que está producida por afectación selectiva roja.

Destaca en este grupo la importante afectación

granulomatosa múltiple que se observa en 6 pacientes, 30 p. 100 del total, casos nº 10, 13, 14, 15, 17 y 19.

En cuanto a la estructura matriz se puede apreciar un grado de fibrosis I en 3 casos (15 p. 100) y de grado II en 7 casos (35 p. 100). El edema está presente en 5 pacientes (25 p. 100) y la trabeculación ósea es normal en el 95 p. 100 del total de los casos.

- HALLAZGOS EN EL ASPIRADO DE MEDULA OSEA.

GRUPO S.I.D.A. -

CELULARIDAD GLOBAL

NORMOCELULARIDAD.....	40 %
HIPOCELULARIDAD.....	60 %

SERIE BLANCA

NORMAL.....	35 %
DESVIACION A LA IZQUIERDA.....	50 %
BLASTOSIS.....	15 %

SERIE ROJA

NORMAL.....	50 %
HIPOPLASIA SELECTIVA.....	40 %
DISERITROPOYESIS.....	10 %

LINFOCITOS

NORMALES.....	80 %
LINFOPENIA.....	20 %

CELULAS PLASMATICAS

NORMALES.....	45 %
PLASMOCITOSIS.....	55 %

MONOCITOS

NORMALES.....	30 %
MONOCITOSIS.....	70 %

EOSINOFILOS

NORMALES.....	45 %
EOSINOFILIA.....	55 %
CELULAS RETICULARES HEMOFAGICAS.....	15 %

TABLA Nº 16

- HALLAZGOS EN LA BIOPSIA OSEA.

GRUPO S.I.D.A. -

CELULARIDAD

MONOCELULARIDAD.....	35 %
HIPOCELULARIDAD GRADO I.....	40 %
GRADO II.....	25 %
HIPOPLASIA ROJA.....	15 %
AGREGADOS LINFOIDES.....	0 %
GRANULOMAS.....	30 %

MATRIZ

FIBROSIS GRADO I.....	15 %
GRADO II.....	35 %
EDEMA.....	25 %
COMPONENTE OSEO NORMAL.....	95 %

TABLA Nº 17

5.1.6. INFORMES DE MEDULA OSEA Y BIOPSIA OSEA.

GRUPO S.I.D.A.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 412

ENFERMO A.O.P.

FECHA 10-1-89 Nº 1

MIELOGRAMA: MB - PM - M 7 MM 10 C 8 S 71 E 1 B - L 61
M 10 PE - EB - EP 2 EO 20 CP 10 CR - MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De poca celularidad. Plasmocitosis reactiva. Punción blanca.

BIOPSIA OSEA: Con gran celularidad, abundante serie blanca inmadura, megacariocitos y células plasmáticas aumentados. Células reticulares con fenómenos hemofágicos. Reticulina y tricrómico aumentados. Fibrosis grado II. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 482

ENFERMO J.A.S.R.

FECHA 15-6-89 Nº 2

MIELOGRAMA: MB 4 PM 6 M 20 MM 16 C 10 S 109 E 12 B 14 L 20
M 37 PE - EB - EP 9 EO 41 CP 12 CR 1 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad. Relación mielo-eritroide 3/1. Todas las líneas se encuentran normalmente representadas con presencia de un 5% de elementos blásticos de estirpe granulocítica. Monocitosis marcada. Eosinofilia y plasmocitosis.

BIOPSIA OSEA: Hipocelular grado I con zonas de edema y sufusión hemorrágica. Reticulina y tricrómico normales. Zonas de edema interfibrilar. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 486

ENFERMO J.R.T.

FECHA 19-6-89 Nº 3

MIELOGRAMA: MB 3 PM 18 M 30 MM 13 C 10 S 84 E 18 B - L 11
M 5 PE - EB 1 EP 16 EO 40 CP 17 CR 6 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. Todas las líneas se encuentran representadas. Linfopenia. Eosinofilia moderada y plasmocitosis. Células reticulares discretamente elevadas.

BIOPSIA OSEA: Con buena celularidad. Eosinófilos y plasmáticas elevadas. Reticulina, tricrómico y trabéculas óseas normales. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 536

ENFERMO C.H.M.

FECHA 27-8-89 Nº 4

MIELOGRAMA: MB 2 PM - M 3 MM 4 C 12 S 87 E 2 B - L 80
M 51 PE - EB - EP 10 EO 10 CP 33 CR - MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De pobre celularidad, en la que se aprecia marcada monocitosis y plasmocitosis.

BIOPSIA OSEA: Hipocelular grado II con marcada plasmocitosis. Monocitos. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal. Edema.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 546

ENFERMO R.G.R.

FECHA 14-9-89 Nº 5

MIELOGRAMA: MB 10 PM 4 M 12 MM 14 C 5 S 104 E 5 B - L 74
M 26 PE - EB - EP 3 EO 29 CP 8 CR 1 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De pobre celularidad, relación M/E 3/1. Se aprecia representación de todas las líneas pero disminuidas cuantitativamente. Monocitosis.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica, grado II, con zonas de edema y sufusión hemorrágica. Reticulina aumentada. Tricrómico normal. Estructura ósea normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 547

ENFERMO J.A.P.P.

FECHA 23-9-89 Nº 6

MIELOGRAMA: MB PM M MM C S E B L
M PE EB EP EO CP MG M/E

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Dureza ósea aumentada. Punción blanca.

BIOPSIA OSEA: Con marcada hipoplasia grado I y plasmocitosis. Células reticulares con actividad hemofágica. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 664

ENFERMO E.G.A.

FECHA 22-4-90 Nº 7

MIELOGRAMA: MB 31 PM 36 M 34 MM 24 C 30 S 54 E 13 B - L 27
M 12 PE - EB - EP 3 ED 24 CP 6 CR 4 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad en la que existe una relación M/E 6/1. Se observa una hiperplasia de la serie granulocítica con predominio de elementos inmaduros con hipoplasia roja. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal: moderada fibrosis reticulínica.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 555

ENFERMO C.M.A.

FECHA 5-10-89 Nº 8

MIELOGRAMA: MB 3 PM 2 M 10 MM 14 C 1 S 100 E 12 B - L 40
M 62 PE - EB - EP 3 ED 22 CP 21 CR - MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De pobre celularidad. Destaca la presencia de elementos inmaduros de la serie granulocítica en un 6%. Monocitosis importante e hiperplasia de células plasmáticas y moderada eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica grado I con plasmocitosis y elementos de la serie granulocítica inmaduros. Abundante serie blanca inmadura. Sufusión hemorrágica. Reticulina con forma interfibrilar. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 569

ENFERMO J.R.G.

FECHA 2-11-89 Nº 9

MIELOGRAMA: MB 30 PM 14 M 20 MM 13 C 10 S 56 E 10 B - L 50
M 54 PE - EB - EP 10 EO 20 CP 3 CR - MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Con buena celularidad y relación M/E (4,7/1). Se aprecia una hiperplasia de las formas inmaduras de la serie granulocítica (mieloblastos promielocitos 15%), así como una marcada monocitosis.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal con predominio de la serie blanca y reticulina aumentada. Fibrosis grado I. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 657

ENFERMO J.L.S.P.

FECHA 23-3-90 Nº 10

MIELOGRAMA: MB 19 PM 19 M 21 MM 22 C 12 S 36 E 24 B - L 19
M 14 PE - EB - EP 25 EO 37 CP 49 CR 4 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Buena celularidad. Relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran representadas con presencia de serie blanda inmadura; plasmocitosis y eosinofilia. Linfopenia.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal con presencia de un granuloma y marcada fibrosis reticulínica colagénica grado II. Trabéculas óseas normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 572

ENFERMO F.G.R.

FECHA 4-11-89 Nº 11

MIELOGRAMA: MB 30 PM 10 M 8 MM 29 C 33 S 90 E 4 B - L 30
M 28 PE - EB - EP 6 EO 36 CP 10 CR 4 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad en la que se aprecia una relación M/E de 4/1. La serie blanca está representada con desviación a la izquierda (mieloblastos promielocitos) 13%, moderada monocitosis.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica grado I respetando algunas áreas de contenido hematopoyético. Reticulina normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 581

ENFERMO M.J.C.M.

FECHA 21-11-89 Nº 12

MIELOGRAMA: MB 43 PM 12 M 10 MM 21 C 5 S 72 E 12 B - L 40
M 31 PE - EB - EP 12 EO 20 CP 6 CR 6 MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De rica celularidad en la que se aprecia una relación mielo-eritroide de 5/1. Todas las líneas se encuentran representadas; existe una hiperplasia de la serie granulocítica sobre la eritrocítica; presentando en la serie blanca gran predominio de formas inmaduras. Eosinofilia y monocitosis.

BIOPSIA OSEA: De celularidad normal con predominio de la serie granulocítica. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 580

ENFERMO A.G.G.

FECHA 21-11-89 Nº 13

MIELOGRAMA: MB 20 PM 16 M 17 MM 16 C 20 S 80 E 6 B - L 61
M 35 PE - EB 1 EP 1 EO 25 CP 13 CR 9 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 6/1. Dureza ósea aumentada. Se observa una marcada hiperplasia de la serie blanca sobre la eritrocítica con predominio de formas inmaduras y plasmocitosis.

BIOPSIA OSEA: Normocelular con presencia de formas nodulares granulomatosas. Reticulina y tricrómico elevados. Fibrosis grado II. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 582

ENFERMO J.J.A.

FECHA 21-11-90 Nº 14

MIELOGRAMA: MB 4 PM 1 M 14 MM 16 C 5 S 67 E 20 B - L 50
M 34 PE - EB 3 EP 25 EO 36 CP 26 CR 6 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad con relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas destacando la presencia de monocitosis, plasmocitosis y eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: Con abundantes focos granulomatosos, hiperplasia y con plasmocitosis reactiva. Reticulina y tricrómico elevados. Fibrosis grado II. Componente óseo con osteoblastos activados. Trabéculas normales.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 604

ENFERMO C.T.G.

FECHA 21-12-89 Nº 15

MIELOGRAMA: MB PM M MM C S E B L
M PE EB EP EO CP MG M/E

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De pobre celularidad en la que sólo se aprecian aislados elementos blásticos.

BIOPSIA OSEA: Hipocelular grado II con fibrosis y granulomas. Reticulina y tricrómico elevados. Componente óseo normal. Fibrosis grado II.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 589

ENFERMO J.M.L.G.

FECHA 30-11-89 Nº 16

MIELOGRAMA: MB 15 PM 3 M 11 MM 12 C 1 S 70 E 5 B - L 63
M 45 PE - EB - EP 5 EO 44 CP 17 CR 4 MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Buena cantidad de jugo medular rico en grumos. Relación M/E 3/1. Todas las líneas celulares se encuentran normalmente representadas con desviación a la izquierda de la serie blanca. Monocitosis, hiperplasia de células plasmáticas.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica grado I. Plasmocitosis. Fibrosis grado II. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 611 ENFERMO J.L.M.C. FECHA 5-1-90 Nº 17

MIELOGRAMA: MB 14 PM 37 M 30 MM 30 C 6 S 48 E 5 B - L 28
 M 8 PE - EB - EP 22 EO 58 CP 9 CR 5 MG 1 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De buena celularidad con relación M/E 3/1. Se observa una mayor representación de elementos de serie blanca inmadura a nivel de mieloblastos promielocitos.

BIOPSIA OSEA: Con grandes zonas granulomatosas y fibrosis marcada reticulínica y tricrómica grado II. Componente óseo normal.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 290 ENFERMO C.P. FECHA 20-2-90 Nº 18

MIELOGRAMA: MB 6 PM 24 M 13 MM 34 C 21 S 80 E 14 B - L 31
 M 30 PE - EB - EP 5 EO 25 CP 10 CR 6 MG 5 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De celularidad disminuida con relación M/E 6/1. Se observa un descenso de la celularidad roja con hiperplasia blanca compensadora y abundantes formas inmaduras. Aumento de células reticulares con actividad hemofágica. Discreta monocitosis. Hiperplasia megacariocítica. Necrobiosis roja. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: Discretamente hipoplásica grado II con abundante serie blanca y megacariocítica. Células reticulares con actividad hemofágica. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 637

ENFERMO A.C.S.

