

810446

T.D.
C/85

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

33 60

Juan Enrique Corzo Delgado

PENETRACION DE LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
TIPO 1 Y TIPO 2 (VIH-1 Y VIH-2) EN HOMOSEXUALES DEL AREA
DE SEVILLA. UTILIDAD DEL ANTIGENO DEL CORE DEL VIH-1 COMO
MARCADOR DE INFECCION EN LOS CASOS SERONEGATIVOS

TESIS DOCTORAL

Juan Enrique Corzo Delgado

Sevilla, Febrero 1990





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DIRECCION

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

AUTORIZA: A D. Juan Enrique Corzo Delgado, Licenciado en Medicina
y Cirugía, a presentar el trabajo titulado "PENETRACION DE LOS
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 Y TIPO 2 (VIH-1 Y
VIH-2) EN HOMOSEXUALES DEL AREA DE SEVILLA. UTILIDAD DEL ANTIGENO
DEL CORE DEL VIH-1 COMO MARCADOR DE INFECCION EN LOS CASOS SERONE-
GATIVOS", para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

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

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento de Medicina
DIRECCION
Prof. Dr. R. Pérez Cano

Fdo.: R. Pérez Cano

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Servicio Andaluz de Salud

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

JUNTA DE ANDALUCIA

Consejería de Salud

MANUEL LEAL NOVAL, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de La Universidad de Sevilla y Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital - Universitario Virgen del Rocío; y EDUARDO LISSEN OTERO, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario - Virgen del Rocío,

C E R T I F I C A N:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título "PENETRACION DE LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 Y TIPO 2 (VIH-1 Y VIH-2) EN HOMOSEXUALES DEL AREA DE SEVILLA. UTILIDAD DEL ANTIGENO DEL CORE DEL VIH-1 COMO MARCADOR DE INFECCION EN LOS CASOS SERONEGATIVOS", ha sido realizada bajo nuestra dirección - por el licenciado D. JUAN ENRIQUE CORZO DELGADO, y que reúne las condiciones para ser leída y defendida públicamente como Tesis Doctoral.

Sevilla 14 de Febrero de 1.990

Fdo. Dr. M. Leal Noval

Fdo. Dr. E. Lissen Otero



Servicio Andaluz de Salud

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

JUNTA DE ANDALUCIA

Consejería de Salud

JOSE VILLAR ORTIZ, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla,

C E R T I F I C A:

Que el trabajo de investigación que lleva por título "PENETRACION DE LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 Y TIPO 2 (VIH-1 Y VIH-2) EN HOMOSEXUALES DEL AREA DE SEVILLA. UTILIDAD DEL ANTIGENO DEL CORE DEL VIH-1 COMO MARCADOR DE INFECCION EN LOS CASOS SERONEGATIVOS", efectuado por el Licenciado D. JUAN ENRIQUE CORZO DELGADO bajo la dirección de los Dres. D. - Manuel Leal Noval y D. Eduardo Lissen Otero, reúne las condiciones para ser leída y defendida públicamente como Tesis Doctoral.

Sevilla, 23 de Febrero de 1990


Fdo. Prof. J. Villar Ortiz

Mi más sincero agradecimiento a los Dres. Manuel Leal y Eduardo Lissen, auténticos maestros y al mismo tiempo verdaderos amigos.

A la Dra. Concepción Rey, siempre dispuesta a realizar cuantas sugerencias le planteamos y sin cuya inestimable ayuda no hubiera sido posible realizar este estudio.

A todos los demás miembros de nuestro Grupo de Trabajo: Armando, Juan Antonio, Juan Manuel, Basilio, Enrique, Maria Antonia, Isabel y Yolanda, por su constante estímulo y apoyo.

Por último, agradecer la confianza que en nosotros depositaron todas aquellas personas que aceptaron participar en este estudio, por y para ellos nos esforzamos en el trabajo diario.

A Rosa

A mis padres

ABREVIATURAS MAS UTILIZADAS

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral

Ag-VIH-1: antígeno del core del VIH-1

Anti-ENV: anticuerpos frente a proteínas de la envoltura viral

Anti-GAG: anticuerpos frente a proteínas del core viral

Anti-VIH-1: anticuerpos globales frente al VIH-1

Anti-VIH-2: anticuerpos globales frente al VIH-2

EIA: enzimoimmunoanálisis

EIAC: enzimoimmunoanálisis confirmatorio

HX: homosexuales

HX-ADVP: homosexuales y adictos a drogas por vía parenteral

IPS: inmunoblot con péptidos sintéticos

LGP: linfadenopatía general progresiva

RIA: radioimmunoanálisis

RIPA: radioimmunoprecipitación

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

VHB: virus B de la hepatitis

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

VIH-2: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2

WB: Western-blot

WB-1: Western-blot para el VIH-1

WB-2: Western-blot para el VIH-2

I N D I C E

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
MATERIAL Y METODOS	33
RESULTADOS	44
DISCUSION	59
CONCLUSIONES	71
RESUMEN	73
BIBLIOGRAFIA	78