FECHA 3-3-90

Nº 19

MIELOGRAMA: MB 4 PM 4 M 28 MM 39 C 22 S 79 E 12 B - L 20
M 30 PE - EB - EP 8 EO 33 CP 6 CR 2 MG - M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: Buena cantidad de jugo medular con mediana cantidad de grumos. Hipocelular con relación M/E 5/1. Se observa una hipoplasia en la serie eritrocítica y monocitosis. Eosinofilia.

BIOPSIA OSEA: Con hipoplasia grado II en la que se aprecian tres granulomas con una zona central de necrosis. Reticulina y tricrómico aumentados. Componente óseo normal. Fibrosis grado II.

=====

INFORME DE MEDULA OSEA

MO Nº 643

ENFERMO C.N.G.

FECHA 12-3-90

Nº 20

MIELOGRAMA: MB 8 PM 29 M 9 MM 25 C 16 S 60 E 21 B - L 44
M 25 PE - EB - EP 17 EO 20 CP 18 CR 18 MG 2 M/E -

EXAMEN MICROSCOPICO

MEDULA OSEA: De mediana celularidad en la que existe una relación M/E 4,5/1. La serie granulocítica está representada en todos los estadios madurativos; eosinofilia. Serie roja hipoplásica y con signos de diseritropoyesis. Moderada plasmocitosis y elevación de las células reticulares.

BIOPSIA OSEA: Hipoplásica grado I. Plasmocitosis y eosinofilia. Reticulina y tricrómico normales. Componente óseo normal.

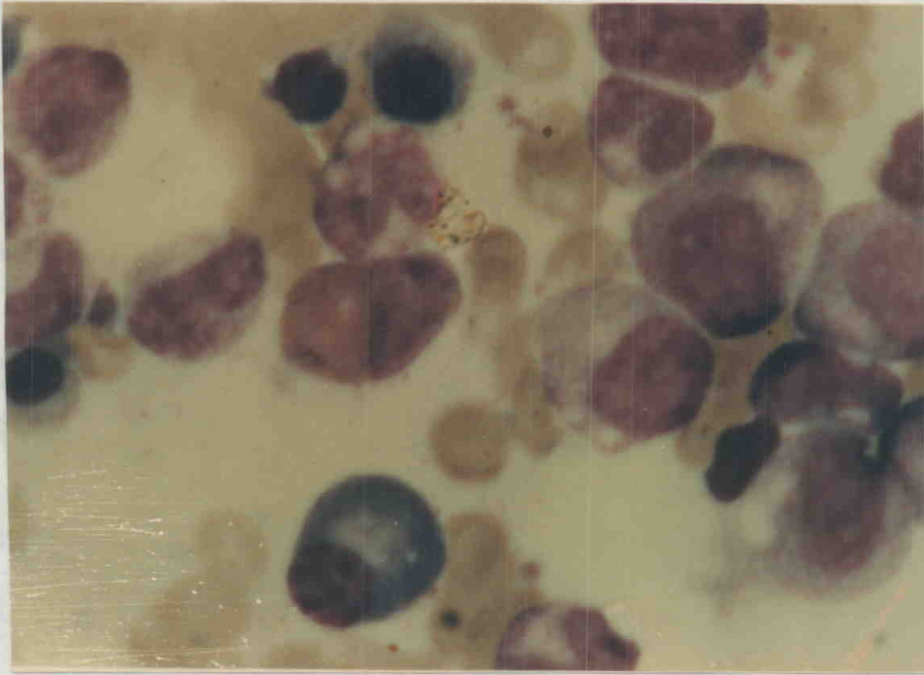


FOTO Nº 13: M. O. BLASTOSIS, EOSINOFILIA Y C. PLASMATICAS.

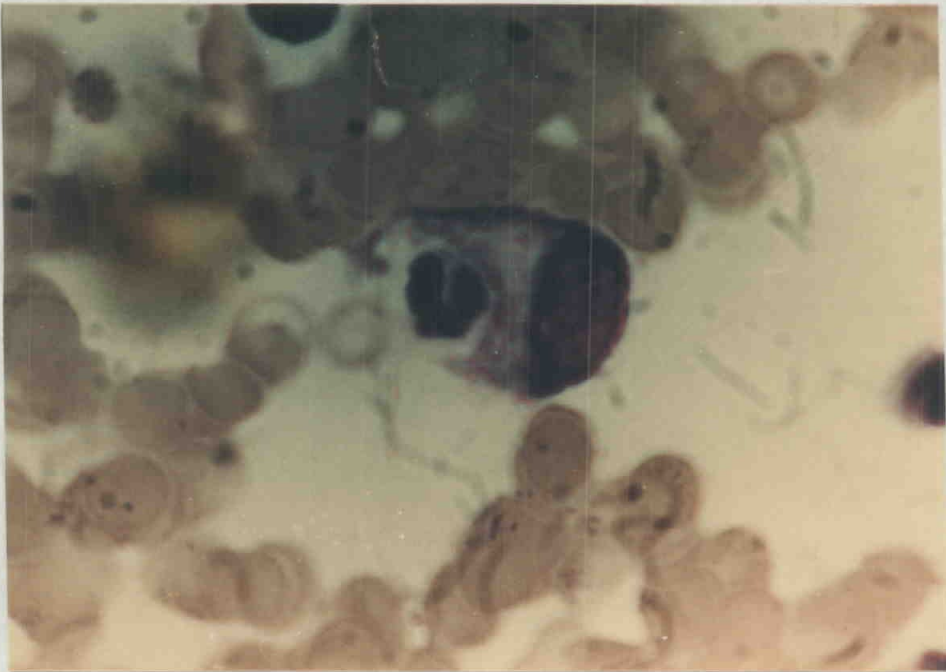


FOTO Nº 14: M. O. FAGOCITOSIS.

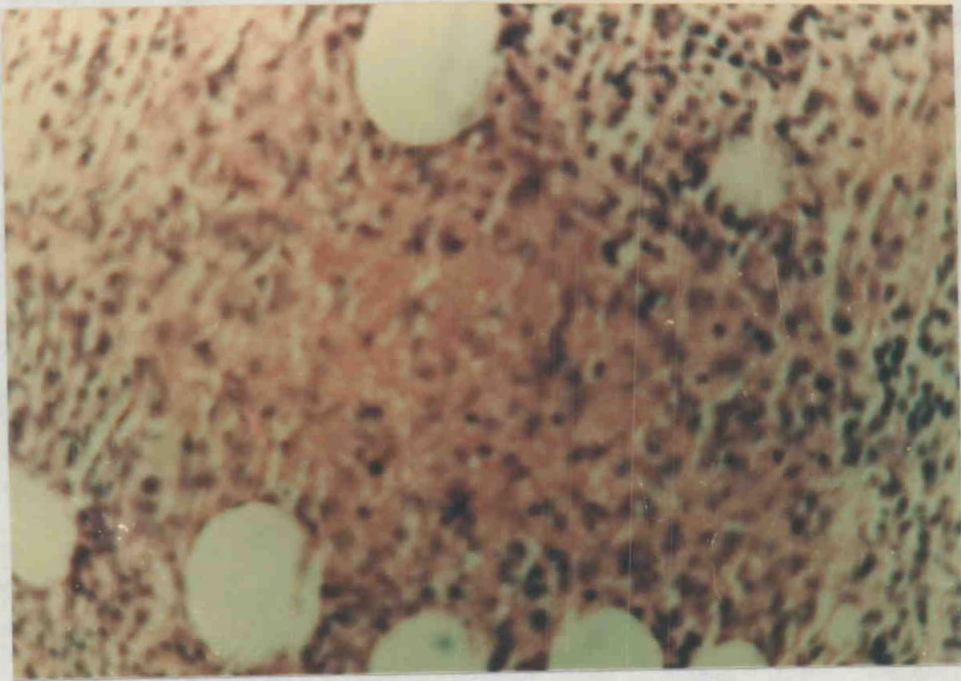


FOTO Nº 15: B. O. GRANULOMA

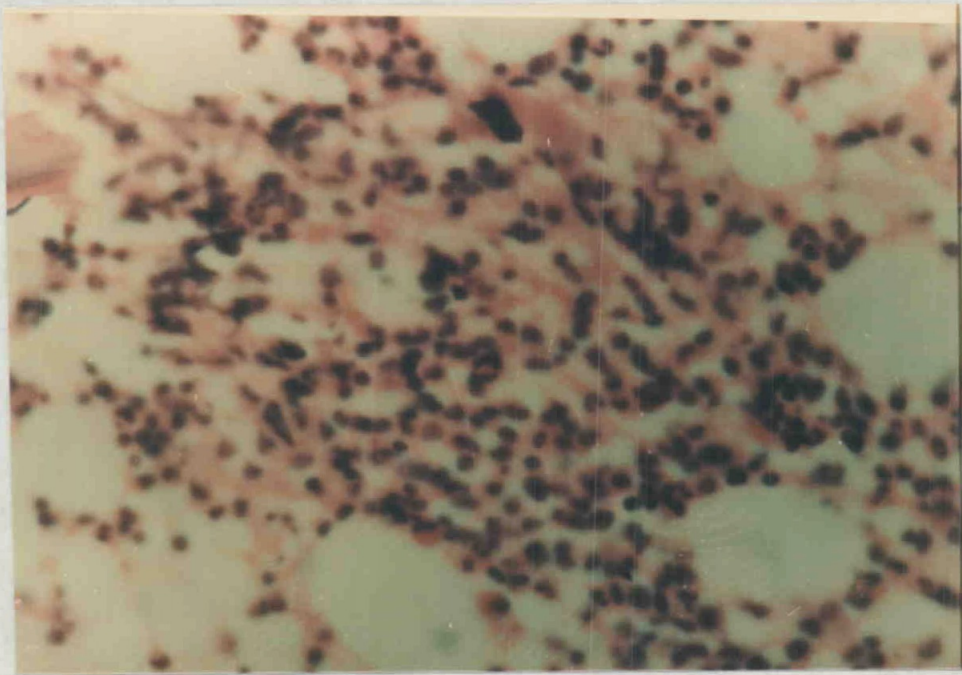


FOTO Nº 16: B. O. HIPOPLASIA, EDEMA Y HEMORRAGIA.

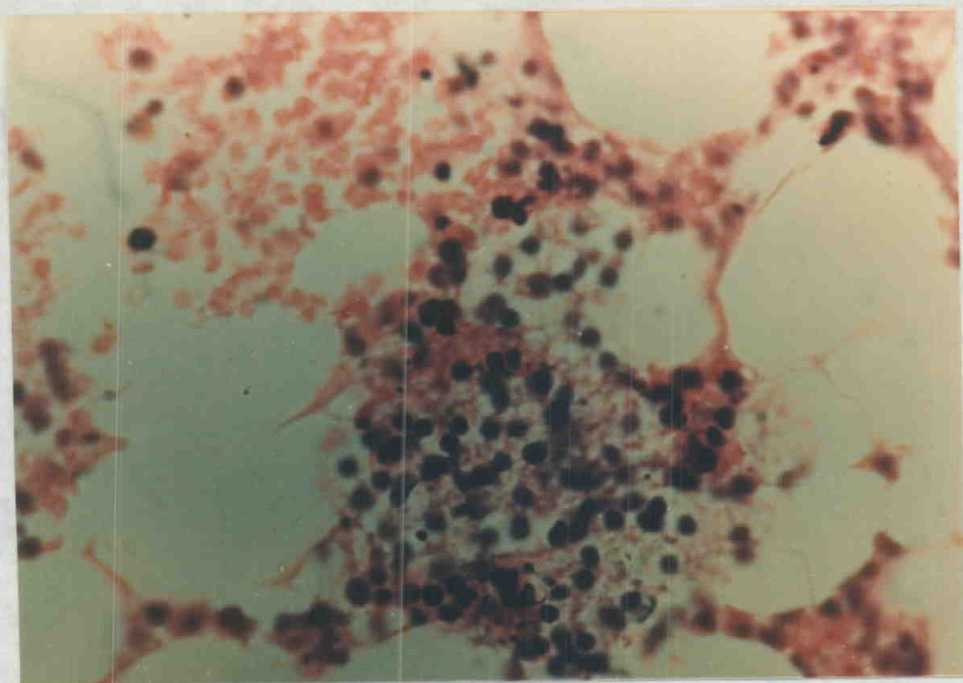


FOTO Nº 17: B. O. HIPOPLASIA Y EDEMA.

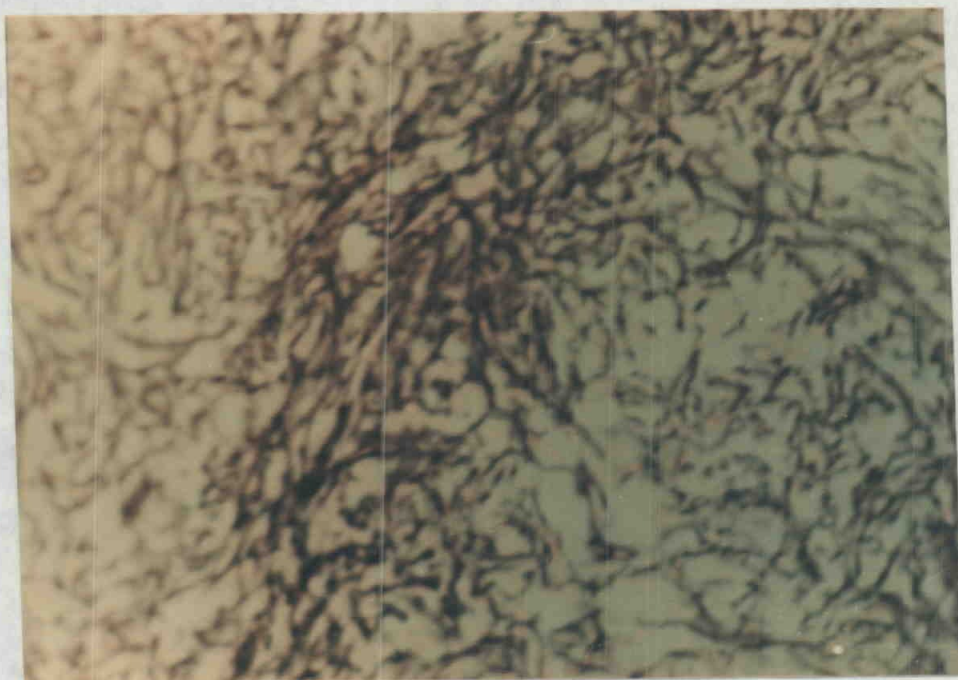


FOTO Nº 18: B. O. FIBROSIS GRADO III

5.1.7. ANALISIS COMPARADO DE LOS RESULTADOS.

Al observar la tabla nº 18 se puede observar que la celularidad global disminuye progresivamente a medida que avanzan los estadios clínicos del síndrome. El deterioro celular se produce en la fase no infectiva HIV por alteración selectiva de la serie roja y se afectan posteriormente las dos grandes líneas celulares: roja y blanca. Paralelamente se produce un incremento de células plasmáticas y eosinófilas y monocitos. Las células reticulares con actividad hemofágica se aprecian en valores cuantitativos similares en los tres grupos de estudio y los linfocitos que están indemnes en el primer grupo disminuyen en la fase SIDA.

En la biopsia ósea, tabla nº 19, se puede apreciar que al igual que ocurre en el aspirado presenta un manifiesto deterioro de la celularidad global a medida que progresa el síndrome, con el aumento del grado de fibrosis y edema, sin que exista alteración ósea en ninguno de ellos.

Es de reseñar la mayor presencia de granulomas en el período de SIDA, siendo excepcional en las dos fases previas.

ANALISIS COMPARATIVO MEDULA OSEA

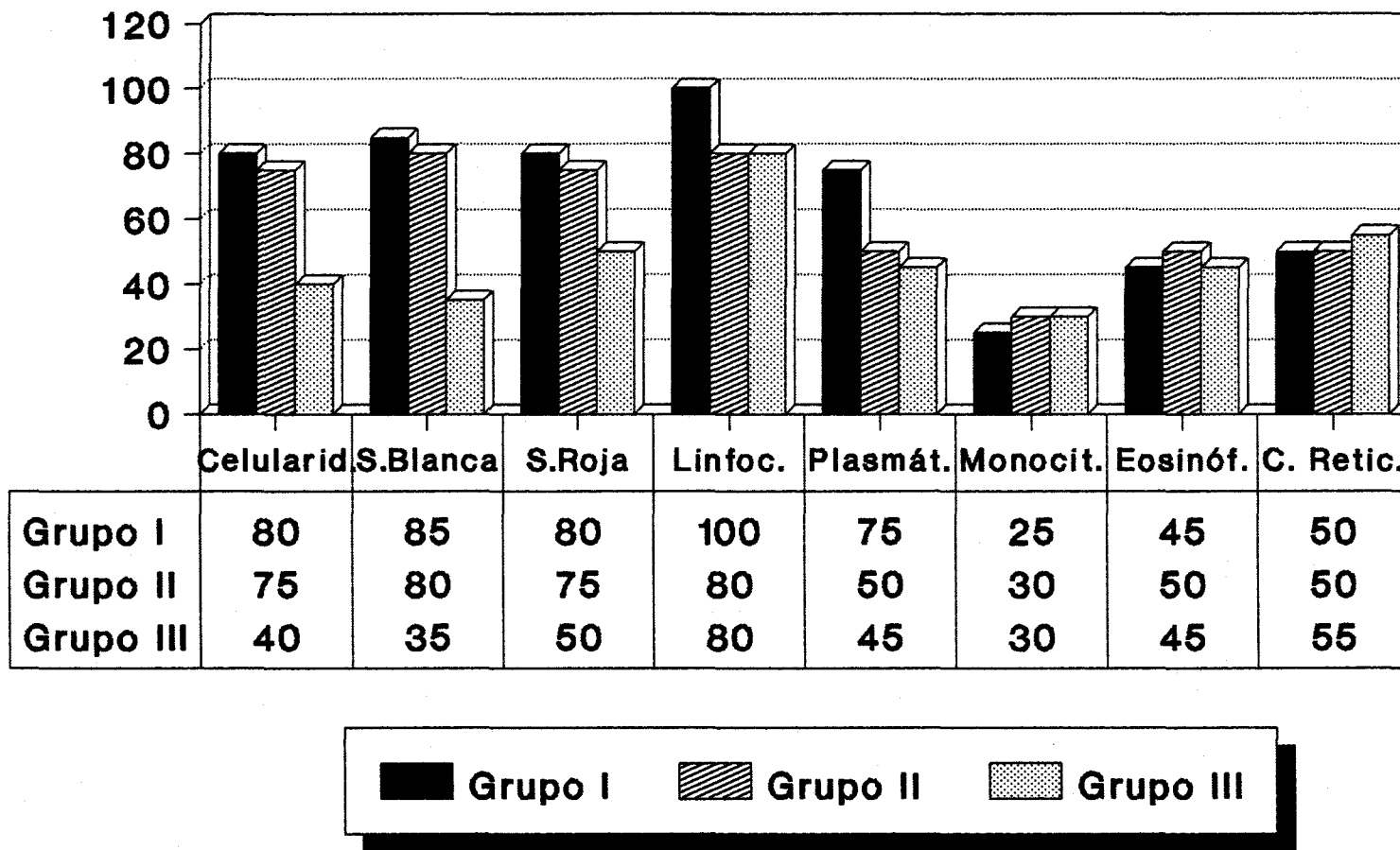


Tabla nº 18

ANALISIS COMPARATIVO BIOPSIA OSEA

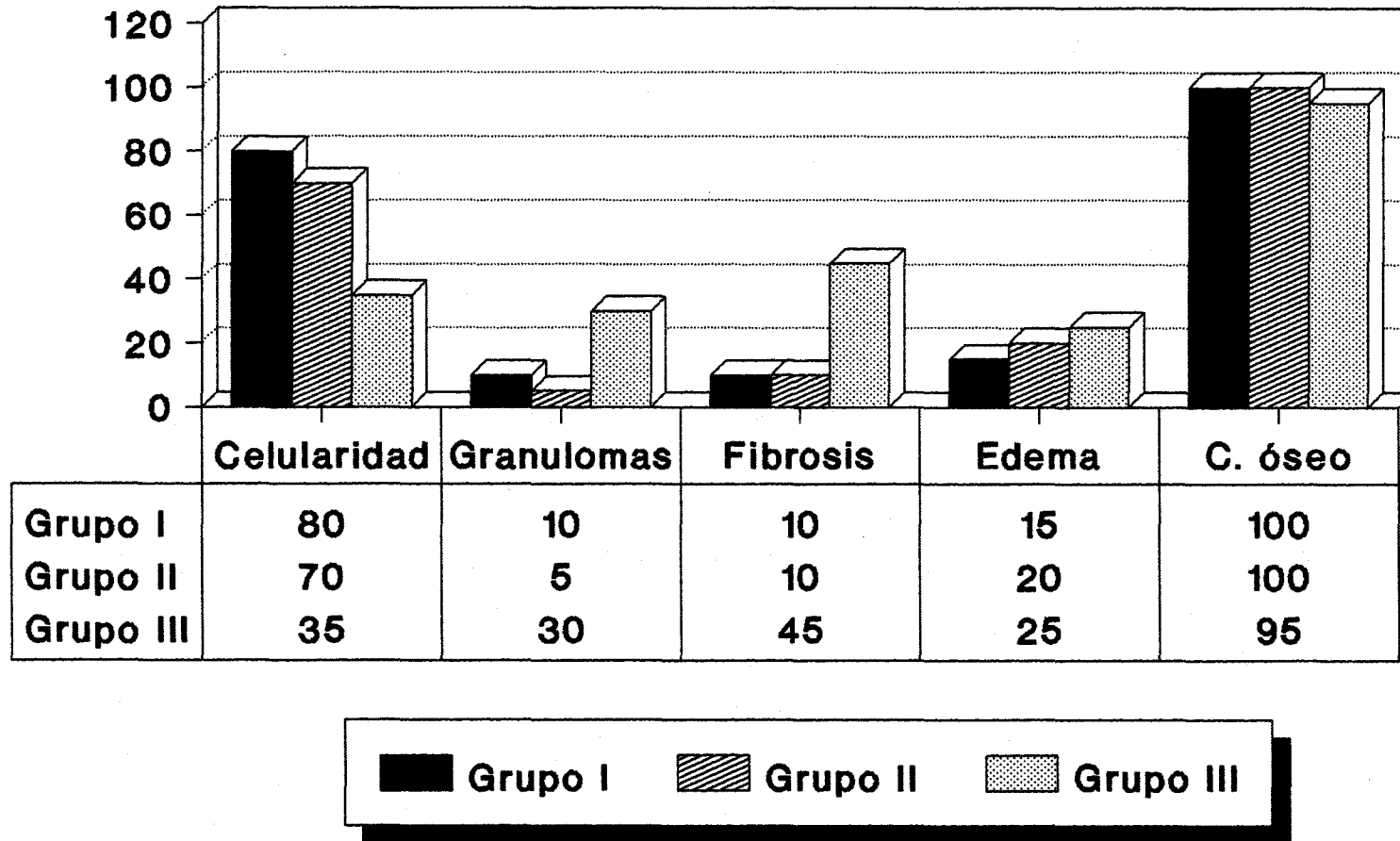


Tabla nº 19

CAPITULO VI

DISCUSION

6.1.1. DISCUSION. CONSIDERACIONES GENERALES. CITOPENIAS HEMOPERIFERICAS.

Discutiremos en este capítulo los resultados obtenidos en nuestro estudio analizando los de cada grupo, comparándolos con los observados en otros grupos de riesgo diferentes, contrastándolos entre sí y valorándolos a la luz de los conocimientos fisiopatológicos actuales.

Consideramos como referencia los criterios de normalidad ya conocidos en cuanto a las características citológicas e histológicas de la médula ósea, descritas entre otros por Wintrobe y Duhamel respectivamente, que han sido expuestos en el capítulo segundo.

Todos los grupos de pacientes objeto de nuestro trabajo son homogéneos, con edades similares y con parecido tiempo de drogadicción a la misma droga.

En el estudio epidemiológico previo hemos confirmado (Tablas nº 4 y 5) que las poblaciones de nuestra Area Sanitaria en los que se produce un mayor consumo de drogas son Los Palacios, Alcalá de Guadaira y Dos Hermanas, donde se da la doble condición de ser los núcleos de mayor densidad de población con alto índice de desempleo y el estar ubicadas en el margen de las principales arterias de comunicación desde el norte de Africa. En cambio los centros rurales, Pruna, Arahal y Puebla de Cazalla de menos densidad de población y

alejados de las principales vías de comunicación presentan el menor índice de ADVP y HIV positivos.

En el estudio serológico que hemos realizado para clasificar a nuestros enfermos acogiéndolos a los criterios de la C.D.C., independientemente de la seronegatividad para el Ag P₂₄ y el anti HIV en el primer grupo, hemos comprobado para el grupo con L.P.G. que además de ser portadores en un 100 p. 100 de los casos de anticuerpo de envoltura, en 5 casos, es decir, en el 25 p. 100, evidenciamos la presencia del antígeno del core (Tabla nº 10). Esta antigenemia es algo superior a la registrada por el grupo de Huga, 1987, de 10'5 p. 100 o a la del 13'5 p. 100 constatada por el grupo de Leal en 1987 en un estudio verificado sobre una población próxima a la nuestra pero trabajando con pacientes de distinto riesgo.

En el grupo con SIDA (Tabla nº 11) observamos una mayor homogeneidad en cuanto a la persistencia conjunta del Ag P₂₄ y el Anti HIV (65 p. 100 de los casos), mientras que en un 35 p. 100 sólo detectamos anticuerpos y en el 5 p. 100 únicamente el antígeno.

Diversos autores: Lange, 1986; Gudsmith, 1986; Allain, 1986; De Wolf, 1987 y Leal, 1988; han realizado estudios sobre la expresión sérica del virus HIV y han comprobado que la antigenemia está presente entre el 69 y el 75 p. 100 de los enfermos con SIDA. En nuestro medio Leal y Pineda

comprobaron que el 58'8 p. 100 de los pacientes estudiados por ellos con síndrome de inmunodeficiencia son portadores a la vez del antígeno P₂₄ y del anti HIV. Estos autores coinciden con estudios previos en que la presencia del antígeno P₂₄ en pacientes infectados de forma crónica se asocia a una inmunodeficiencia grave, como también observamos nosotros. En opinión de Pedersen aunque en muchos pacientes el perfil serológico de los ADVP se manifiesta como representa la Fig. nº 8, e independientemente de estos resultados, habrá que esperar el perfeccionamiento de técnicas más avanzadas para que pueda ser definido exactamente.

En nuestro trabajo la interpretación diagnóstica de la médula ósea la hemos simultaneado con un acercamiento previo de la información proporcionada por la sangre periférica y hemos comprobado que hay un 20 p. 100 de pacientes con anemia y un 5 p. 100 con trombopenia entre los del grupo sin contacto con el virus y un 15 p. 100 de anemia y trombopenia en el grupo de L.P.G. Estos resultados coinciden con los publicados por Zon en 1987 para portadores asintomáticos en los que encuentra anemia en el 17 p. 100 y trombopenia en el 13 p. 100. La proporción de alteraciones hemoperiféricas aumenta considerablemente para los pacientes con SIDA donde nosotros hemos observado un 30 p. 100 de casos con anemia, 15 p. 100 con trombopenia, 20 p. 100 con bicitopenia y 10 p. 100

comprobaron que el 58'8 p. 100 de los pacientes estudiados por ellos con síndrome de inmunodeficiencia son portadores a la vez del antígeno P₂₄ y del anti HIV. Estos autores coinciden con estudios previos en que la presencia del antígeno P₂₄ en pacientes infectados de forma crónica se asocia a una inmunodeficiencia grave, como también observamos nosotros. En opinión de Pedersen aunque en muchos pacientes el perfil serológico de los ADVP se manifiesta como representa la Fig. nº 8, e independientemente de estos resultados, habrá que esperar el perfeccionamiento de técnicas más avanzadas para que pueda ser definido exactamente.

En nuestro trabajo la interpretación diagnóstica de la médula ósea la hemos simultaneado con un acercamiento previo de la información proporcionada por la sangre periférica y hemos comprobado que hay un 20 p. 100 de pacientes con anemia y un 5 p. 100 con trombopenia entre los del grupo sin contacto con el virus y un 15 p. 100 de anemia y trombopenia en el grupo de L.P.G. Estos resultados coinciden con los publicados por Zon en 1987 para portadores asintomáticos en los que encuentra anemia en el 17 p. 100 y trombopenia en el 13 p. 100. La proporción de alteraciones hemoperiféricas aumenta considerablemente para los pacientes con SIDA donde nosotros hemos observado un 25 p. 100 de casos con anemia, 20 p. 100 con trombopenia, 25 p. 100 con bicitopenia y 10 p. 100

con pancitopenia, para alcanzar en el conjunto de las manifestaciones hemoperiféricas un 80 p. 100 de citopenias que básicamente coinciden con los resultados obtenidos por Spivak, 1984; Laurence, 1986 o Costello, 1988, en estudios realizados sobre grupos similares.

Al observar nuestros datos pudimos apreciar que las citopenias hemoperiféricas no predicen directamente la celularidad medular, como ya había sido planteado en 1988 por Frontiera, pero esto se cumple únicamente en los grupos 19 y 20 ya que comprobamos que las citopenias en el SIDA tienden a ser más severas y prevalentes y se correlacionan en un 65 p. 100 con afectación medular, lo que nos hace suponer coincidiendo con Perkocha, 1988; Spivak, 1984; Schneider, 1985; que en la fase avanzada de la infección HIV existe una eritropoyesis y mielopoyesis inefectiva directamente relacionada con un efecto citopático del virus.

Independientemente de la posible acción sobre la médula del virus HIV, se han barajado un abanico de factores etiopatogénicos en relación con las manifestaciones hemoperiféricas y diversos autores (Raal, 1988; Zon, 1988; Murphy, 1987 y Napoli, 1986) coinciden en atribuir las a infecciones intercurrentes, medicamentos, procesos autoinmunes, malnutrición y carencias vitamínicas, sin que pueda descartarse una intervención multifactorial. En concreto la trombopenia puede estar producida por un cuadro

infeccioso, como ha sido descrito por Hoballah, en 1988 aunque se ha comprobado también en trabajos de Lewis y Laurence que fragmentos de IgG y complejos inmunes se encuentran fijados en los receptores plaquetarios. Igual sucede en la patogenia de la anemia donde convergen el quebranto medular y la acción continuada de procesos infecciosos que como se ha comprobado en trabajos de Costello y Laurence, existe una situación de trastornos crónicos con bloqueo de Fe por el S.R.E.

Nosotros hemos comprobado que en los pacientes del grupo sin contacto con el virus, tres casos presentaron anemia y trombopenia coincidiendo con procesos infecciosos y médula ósea indemne, mientras que en los del grupo de L.P.G. tres pacientes tienen anemia y trombopenia en relación directa con un proceso infeccioso, en cambio en otros tres se excluye esta eventualidad y observamos en dos casos una médula ósea de mediana celularidad y en el tercero, afecto de trombopenia, existe una médula ósea con marcada hiperplasia megacariocítica lo que orienta a un proceso autoinmune.

Por último en el grupo de pacientes con SIDA la incidencia de citopenias es mayor a la observada en grupos anteriores y aunque coexisten con gran número de complicaciones infecciosas hay también un marcado deterioro medular. Por todo ello podemos deducir que en las fases precoces del síndrome de inmunodeficiencia han influido primordialmente

los procesos infecciosos intercurrentes y en la fase de SIDA a ellos se ha asociado un importante quebranto de la médula ósea.

6.1.2. GRUPO SIN CONTACTO CON EL VIRUS.

Tanto en el aspirado de médula ósea como en la biopsia, hemos visto en nuestros resultados que la celularidad global está respetada en 80 p. 100 de los pacientes y en el 20 p. 100 que está disminuida lo es debido a una afectación selectiva de la serie roja que a su vez presenta rasgos diseritropoyéticos. La serie granulocítica es normal en la misma proporción a la roja y cuantitativamente está aumentada en un 20 p. 100 en un proceso compensatorio, sin alteraciones cualitativas ni blastosis. Destacan entre los resultados de este grupo una plasmocitosis y eosinofilia en el 55 p. 100 de los pacientes y monocitosis en el 75 p. 100.

No disponemos de datos que nos permitan establecer un análisis comparado de nuestros resultados con los de otros autores, toda vez que los estudios realizados a pacientes con características iguales se han centrado exclusivamente en el planteamiento etiopatogénico de las citopenias hemoperiféricas (Scaden, 1989); es por ello que tenemos que extrapolar las alteraciones que presentan estos pacientes en el aspecto cito-histológico y analizarlas en base a datos

bibliográficos de patologías similares con etiología distinta. Así vemos que Hoffman y Cline publican sendos trabajos sobre la aplasia selectiva de la serie roja, entidad ya conocida desde hace varias décadas, en cuya etiopatogenia pueden intervenir procesos infecciosos, drogas, la presencia de un timoma, la acción inhibidora de los linfocitos de la sangre periférica sobre la capacidad formadora de colonias eritroides, la inhibición ejercida por anticuerpos IgG (Fig. nº 9), sobre las CFU-B o bien directamente sobre el núcleo de los eritroblastos (Cline, 1978; González Aza, 1981; Berner, 1983).

En cuanto a la plasmocitosis, eosinofilia y monocitosis aquí observada, coinciden en su patrón distributivo medular con el denominado por Duhamel y Burkhard como "mielitis reactiva" que se presenta secundariamente al efecto de estímulos persistentes bien de naturaleza antigénica o infecciosa, aunque también pueden ser el reflejo de una regulación realizada defectuosamente por los linfocitos T (Fig. nº 5).

En todos los pacientes de este grupo la única evidencia confirmada ha sido la infección, por eso descartamos cualquier otra etiología y a ella atribuimos todos los cambios medulares que observamos.

En la biopsia ósea hemos detectado en este grupo dos pacientes que presentaban lesiones granulomatosas,

cuantitativamente como hipoplasia selectiva de la serie roja.

Podemos ver que entre este grupo y el anteriormente estudiado se ha producido una disminución de la celularidad en el 10 p. 100 y como en aquél está desencadenada por afectación de la serie roja. La serie granulocítica además de experimentar una hiperplasia compensadora al deterioro de la serie roja se expresa en este grupo con signos de inmadurez e incluso blastosis en el 10 p. 100 de los casos. Otra diferencia apreciada en estos casos y no constatada en el anterior se produce en la línea linfoide que se nos presenta linfopénica en un 10 p. 100 y en un 5 p. 100 con linfocitosis marcada. En dos de estos pacientes hemos encontrado en la biopsia ósea una infiltración nodular linfoidea con reacción fibrosa de grado I, que en función de los criterios descritos por Zon, 1988 y Hernández Nieto en 1980 tienen características de nódulos linfoides reactivos. Para ello hemos comprobado los siguientes supuestos: su tamaño mayor de 1 mm. de diámetro, su composición por linfocitos maduros en idéntico estadio madurativo, la presencia de una arteriola periférica y la ausencia de distribución paratrabecular.

El resto del tejido hematopoyético no presenta otras modificaciones, a excepción de la presencia de plasmocitosis y eosinofilia que se produce en el 50 p. 100 de los casos, proporción equiparable a la del grupo primero pero en un paciente la plasmocitosis es masiva con acúmulos de células

plasmáticas inmaduras y acompañada de una gammapatía monoclonal mantenida de tipo IgG.

A la hora de confrontar nuestros resultados citohistológicos frente a las posibles conclusiones de otros autores, volvemos a tropezar con el mismo impedimento que describimos para el grupo de pacientes no infectados por el HIV. No existe información bibliográfica acerca de las alteraciones de la médula ósea en este período del síndrome. Sólo Costello, 1988; Delacroetaz, 1988 y Zon, 1987; citan algunas observaciones sobre la médula y biopsia óseas en pacientes con L.P.G. todas ellas intercaladas en estudios más amplios dirigidos a pacientes homosexuales con SIDA.

En esta situación Costello describe dos casos en los que en uno de ellos ve hiperplasia eritroide y acúmulo de hierro en el S.R.E.; Delacroetaz, un paciente con celularidad medular aumentada, hiperplasia de megacariocitos y diseritropoyesis y Zon observa en pacientes de este grupo con trombocitopenia, que su médula tiene hiperplasia de megacariocitos.

En nuestros resultados observamos una característica que es común al grupo anterior: plasmocitosis, eosinofilia y monocitosis cuya etiología debe pasar por alguno de los criterios patogénicos que plantea Perkoča: 1º) Al efecto de la infección por el HIV, 2º) Al producido por otras infecciones o enfermedades intercurrentes y en esta línea comprobamos que todos los pacientes de este grupo presentan

ellos y que corresponde a un 12 p. 100 de Costello.

Nuestros resultados nos permiten enfrentarlos a los que recogidos por Geller le llevaron a describir el denominado por este autor "patrón medular del SIDA" y que se concretaba en: médula ósea hiper celular, incremento de megacariocitos, eosinófilos y granulocitos inmaduros, número reducido de segmentados y nódulos linfoideos dispersos. Ni los trabajos posteriores de Treacy ni los de Costello lo han podido refrendar y tampoco en nuestros resultados apreciamos los postulados de Geller, muy al contrario lo que se deduce por nuestro estudio es que en el SIDA hay una hipocelularidad medular que como confirmamos en los grupos estudiados se presenta progresivamente a lo largo de la evolución del síndrome. Comprobamos igualmente una alta incidencia de lesiones granulomatosas y fibrosis a la vez que existen los signos reactivos de plasmocitosis y eosinofilia contemplados en la mayoría de los trabajos.

Probablemente una justificación que nos permite fundamentar algunas de las diferencias más acusadas que se dan en nuestros enfermos, estriba en que todos los estudios de estos autores son realizados sobre pacientes con SIDA que pertenecen a grupos de riesgo heterogéneos, constituidos en su mayoría por homosexuales, hemofílicos y receptores de sangre o hemoderivados en los que la vía de agresión es muy diferente a la que se sigue en nuestro grupo de riesgo. Es

por ello que creemos muy válida la opinión de Zon de que las conclusiones en estos pacientes se deben de obtener en grupos uniformes en cuanto a la etiología y período clínico, como los elegidos en nuestro estudio.

Aunque cualquier proceso reactivo medular tiene fácil comprensión aceptando la evidencia de la multiplicidad de agentes infecciosos y antigénicos que confluyen en estos enfermos, por sí solos no pueden justificar el gran quebranto de la celularidad medular que se observa en nuestros casos con SIDA y creemos que estas alteraciones hay que atribuirselas al efecto citopático del virus. Nosotros hemos observado como un número importante de estos pacientes presentan antígeno y anticuerpo circulante y aunque los estudios más preliminares de Lane, 1983; Spivak, 1984 y Zon, 1986 buscaban el origen de algunas mielodisplasias en las alteraciones de la inmunidad celular, como consecuencia de la anormal regulación de los linfocitos T₄, T₈ y a pesar de que no carezcan de importancia, Estella, 1987; no pudo comprobar que los cultivos de colonias hematopoyéticas sufrieran una inhibición de los progenitores correlacionada con el número de linfocitos T añadidos. Nosotros creemos que ni los linfocitos T ni las linfoquinas segregadas por ellos o por los monocitos tienen la trascendencia suficiente para producir el aborto celular que observamos en el SIDA y creemos que el efecto citopático del virus se produce a nivel



de la célula madre.

En este sentido adquieren suma relevancia los estudios más recientes de Donahue, 1987 y Zon, 1988; que vienen a demostrar la existencia de una alteración en las etapas más precoces de la hematopoyesis afectando a la stem cell.

Donahue al cultivar in vitro la médula ósea de los pacientes con SIDA, pudo observar que la formación de colonias (FU-GM) y (BFU-E) no se inhibía por el plasma de sujetos negativos para el HIV-1, sin embargo se producía una inhibición del crecimiento de colonias cuando estaban en presencia de plasma conteniendo anticuerpos HIV. De ello se deduce que el suero de los pacientes infectados con HIV tienen una fracción de inmunoglobulinas conteniendo anticuerpos que interactúan específicamente contra la superficie de los progenitores de la médula ósea, como suponemos ha podido suceder en nuestros casos ya que presentan una alta incidencia de antígeno y anticuerpos circulantes, y creemos como plantea Zon, que si el virus infecta a las células progenitoras de la médula ósea causando la expresión de un antígeno en su superficie, los anticuerpos pueden actuar directamente contra los antígenos virales, para suprimir la capacidad de estos progenitores a la respuesta de los factores de crecimiento hematopoyéticos.

Es de temer en base a los conocimientos patogénicos actuales, que en los próximos años surjan otros pacientes con

otras enfermedades hematológicas debido directamente al HIV o indirectamente a las complicaciones infecciosas. Serán necesarios otros estudios que nos ayuden a conocer las causas de tan importantes trastornos y la significación de los resultados encontrados en estos trabajos.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

1.- NUESTRO ESTUDIO ES EL PRIMERO EXISTENTE REALIZADO CON CARACTER PROSPECTIVO EN PACIENTES ADVP HIV POSITIVO EN DISTINTO PERIODO EVOLUTIVO Y SIN CONTACTO CON EL HIV.

2.- LAS POBLACIONES DE MAYOR INDICE DE DROGADICCION EN NUESTRA AREA SANITARIA SE HALLAN EN LOS PUEBLOS CERCANOS A LAS GRANDES VIAS DE COMUNICACION POR DONDE SE DISTRIBUYE LA DROGA.

3.- LAS CITOPENIAS HEMOPERIFERICAS SON PROGRESIVAS A LO LARGO DE LA EVOLUCION DE LA DROGADICCION Y NO PREDICEN DIRECTAMENTE LA CELULARIDAD MEDULAR EN LOS GRUPOS SIN CONTACTO CON EL HIV Y DE L.P.G., PERO SE CORRELACIONAN EN EL 65 P. 100 DE LOS CASOS EN EL GRUPO CON SIDA.

4.- AL COMPARAR LOS TRES GRUPOS DE ADVP ESTUDIADOS ENCONTRAMOS UN MAYOR NUMERO DE ALTERACIONES MEDULARES EN EL GRUPO CON L.P.G. Y SOBRE TODO EN EL SIDA, LO QUE SUGIERE EL PAPEL ETIOPATOGENICO PRINCIPAL DEL HIV INDEPENDIEMENTE DE OTROS FACTORES.

5.- LOS ENFERMOS DEL GRUPO NO INFECTADO PARA EL HIV MANTIENEN LA CELULARIDAD MEDULAR RESPETADA EN UN 80 P. 100 DE LOS CASOS Y EL DETERIORO QUE SE PRODUCE EN EL 20 P. 100 ES A EXPENSAS DE UNA HIPOPLASIA ROJA RELACIONADA CON PROCESOS INFECCIOSOS.

6.- EN EL GRUPO DE PACIENTES CON L.P.G. LA CELULARIDAD MEDULAR ES NORMAL EN EL 75 P. 100 DE LOS CASOS CON HIPOPLASIA EN EL 25 P. 100 DE LA SERIE ROJA Y LA SERIE GRANULOCITICA PRESENTA SIGNOS DE INMADUREZ QUE EN EL 3 P. 100 DE LOS CASOS SE ACOMPAÑA DE BLASTOSIS.

7.- EN EL GRUPO DE PACIENTES CON SIDA LA CELULARIDAD GLOBAL ESTA NORMAL SOLO EN EL 40 P. 100 DE LOS CASOS AFECTANDOSE A LA VEZ LA SERIE ERITROCITICA Y LA GRANULOCITICA. LA LINEA GRANULOCITICA SE MANIFIESTA CON SIGNOS DE DISMIELOPOYESIS Y BLASTOSIS EN UN 15 P. 100 DE LOS CASOS.

8.- EN TODOS LOS GRUPOS OBSERVAMOS COMO ALTERACION COMUN LA PLASMOCITOSIS Y LA EOSINOFILIA, QUE SE DETERMINAN EN UN 50 P. 100 Y SE INTERPRETA COMO UN PROCESO REACTIVO A INFECCIONES O POR DISREGULACION DE LOS LINFOCITOS T.

9.- HEMOS DETECTADO UNA FIBROSIS MEDULAR PROGRESIVA ALCANZANDO EN EL GRUPO CON SIDA EL 50 P. 100 DE LOS CASOS.

10.- HEMOS DESCUBIERTO LESIONES GRANULOMATOSAS TUBERCULOSAS CON CULTIVO MEDULAR CONFIRMATIVO EN UN 10 P. 100 DE LOS PACIENTES SIN CONTACTO CON EL HIV Y EN UN 30 P. 100 DE LOS DEL GRUPO CON SIDA, POR LO QUE DEFENDEMOS LA IMPORTANCIA DIAGNOSTICA DE ESTAS PRUEBAS EN ADVP CON FIEBRE PROLONGADA.

11.- ENCONTRAMOS UN PATRON MEDULAR DE LA FASE SIDA DISTINTO AL DESCRITO POR OTROS AUTORES, PROBABLEMENTE DEBIDO A QUE NUESTRO ESTUDIO ESTA REALIZADO EN UN GRUPO DE RIESGO DIFERENTE.

12.- NOSOTROS OBSERVAMOS UNA PROGRESIVA HIPOCELULARIDAD MEDULAR A MEDIDA QUE AVANZAN LOS ESTADIOS CLINICOS DEL SINDROME CON SU MAXIMA MANIFESTACION EN EL GRUPO DE SIDA.

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA

- BIBLIOGRAFIA -

1.-) Abramson, S.; Miller, R.G.; Phillips, A. "The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems". The Journal of Exper. Medicine, 145: 1567-1578. 1977.

2.-) Aguilar; Guix, J.; Benet Monforte. "Púrpura trombopénica asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia". Medicina Clínica, 92: 655-658. 1989.

3.-) Aguilar Ligorti, E.; Guix García, J. "Alteraciones de la inmunidad en adictos a drogas por vía parenteral". Med. Clín., vol. 87, nº 11: 53-54. 1986.

4.-) Aguilar Ligorti, E. "Púrpura trombopénica en un adicto a drogas por vía parenteral con anticuerpos frente al HTLV-III e inversión del cociente células T colaboradoras-T supresoras". Sangre, 31: 401-410. 1986.

5.-) Agut, H.; Guetard, D.; Collandre, H.; Danzauet, Chr.; Montaigner, L. "Concomitant infection by human herpes virus, HIV-1 and HIV-2". The Lancet, March 26. 1986.

6.-) Alkinson, K.; Hansen, J. "T-cell subpopulations indentified by monoclonal antibodies after human marrow transplantation". Blood, 59: 1292-1298. 1982.

7.-) Allain, J.P. "Prevalence HTLV-III, LAV, antibodies in patients with hemophilia and their sexual partners in France". The New England Journal of Medicine, vol. 315, nº 8: 517-518.

8.-) Allain, J. P.; Paul, D.; Laurian, Y. "Long-term evaluation of HIV antigen and antibodies to P₂₄ and GP₄₁ in patiens with hemophilia". The New Eng. J. of Med.: 1114-1121.

9.-) Allain, J.P.; Paul, D.; Laurian, Y. "Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs". The Lancet, nov., nº 29: 1233-1236. 1986.

10.-) Ander, Ahlbom. "Fundamentos de epidemiología". Edic. Siglo XXI. 1987.

11.-) Arthur, A.; Cooperbug, M.P.; Schewarts, J. "The diagnosis of disseminated histoplasmosis from marrow aspiration". An. of Int. Med., 61: 289-295. 1964.

12.-) Barge, J. "Histo-immunology of myelofibrosis: estudy

of 100 cases". Biomed. Press, 29: 73. 1978.

13.-) Barin, F.; McLane, M.F.; Allan, J.S. "Virus envelope protein of HTLV-III represents major target antigen for antibodies in AIDS patients". Science, 228: 1094-1096. 1985.

14.-) Barrera Sala; Ercilla. "SIDA en España. Epidemiología en grupos de riesgo y portadores asintomáticos de anticuerpos. AntiHIV". Hospital Practice, 2: 9-11. 1987.

15.-) Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J.G. "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immuno deficiency Syndrome". Science, vol. 220: 868-871. 1983.

16.-) Barry, I.; Eisenstein, M. "The polimerasa chain reaction". The New Engl. Jour. of Med., 322: 178- . 1990.

17.-) Berner, Y.N.; Berrebi, M.D.; Green, L. "Erytoblastopenia in acquired Immunodeficiency Syndrome". Acta Haemato., 70: 273. 1983.

18.-) Beverly, P.; Sottentant, Q. "Inmunología del SIDA": 8-11. Edit. Ancora. 1988.

19.-) Bhargava, V. "Bone marrow granulomas: clinicopathologic findings in 72 cases and review of the literature". Hematol. Pathol., 2: 43-50. 1988.

20.-) Biggar, R.; Melbye, M.; Ebbesen, P.; Alexander, S.; y otros. "Variation in human T-lymphotropic virus III (HTLV III) antibodies in homosexual men". Brit. M.J., vol. 291: 997-998. Oct. 1985.

21.-) Boivin, J. "Histoimmunology of myelofibrosis". Biomedicine, 29: 73. 1978.

22.-) Botti, Ac. "Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient who subsequently developed the acquired immunodeficiency syndrome". Ann. Intern. Med., 109: 242-243. 1988.

23.-) Bradley, S.; Beucler, M.; Frank, T. "Defective reticuloendothelial system fc-receptor function in patients with acquired immunodeficiency syndrome". The Jour. In. Disesease, 152: 409-411. 1985.

24.-) Cao, Y.; Valentine, F.; Hojvat, S.; Allain, J.P.; Rubinstein, P. "Detection of HIV antigen and specific antibodies to HIV core and envelope protein in sera of

patients with HIV infection". Blood, vol. 70, nº 2: 575-578. August 1987.

25.-) Carlo Stella, C. "Detective in vitro growth of hemopoietic progenitor cells in the acquired immunodeficiency syndrome. The Amer. Soc. for Clin. Invest., 80: 286-293. 1987.

26.-) Carlson, J.; Bryant, M.; Steven, H. "AIDS serology testing in low and high-risk groups". The Jour. of the Amer. Med. Associa., 253: 3405-3408. 1985.

27.-) Castro, K.G.; Lieb, S.; Jaffe, H.W. "Transmission of HIV in Belle Glade: lessons for other communities in the United States". Science, 239: 193-197. 1988.

28.-) Clifford, H.; Masur, H.; Lynn, C. "Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with AIDS". The N. En. Jour. of Med., 309: 453-458. 1983.

29.-) Clifford, L.; Depper, J.; Warner, C. "A analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". The New Engl. Jour. of Medic., vol. 313, nº 2: 79-83. 1985.

30.-) Cline, M.J.; Golde, D.W. "Cellular interactions in haematopoiesis". Nature, vol. 277: 177-181. 1979.

31.-) Cline, M.; Golde, M.D. "Immune suppression of hematopoiesis". The Amer. Jour. of Med., 64: 301-310. 1978.

32.-) Comisionado para la Droga. "Los andaluces ante la droga". Consejería de Salud y Consumo. 1989.

33.-) Cooper, D.A.; Gold, J.; McLean, P. "Acute AIDS retrovirus infection". The Lancet. Saturday, 9. Marzo, 1985.

34.-) Corfer, P.; Allison, A. "Antibody response the human immunodeficiency virus after primary infection". The Journal of Infection disease, vol. 155, nº 6. Junio, 1987.

35.-) Costello, C. "Haematological abnormalities in human immunodeficiency virus disease". J. Clin. Path., 41: 711-715. 1988.

36.-) Court, P.; Carsteu, M. "Temporal relation of antigenaemia and loss of antibodies to core antigens to development of clinical disease in HIV-infection". British M.J., vol. 295. 5 sep. 1987. Clinical research.

37.-) Chitra, M.; Lin, J. "Bone marrow findings in acquired immunodeficiency syndrome". The Amer. Jour. of the Medic. Sci., 292: 372-375. 1986.

38.-) Chi-Yen-Kio. "Primary and secondary myelofibrosis; its relationship to PNH-like defect". Blood, 40: 875. 1972.

39.-) Chomette, G.; Dumont, J.; Pinandean, Y. "Les îlots lymphoïdes dans la moëlle osseuse". Ann. Anat. Pathol., 12: 91. 1967.

40.-) Chused, M.J.; Dale, D.C.; West, B.C. "The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature". Medicine, 54: 1. 1975.

41.-) Daenen, S.; Hoogeverny; Smith, J.W.; and others. "Risk of transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by heat treated factor VIII concentrates in patients with severa hemophilia". A. Transfusion, vol. 27, n° 6: 482-488. 1987.

42.-) Delacrotaz, F.; Perey, J.; Schmidt, P. "Histopatology of bone marrow in human immunodeficiency virus infection". Virchous Arch. A., 411: 543-551. 1987.

43.-) Delgado, A. "Alteraciones inmunológicas en el SIDA". Manual del SIDA: 21-29. 1987.

44.-) Delgado, A. "Estructura del virus LAV/HTLV III/HIV". Manual del SIDA. IDEPESA: 10-14. 1987.

45.-) Delgado, A. "Etiología del SIDA. Virus LAV/HTLV III/HIV". Manual del SIDA. IDEPESA: 4-10. 1987.

46.-) Devita, V.; Hellman, S.; Rosemberg, S.A. "SIDA". Edit. Salvat. 1986.

47.-) Dewalf, F.; Gludsmiiti, J.; Deborah, P.; Lange, J. "Risk of AIDS related complex an AIDS in homosexual man with persistent HIV antigenaemid". British Medical Journal, vol. 295: 569-572. Sept. 1987.

48.-) Dexter, T.M.; Allen, T.D.; Lagtha. "Conditions controlling the proliferation of haematopoietic stem cells in vitro". J. Cell. Physiol., 91: 335-344. 1972.

49.-) Diaz Torres, M.A.; Pavón Delgado, A. "Espectro clínico de la infección por el HIV". Medicine. SIDA: 16-27. 1989.

50.-) Diebold, J. "Myelofibrose et reseau fibrillaire de soutien de la moëlle osseuse hematopoiétique". Sem. Hop.

Paris, 50: 1619-1624. 1974.

51.-) Donald, I.; Abrams, M.D.; Edwin, K. "Hematologic manifestations in homosexual men with Kaposi sarcoma". A.J.C.P., 81: 13-17. 1984.

52.-) Dubelco, R. "Virology". Lippincott. 1988.

53.-) Duggan, M.; Dennis, W.; Sun, C.J. "Bone marrow findings in immunodeficiency syndromes". Hematolo. Clinc. of North Amer., 2: 637-651. 1988.

54.-) Duhamel, G. "Histopatología clínica de la médula ósea". Masson et cie. Paris, 1974.

55.-) Duhamel, G. "La moelle osseuse normal". Histopathologie clinique de la moelle osseuse. Masson, 1974.

56.-) Duhamel, G. "Les nodules lymphoïdes de la moelle osseuse". Press. Med., 76: 1947. 1968.

57.-) Duhamel, G.; Gorin, N.C.; Donay, L.; Najman, A.; Stachoviak, J. "Repopulation de la moelle osseuse après chimiothérapie lourde et auto-groffe de moelle". La Nouv. Press. Med., 11: 833-836. 1982.

58.-) Duhamel, G.; Muratore, R.; Bryon, P.A. "Les lésions histologiques de la moelle dans l'aplasie médullaire. Résultats d'un protocole commun portant sur 261 biopsies". Nouv. Rev. Fr. Hématol., 20: 17. 1978.

59.-) Duhamel, G.; Najman, A.; André, R. "Intérêt de la biopsie médullaire dans le diagnostic des lésions organisées non malignes de la moelle osseuse". Ann. Méd. Int., 123: 777. 1972.

60.-) Duhamel, G.; Stachoviak, J. "Les formes anatomocliniques des fibroses lymphoïdes et lymphoreticulaires de la moelle osseuse". Ann. Med. Intrn., 127: 287. 1976.

61.-) Esparza, B.; Robert-Guroff, M.; Blattner, W.A. "Frecuencia de anticuerpos naturales al virus de la leucemia, linfoma de células T. del adulto, subgrupo I (HTLV-I) en donantes de Banco de Sangre de España". Inmunología: 98-99.

62.-) Essex, M.; Kanki, P. "Lo que la ciencia sabe sobre el SIDA. Orígenes del virus del SIDA". Prensa Científica: 30-40. 1989.

63.-) Estrov, Z.; Halperin, D.S.; Coceani, F. "Modulation of human marrow haematopoiesis in vitro". British Jour. of Haematol., 69: 321-327. 1988.

64.-) Farhi, D. "The bone marrow in disseminated mycobacterium vium-intracellulare infection". A.J.C.P.: 463-467. 1985.

65.-) Farthing, Ch. F.; Browr, S.; Stanghtor, R. "A colour Atlas of AIDS". Wolfe Medical Publications Ltd., England. 1988.

66.-) Fox, R.; McMillan, R. "Analysis of lymphocytes after bone marrow transplantation using monoclonal antibodies". Blood, 60: 578-582. 1982.

67.-) Franzen, S.; Strengen, G.; Tajick, J. "Microplanimetric studies on megakariocytes in chronic leukemia". Acta Haematol., 26: 182. 1961.

68.-) Friedrich, W.; O'Rielly; Hozimer, B. "T-lymphocyte reconstitution in recipients of bone marrow transplants with and without GHVD: imbalances of T-cell subpopulations having unique regulatory and cognitive functions". Blood, 59: 696-701. 1982.

69.-) Frontiera, M.; Mayers, A.M. "Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome". The W. Jour. of Med., 147: 157-160. 1987.

70.-) Fuzibet, J.G.; Pece, A.; Cassuto, J.P. "Thrombopenia anto-immune chez les heroinomanes avec hepatopathie chronique et serologie anti HTLV-III positive". La Press Médicale, 15: 258-259.

71.-) Gaines, H.; Sonnerborg, A.; Czajkowski, J.; Chiodi, F. "Antibodies response in primary human immunodeficiency virus infection". The Lancet: 1249-1253. May. 30, 1987.

72.-) Gallo, R. "Los virus VIH. Patogeneidad". Conferencia Internacional sobre el SIDA. U.I.M.P. Madrid. 1987.

73.-) Gallo, R.; Salahuddin, S.; Popovic, M. "Frequent detection and insolation of cytopatic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS". Science, vol. 224: 500-502. May. 1984.

74.-) Gartner, S.; Markovits, P.; Gallo, R. "The role of mononuclear phagocytes in HTLV III infection". Science, 223: 215-219. 1988.

75.-) Geller, S.; Muller, R.; Greemberg, L. "Acquired immunodeficiency syndrome. Distintive features of bone marrow biopsias". Arch. Pathol. Lab. Med., 109: 138-141. 1985.

76.-) Gnaan, J.W.; McCormick, J.B.; Mitchell, S.; Nelson, J.A.; and oldstone. "Synthetic peptic immunoassay distinguishes HIV, type I and II infections". Science, vol. 237: 1346-1349. Sept. 1987.

77.-) Goldman; Seitanides, B.; Runtu, T. "Granulocyte-commited progenitor cells in the blood of patients with myelosclerosis". Scand. J. Hae., 21: 318-322. 1978.

78.-) González Aza, C. "Eritoblastopenia. Síndrome común con distintas vías evolutivas. Comentario a propósito de cuatro casos". Revista Clínica Esp., tomo 168, nº 1: 45-49. 1983.

79.-) González Aza, C. "Histopatología de la médula ósea". Edic. Sexta. Jerez. 1982.

80.-) González Aza, C. "Trombopenia y borreliosis en cuatro pacientes A.D.V.P." (En prensa). British J. of Haemat.

81.-) Gorin, N.C.; Anhamel, G. "L'autogreffe de moelle osseuse". Masson, 1987.

82.-) Gorin, N.C.; Muller, J.Y., Salmor, Ch. "Situation immunitaire des patients soumis à une autogreffe de moelle osseuse". Nouv. Pres. Med., 9: 1485-1488. 1980.

83.-) Gorin, N.C.; Najman, A.; David, R. "Autogreffe de la moelle osseuse après chimiothérapie lourde". Nouv. Press. Med., 7: 4105-4110. 1978.

84.-) Goudsmit, J.; Deborah, P.; Lange, J. "Expresion of human immunodeficiency virus antigen in serun and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection". The Lancet. Saturday, 26 July 1986.

85.-) Greissler, D.; Konwalinka, G. "A regulatory role of activated T-lymphocytes on human megacariocytopoiesis in vitro". B.J. of Haem., 60: 233-238. 1985.

86.-) Groopman, J.E.; Chen, F.W.; Hope, J.A. "Serological characterization of HTLV-III in AIDS and related disorders". The Journal of Inf. diseases, vol. 153, nº 4: 736-742. 1986.

87.-) Groopman, J.E.; Sullivan, J.; Mulder, C. "Pathogenesis of B-cell lymphoma in a patient with AIDS". Blood, 67: 612-615. 1986.

88.-) Gruppo, R.A.; Lampkin, B.C.; Granger, S. "Bone marrow cellularity determination comparison of the biopsy, aspirate and buffy coat". Blood, 49: 29. 1977.

89.-) Haffman, R.; Esmail, M.D.; Zanjani, Ph. "Supresion of erythroid-colony formation by lymphocytes from patients with aplastic anemia". The New England Jour of Med. Jan., 6: 10-17. 1977.

90.-) Hartson, R.J.; Smith, E.B.; Petty, C.S. "Normal variations with aging of the amount of hematopoyetic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest". Am. J. Clin. Pathol., 43: 326. 1965.

91.-) Haseltine, W.A.; Wong Staal. "Lo que la ciencia sabe sobre el SIDA. Bases biológicas". Prensa Científica: 20-30. 1989.

92.-) Heer, M.; Pirovino, M.; Bühlen, H. "Multiple hepatitis attacks with immunothrombocytopenia in a heroin addict". Hepat-gastro Bo: 12-14. 1983.

93.-) Hernández Nieto, L.; Rozman, C. "Biopsia medular en la clínica hematológica". Salvat. 1980.

94.-) Ho, D.; Tarsen, M.; Masud, A. "Quantitation of human immunodeficiency virus type I in the blood of infected persons". The New Engl. Jour. of Med., 321: 1621-1625. 1989.

95.-) Hoballah, J. "Thrombocytopenyc purpura in parenteral drug abusers". Surg. Gynec. and Obstetr., 168: 497-500. 1989.

96.-) Holzman, R.; Walsh, Ch.; Karpatkin. "Risk for the acquired immunodeficiency syndrome among thrombocytopenic and non thrombocytopenic homosexual menseseropositive for the human immunodeficiency virus". Ann. of Int. Med., 106: 386-389. 1987.

97.-) Holland, P. "Diagnosis of HIV infections". Ed. Sorin: 31-37. 1986.

98.-) Holland, P. "Human immunodeficiency virus (HIV); characteristics and mechanisms of infection". Ed. Sorin: 17-20. 1986.

99.-) Hyun, B.H.; Kuva, D.; Gabaldon. "Reactive plasmocytic lesions of the bone marrow". Am. J. Clin. Pathol., 65: 921. 1976.

100.-) Imagawa, D.; Moon, H.; Steven, M. "Human

immunodeficiency virus type I infection in homosexualmen who remain seronegative for prolonged periods". The New Engl. Jour. of Med., 322: 1458-1462. 1989.

101.-) Ioannides, K.; Rywlin, A.M. "A comparative study of histologic sections of bone marrow obtained by aspiration and by needle biopsy". Am. J. Clin. Pathol., 62: 267. 1976.

102.-) Jacobson, M.A. "Lymphoma in an HIV-positive man after desappearance of a paraprotein". N. Engl. J. Med., 318: 1761. 1988.

103.-) James, R.; Carlson, M.; Bryant, L.; Hurinde, S. "AIDS serology testing in low and high risk groups". JAMA, vol. 253, nº 23. Junio, 21, 1985.

104.-) Jameson, M.A.; Seagraves, S. "El síndrome hipereosinofílico idiopático". Postgraduate Medicine. Jano, vol. 36, nº 866: 65-66. 1989.

105.-) Jason, J.M.; McDougal, S.J.; Cabradilla, C. "Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) p-24 antibody in New York city blood product recipients". American Journal of Haematologie, 20: 129-137. 1985.

106.-) Jeanne, M.; Riddle; Marior, B. "The eosinophil as a source for profibrinolysin in acute inflamation". Blood, 25: 776-793. 1965.

107.-) Johnson, M. "Inhibition of bone marrow myelopoiesis and erythropoiesis in vitro by anti-retroviral nucleoside derivatives". Brtsh. Journal of Haematol., 70: 137-141. 1988.

108.-) Jokela, J.; Flynn, T.; Keith, H. "Thrombotic, thrombocytopenic purpura in a human immunodeficiency virus (HIV). Seropositive homosexual man". American Journal of Hematology, 25: 341-343. 1987.

109.-) Kalter, S.; Reggs, Sh.; Cabanillas, F. "Aggresive non Hodgkin's lymphomas in immunocompromised homosexual men". Blood, 66: 655-659. 1985.

110.-) Kalyanaramar, V.S.; Cabradilla, C.D.; Gotchell, J.R.; Narayanan, R. "Antibodies to the core protein: lynphodenopathy associated virus (LAV) and patients with AIDS". Science, vol. 225: 321-323. July, 1984.

111.-) Karpatkin, S.; Michael, A.; Nardi, N. "Immunologic thrombocytopenia purpura after heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV)". Annals of Internal

Medic.: 190-193. 1988.

112.-) Kersey, J.H.; Shapiro, R.S.; Filipovich, A.H. "Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy". *Pediatr. Infect. Dis. J.*: 1-19. 1988.

113.-) Kingsley, L.A.; Kaslow, R.; Rinaldo, Ch. "Risk factors for seroconversion to human immunodeficiency virus among male homosexuals". *Lancet*: 345-348. 14 Feb. 1987.

114.-) Kirally, I.; Wheby, M.S. "Bone marrow necrosis". *Am. J. Med.*, 3: 341. 1976.

115.-) Klatzman, D.; Barre-Sinoussi, F. "Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper inducer T lymphocytes. *Science*, 225: 59-63. 1984.

116.-) Klier Mann, W. "El SIDA, una enfermedad: situación actual después de 5 años de "SIDA". Ediciones CEA. 1988.

117.-) Kulkarni, A.G. "Prevalence of human immunodeficiency virus antibodies in Nigerian blood donors". *Transfusion*, vol. 27, nº 2: 216-217. 1987.

118.-) Lane, C.; Joel, M.D.; Depfer, M.D.; Greene, W.C. "Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". *The New England Journal of Medicine*, vol. 313, nº 2: 79-84. 1985.

119.-) Lang, J.M.; Oberling, F.; Giron, C.; Mayer, S. "Déficit de l'immunité a médiation cellulaire au cours des myelofibroses primitives". *Nov. Rev. Fr. Hématol.*, 17: 247. 1977.

120.-) Lange, J.M.; Deborah, P.; Huisman, H.; Paul, D. "Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS". *B. Med. Jour.*, 293: 1459-1461. 1986.

121.-) Lasky, L.; Groopman, J.; Fennie, C. "Neutralization of the AIDS retrovirus by antibodies to a recombinant envelope glucoprotein". *Science*, 233: 212-219. 1986.

122.-) Laurence, A.; Lasky, J.; Groopman, E. "Neutralización of the AIDS, retrovirus by antibodies to a recombinant, envelope glycoprotein". *Science*, 233: 209-212. 1986.

123.-) Laurence, J. "Alteraciones hematológicas asociadas al HIV". *Highlights from infection in surgery*: 17-23. 1984.

124.-) Leads from the M.M.W.R. "Transmission of HIV through bone transplantation: case report and public health recommendations". JAMA, 260: 2487-2488. 1988.

125.-) Leal, M.; Rey, C.; Jineda, J.A. "Expresión sérica de los antígenos del virus de la inmunodeficiencia humana (Ag-HIV) en personas de riesgo. Evidencia de desaparición del Ag-HIV en el curso evolutivo de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida". Med. Clin., 89: 634-637. 1987.

126.-) Lefrere, J.J.; Fine, J.M.; Marneux, M. "Follow-up of monoclonal gammopathies in asymptomatic HIV-infected subjects". Clin. Chem., 35: 338-339. 1989.

127.-) Lemma Ruiz, J. "Plaquetas y virus de la inmunodeficiencia humana". Medicina Clínica, 92: 655-658. 1989.

128.-) Lewis, C.M.; Pegrum, G.D. "Immune complexes in myeloproliferative disorders". Lancet: 1151-1153. Dic. 3 1977.

129.-) Linch, P.C.; Knott, J. "T-cell regeneration after allogeneic and autologous bone marrow transplantation". B.J.Haem., 53: 451-458. 1983.

130.-) Lissen, E.; Leal, M. "Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en España. ¿Está justificada la alarma?". Medic. Clin. (Barcelona), 85: 495-497. 1985.

131.-) López, A.; Martínez, E.; Torre, A.; González Aza, C. "Trombopenia como causa de diagnóstico de fiebre recurrente en 6 casos, 4 de ellos VIH positivos". XXX Congreso Nacional de la A.E.H.H. 1988.

132.-) Lor, L.; Groopman, J. "Hematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV)". Seman. in Hematolog., 25: 208-218. 1988.

133.-) Lord, B.I.; Mori, J.K.; Wright, E.G. "An inhibitor of stem cell proliferation in normal bone marrow". Br. J. Haematol., 34: 441-445. 1976.

134.-) Luc Montaigner. "Los virus del SIDA. Variabilidad genética". Conferencia Internacional sobre el SIDA. U.I.M.P. Madrid. 1987.

135.-) Luc Montaigner. "SIDA et infection par VIH". Flammarion. Paris. 1989.

136.-) Marchal, G.; Duhamel, G. "Les nécroses de la moelle osseuse". Sem. Hop. Paris, 42: 488. 1966.

137.-) Marín, P.; Aguilar, J.L.; Feliú, E. "Síndrome mieloproliferativo de probable patogenia inmunológica. Remisión tras terapia inmunosupresora". Sangre, 24: 99. 1979.

138.-) Marlink, R.A.; McLane, M.A.; Essex, M. "Low sensitivity of Elisa testing in early HIV". Infection, vol. 315, nº 24: 1549. The New England Journal of Medicine.

139.-) Martínez. "El virus y las pruebas diagnósticas". ABC del AIDS: 4-8. Edit. Ancora. 1984.

140.-) Melbye, M.; Froebel, M.; Madhok, R. "HTLV III seropositive in European haemophiliacs exposed to factor VIII concentrate imported from USA. Lancet, 2: 1444. 1984.

141.-) Melchner, H.; Bartlett, P. "The influence of T-lymphocytes and their products on hemopoietic precursor cell regeneration in spleen organ cultures". Blood, 61: 200-204. 1983.

142.-) Messner, A.; Till, J.; McCalloch. "Interacting cell populations affecting granulopietic colony formation by normal and leukemic human marrow cells". Blood, 42: 701-710. 1973.

143.-) Meyer, R.; Heyman, M.; Rassmussen, M.D. "Pneumocystis carini involvement of the bone marrow in acquired immunodeficiency syndrome". A.J.C.P., 87: 780-783. 1987.

144.-) Mok, J.Q.; Rossi; Ade; Ades, A.E. "Infantes born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus". The Lancet, may. 23: 1164-1167. 1987.

145.-) Montserrat, E.; Rozman, C.; González Aza, C. "Bone Marrow biopsy in chronic lymphocytic leukaemia: a study of 208 cases". Spanish Cooperative Group for LLC study. Hematología, 16 (1-4): 73-79. 1983.

146.-) Montserrat, E.; Rozman, C.; González Aza, C. "L.L.C. Biopsia medular. Análisis y correlaciones anatomoclinicas de 208 casos". Sangre, 27: 125. 1982.

147.-) Morris, L.; Distenfeld, A.; Amorosi, E. "Autoimmune thrombocytopenia purpura in homosexual men". Annals of Interv. Medic., 7: 714-717. 1982.

148.-) Murga, R.; Tor, J.; Soriano, V. "Antígeno y

anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana en adictos a drogas por vía parenteral: correlación con el estadio clínico". *Medicina Clínica*, vol. 91, nº 8. 1988.

149.-) Murphy, M.F.; Metcalfe, P.; Waters, A.H. "Immune neutropenia in homosexual men". *The Lancet*: 217-218. 1985.

150.-) Murphy, M.F.; Metcalfe, P.; Waters, A. "Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection". *Brit. J. of Haem.*, 66: 337-340. 1987.

151.-) Nájera Morrondo, R. "AIDS. A global perspective". *The Western Journal of Medicine*, 147: 702-707. 1987.

152.-) Nájera Morrondo, R. "Avance en SIDA, HIV y retrovirus relacionados". *Tiempos Médicos*: 117-126. 1988.

153.-) Nájera Morrondo, R. "El problema sanitario". Conferencia Internacional sobre el SIDA. U.I.M.P. Madrid. 1987.

154.-) Nájera Morrondo, R. "Epidemiología del SIDA". *Prensa Científica*: 40-48. 1989.

155.-) Nájera Morrondo, R.; Usieto Atondo, R. "Conferencia Internacional sobre el SIDA". Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Madrid. 1987.

156.-) Napoli, V.M.; Stein, S.F.; Spira, T. "Myelodysplasia progressing to acute myeloblastic leukemia in an HTLV-III, virus-positive homosexual man with AIDS-related complex". *A.C.J.P.*, 86: 788-791. 1986.

157.-) Navarro, M.; Pineda, J.A.; Velardo, M.A. "Recombinant EIA for anti-HIV testing is more specific than conventional EIA". *Vox Sang*, 54: 62-63. 1988.

158.-) Nielsen, H.; Karazami, A.; Faber, V. "Blood monocyte and neutrophil functions in the acquired immunodeficiency syndrome". *Scand. J. Immunol.*, 24: 291-296. 1986.

159.-) Oberling, F.; Cazaneve, J.; Sick, H.; Waitz, R. "Les événements microvasculaires dans la moelle hématopoiétique au cours des myelofibroses expérimentales". *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 13: 193. 1973.

160.-) Oksenhendler, E.; Clauvel, J.P.; Pringuet, R. "Reversal of polyclonal hypoimmunoglobulinemia after HIV infection in a patient with myeloma". *N. Engl. J. Med.*, 318:

1540. 1988.

161.-) Osborne, B.; Guarda, L.; Butler, J. "Bone marrow biopsies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". *Hum. Pathol.*, 15: 1048-1053. 1984.

162.-) Pape, J.W.; Liantaud, B.; Thomas, F. "The acquired immunodeficiency syndrome in Haiti". *Ann. Inter. Med.*, 103: 674-8.

163.-) Parker, Ch. "Clinical Immunology". Sounders: 314-375. 1980.

164.-) Parrash, G.; Rarick, M.; Russell, K. "Azidothymine associated with bone marrow failure in acquired immunodeficiency syndrome". *Ann. of Int. Med.*, 107: 502-505. 1987.

165.-) Pasternack, J.; Bolívar, R. "Bone marrow examination and culture in the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)". *Arch. Intern. Med.*, vol. 143: 1495. July 1983.

166.-) Perkocha, L.; Rodgers, G. "Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection". *Amer. Jour. of Hemat.*, 29: 94-105. 1988.

167.-) Peterman, A.; Lui, K.J.; Laurence, D.N.; Allen, J.R. "Estimating the risk of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection". *Transfusion*, vol. 27, nº 5: 371-374. 1987.

168.-) Peterson, L.C.; Kaeck, B.; Arthur, D. "Systemic polyclonal immunoblastic proliferations". *Cáncer*, 61: 1350-1358. 1988.

169.-) Pindyck, J.; Waldman, A.; Zang, E. "Measures to decrease the risk of acquired immunodeficiency syndrome transmission by blood transfusion. Evidence of volunteer blood donor cooperation". *Transfusion*, vol. 25, nº 1: 2-9. 1985.

170.-) Pineda, J.A.; Leal, M.; García Pesquera. "Prevalencia de anti LAV/HTLV III en prostitutas de Sevilla". *Medic. Clin.*, vol. 86, nº 12: 498-500. 1986.

171.-) Pineda, J.A.; Leal, M.; Lissen, E. "Marcadores séricos de infección por el virus de la inmunodeficiencia". *Medicina Clínica*, vol. 90, nº 14: 589-594. 1984.

172.-) Plan Nacional sobre la Droga. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1988.

173.-) Popovic, M. "Detection, isolation and continuans production of citothropic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS". Science, vol. 224: 497-500. May. 1984.

174.-) Raal, F. "Haematological abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome". SAMJ, vol. 74: 157-160. 1988.

175.-) Ralph, G.; Lampkin, B.; Fronger, S. "Bone marrow cellularity determination: comparison of the biopsy, aspirate and buffy coat". Blood, 49: 29-31. 1977.

176.-) Rebeck, J.W.; Swet, L.C. "Increased fibrin deposition in allergic inflammation in relation to eosinophil migrations". Fed. Proc., 26: 745. 1967.

177.-) Redfield, R.; Bruke, D. "Lo que la ciencia sabe sobre el SIDA. Infecciones por HIV: cuadro clínico". Prensa Científica: 68-78. 1989.

178.-) Riddle, J.M.; Barnhart, M. "The eosinophil as a source for profibrinolysin in acute inflamation". Blood, 25: 776. 1965.

179.-) Risdall, R.; Robert, W.; Mark, E. "Virus-associated hemophagocytic syndrome". Cáncer, 44: 993-1002. 1979.

180.-) Rywlin, A.M. "Histopathology of the bone marrow". Little, Brown and Company. Boston. 1976.

181.-) Rywlin, A.M.; Ortega, R.S.; Domínguez, C.J. "Lymphoid nodules of bone marrow normal and abnormal". Blood, 43: 389-400. 1974.

182.-) Salahuddin, S.; Markham, P.; Redfield, R. "HTLV-III in symptom-free seronegative". The Lancet: 1418-1420. Dic. 1984.

183.-) Salahuddin, S.; Rose, R.; Groopman, J. "T-lymphotropic virus type III infection of human alveolar macrophages". Blood, 68: 281. 1986.

184.-) Sánchez Fayos, J.; Hernández Nieto, L.; Castillo Cofiño. "Hematopoyesis: bases anatomofuncionales y exploración clínica". Hematología Básica IDFASA: 101-112. 1989.

- 185.-) Sans-Sabrafen, J. "Hematología Clínica". 2ª edición. Doyma. 1988.
- 186.-) Scadden, D. "Pathophysiology and management of HIV associated hematologic disorders". Blood, 74: 1455-1460. 1989.
- 187.-) Scadden, D.; Zon, L.; Groopman, J. "Pathophysiology and management of HIV associated hematologic disorders". Blood, 74, nº 5: 1455-1460. 1986.
- 188.-) Schmid, L.; Senn, J. "AIDS-related neoplasias". Springer-Verlag. 1988.
- 189.-) Schneider, D.; Louis, M.; Picker, L. "Myelodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome". A.S.C.P., 84: 144-152. 1985.
- 190.-) Seligmann, M.; Pinching, A.; Rosen, F. "Immunology of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome". Annals of Internal Med., 107: 234-242. 1987.
- 191.-) Selwy, P.A. "SIDA: lo que se sabe en la actualidad (I). Historia e inmunovirología". Hospital Practice, 2: 41-53. 1987.
- 192.-) Selwy, P.A. "SIDA: lo que se sabe en la actualidad (II). Epidemiología". Hospital Practice, vol. 2, nº 1: 55-74. 1987.
- 193.-) Shaw, G.; Broder, S.; Essex, M. "Human T-cell leukemia virus: its discovery and role in leukemogenesis and immunosuppression". Book Med. Publes: 1-26. 1984.
- 194.-) Shenoy, C.; Lin, J.H. "Bone marrow findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)". Am. J. Med. Sc., 292: 372-375. 1986.
- 195.-) Smith, S.; de Vries, B. "HIV screening in a low-risk population (blood donors)". Transfusion, vol. 27, nº 2: 205. 1987.
- 196.-) Soto-Espinosa; Rey Romero, C.; Abad Carrillo, M.; Leal, M. "El virus de la inmunodeficiencia humana. Biología molecular y marcadores séricos de infección". Medicine. SIDA: 1-7. 1989.
- 197.-) Spitzer, T.; Dianne, C.; Farch, M. "A plastic anemia, malignant lymphomas and the acquired immunodeficiency

syndrome". The New Eng. Jour. of Medicin., 317: 1289-1290. 1987.

198.-) Spivak, J.; Bradley, B. "Hematologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome". The Ame. Jour. of Med., 77: 224-228. 1984.

199.-) Spivak, J.L.; Stuart, E.; Quinn, T. "Acquired immunodeficiency syndrome and pancytopenia". JAMA, 250: 3084-3087. 1983.

200.-) Stephen, G. "Acquired immunodeficiency syndrome". Arch. Pathol. Lab. Med., 109: 138-141. 1985.

201.-) Steven, P.; Riggs, S.; Cabanillas, F. "Agressive non-Hodgkin, lymphomas in immunocompromised homosexual males". Blood, 66: 655-659. 1985.

202.-) Treacy, M.; Lai, L.; Costello, C. "Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease". Brit. Jour. of Haem., 65: 289-294. 1987.

203.-) Tutschka, A.J. "Infections and immunodeficiency in bone marrow". Pedia. Infect. Dis. J.: 1-29. 1988.

204.-) Van der Lelie, J. "Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency-virus (HIV) infection". Brit. Jour. of Haem., 67: 109-114. 1987.

205.-) Waitz, R.; Mayer, G.; Oberling, Fr. "Etude de la reticuline dans le syndromes lymphoïdes de la moelle osseuse". Nouv. Rev. Fr. Hématol., 11: 416-419. Mars 1971.

206.-) Walsh, Ch.; Krigel, R.; Lennette, E. "Thrombocytopenia in homosexual patients". Anna. of Int. Medic., 105: 542-545. 1985.

207.-) Walsh, Ch.; Michael, M.D.; Narde, A. "On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men". The New Eng. of Med., 311: 635-639. 1984.

208.-) Williams, J.W.; Butler, E.; Erslev, A. "Hematology". 4th. ed., 968. 1990.

209.-) Wintrobe, M. "Clinical Hematology". Eighth edition.

210.-) Wolf, N. "The haematopoietic micronviroment". Clinics in Haemat., 8: 469-499. 1979.

211.-) Word, J.; Grinolon, A.; Feorino, P. "Laboratory and

epidemiology evaluation of an enzyme immunoassay for antibodies to HTLV-III". JAMA, 18: 357-361. 1986.

212.-) Zagury, D.; Bernard, J. "HTLV III in cells cultured from semen of two patients with AIDS". Science, 226: 449-451. 1984.

213.-) Zarella, C.; Ruscetti, F. "Factors that affect human hemopoiesis are produced by T-cell growth factor dependent and independent cultured T-cell leukemia-lymphoma cells". Blood, 59: 1330-1336. 1982.

214.-) Zon, B.; Arkin, Ch.; Groopman, E. "Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus". Brith. J. Haem., 66: 251-256. 1987.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Carlos González Aze titulada Afectaciones citohistológicas de la médula ósea en pacientes adictos a drogas por vía parenteral. Estudio retrospectivo en el área de Sevilla. acordó otorgarle la calificación de Basto cum laude.

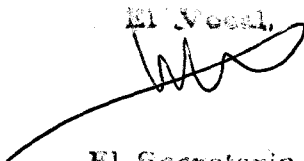
Sevilla, 26 de Septiembre 1990

El Vocal,



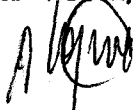
El Presidente

El Vocal,



El Secretario,

El Vocal,



El Doctorado,