I N T R O D U C C I O N

I. ASPECTOS HISTORICOS

En 1981 se comunicaron por vez primera casos de infecciones oportunistas y de una forma de sarcoma de Kaposi inusualmente agresivo en varones homosexuales jóvenes de Estados Unidos, que estaban previamente sanos y sin medicación inmunosupresora (1-2). Pronto se observó que estos enfermos presentaban una inmunodeficiencia no descrita hasta entonces para la que se acuñó el término de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La observación de los primeros casos de esta enfermedad en individuos no homosexuales (drogadictos parenterales y hemofílicos) hizo pensar que debía ser causada por un agente vírico, cuyos mecanismos de transmisión serían similares a los del virus de la hepatitis B (VHB). Las investigaciones realizadas partiendo de esta hipótesis culminaron en 1983 con la identificación, casi simultánea por diferentes grupos de investigadores, del retrovirus causante del SIDA y procesos relacionados. Dicho retrovirus fue inicialmente denominado virus asociado a linfadenopatías (LAV) (3), virus linfotrópico de células T humanas tipo III (HTLV-III) (4) y virus asociado al SIDA (ARV) (5) por los distintos grupos. Posteriormente un comité internacional sobre taxonomía de virus recomendó en 1986 el término de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) para denominar a este nuevo retrovirus (6).

El desarrollo posterior de técnicas serológicas adecuadas para detectar la infección por el VIH permitió conocer la extensión de la misma. Así, en Estados Unidos y demás países occidentales la enfermedad presentaba caracteres epidémicos, afectando, al menos en principio, a colectivos muy concretos. En cambio en Africa Central y del Este gran parte de la población general estaba infectada por el VIH, constituyendo una verdadera endemia (7). En esta zona geográfica se logró encontrar evidencia de infección por el VIH hasta en sueros obtenidos en los años cincuenta (8). En base a estos datos, GALLO et al. (8) formularon una hipótesis sobre el origen y posterior difusión de la infección por el VIH, según la cual dicho agente habría surgido a partir de retrovirus símicos que tras sufrir diferentes mutaciones y pasar a infectar al hombre habrían dado origen al VIH actual.

De otro lado, en 1985 se detectó en individuos sanos de países del Africa Occidental la presencia de anticuerpos que causaban falsos positivos para el VIH y, a la vez, reconocían los antígenos del STLV-III (virus linfotrópico de células T de los simios), virus detectado principalmente en el mono verde africano (9). En 1986 se aisló el virus humano responsable de esta nueva reactividad serológica y se le denominó virus linfotrópico de células T humanas tipo IV (HTLV-IV) (10). El mismo año CLAVEL et al (11) aislaron un nuevo retrovirus de dos

pacientes africanos occidentales con SIDA y lo llamaron LAV-2. Posteriormente se hizo evidente la similitud antigénica entre el HTLV-IV y el LAV-2, si bien este último parecía mostrar mayor patogenicidad in vivo y capacidad citopática in vitro, de modo que se acordó denominarlos conjuntamente virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) para diferenciarlo del hasta entonces clásico agente del SIDA o VIH-1 (12).

Actualmente los VIH se encuadran dentro de la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus (13). Junto a ellos hoy día se conocen otros retrovirus patógenos para el hombre (14): el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I), productor de la leucemia-linfoma de células T del adulto e implicado en la esclerosis múltiple y paraparesia espástica tropical; el HTLV-II, aislado en pacientes con leucemia de células pilosas; y el virus sincitial humano, aislado en pacientes con tiroiditis de De Quervain e implicado en la hepatitis noA-noB y en la enfermedad de Kawasaki. Todos ellos presentan las características biológicas propias de los retrovirus: presencia de una envoltura de naturaleza glicoproteica, codificación de la información genética en forma de ARN de cadena única y presencia de una enzima, denominada transcriptasa inversa, que es la encargada de convertir dicho ARN en ADN. Este "retroceso" en el ciclo genético justifica la denominación que le ha sido impuesta a estos virus.

II. EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR LOS VIH

Los mecanismos de transmisión del VIH-1 son hoy día bien conocidos, propagándose a través del contacto de determinados fluidos biológicos de individuos infectados con la sangre de susceptibles. El virus ha sido aislado en sangre, semen, flujo vaginal, lágrimas, saliva, leche materna y líquido cefalorraquídeo (15). Sin embargo, sólo la sangre, el semen, el flujo vaginal y la leche materna parecen constituir vías eficaces de transmisión (16-17). En consecuencia el VIH-1 se transmite de individuos infectados a sus parejas homo o heterosexuales, de madres portadoras a sus hijos durante el embarazo, parto y/o lactancia, a través del material de inyección compartido por los drogadictos parenterales y por medio de las transfusiones de sangre y hemoderivados. En cambio el riesgo de infección es mínimo en convivientes con individuos portadores (18) y en personal sanitario expuesto a inoculaciones accidentales de fluidos biológicos contaminados (19).

Como consecuencia de estas peculiares vías de transmisión la infección por el VIH-1 en los países occidentales desarrollados afecta fundamentalmente a determinados colectivos, denominados "de riesgo", que incluyen: varones homosexuales o bisexuales, drogadictos parenterales, receptores de sangre y hemoderivados, parejas heterosexuales de individuos infectados y recién

nacidos de madres portadoras.

Los varones homosexuales o bisexuales (HX) constituyen el grupo de riesgo más afectado por la infección en Estados Unidos y Europa Occidental, excepto en España e Italia, aportando el 63% de los casos de SIDA en adultos (20). En nuestro país los HX aportan el 21% de los casos declarados de SIDA (21). La prevalencia de infección en este colectivo oscila entre un 10% en áreas de baja endemividad y un 70% en las de alta (19,22), siendo en nuestra zona del 14% según un estudio preliminar (23).

Un mayor riesgo de infección parece estar asociado a determinados factores como la promiscuidad sexual, la práctica de relaciones anales pasivas, el "fisting receptivo" (introducción del puño en el recto del compañero) y en general todo tipo de relación sexual violenta que conlleve erosiones de la mucosa rectal, con el consiguiente contacto íntimo de la sangre y el semen (19,24). Por este motivo se ha postulado que las ulceraciones aparecidas en muchas de las enfermedades de transmisión sexual favorecerían la susceptibilidad para la infección del virus por vía sexual (25-26). En zonas de baja endemividad se añade a estos factores la práctica de relaciones con homosexuales procedentes de zonas donde la prevalencia de infección es alta (27). De forma mucho más esporádica también se han comunicado casos de infección a través del contacto anal activo (28) y de relaciones

orogenitales (29).

Los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) conforman el segundo colectivo de riesgo en importancia en Estados Unidos y en la mayoría de los países europeos, excepto España e Italia en los que figura en primer lugar. Este grupo aporta entre el 5-62% de los casos de SIDA en los citados países (20-21), presentando una prevalencia de infección del 40-60% (19,30-31). Este colectivo tiene una particular importancia dentro de la epidemiología del VIH-1, ya que los drogadictos constituyen la fuente más importante de difusión del virus por vía heterosexual y materno-fetal.

Las parejas heterosexuales de individuos infectados suponen el 2-4% de los casos de SIDA en los países occidentales (32-33), estando la prevalencia de infección por VIH-1 en este grupo en torno al 15% (18,34). En dichos países la relación de incidencia por sexos es de 9-12 varones/1 hembra (19). En cambio, en Centroafrica y Haití el contacto heterosexual parece ser la principal vía de transmisión del virus, siendo la relación de incidencia por sexos de 1-1.9 varones/1 hembra (19). En estas zonas el riesgo de infección parece estar en relación directa con la promiscuidad sexual (35), de ahí que la prevalencia de infección por el VIH-1 en prostitutas de Africa Central sea muy superior a la detectada en Estados Unidos y Europa (25,36).

Los receptores de sangre y hemoderivados (hemofílicos) representan el 1-7% de los casos de SIDA (19,32-33), detectándose infección por el VIH-1 en el 60-90% del colectivo hemofílico (23,37). Estas tasas de infección descenderán en un futuro gracias a las medidas de profilaxis actualmente utilizadas (screening sistemático de anti-VIH-1 en los donantes, autoexclusión de los donantes de alto riesgo y tratamiento con calor de los concentrados de factores VIII y IX).

Por lo que respecta a la epidemiología del VIH-2, la mayoría de los individuos en los que se ha detectado son originarios de Africa Occidental (11-12,38-39). En algunas regiones de esta zona el 0.3-2% de la población general parece estar infectada por este virus (40-42). Al igual que sucede con el VIH-1 en Africa Central y del Este, la vía heterosexual es la preferentemente implicada en la difusión por la infección por el VIH-2, por este motivo se detectan elevadas tasas de infección en prostitutas y heterosexuales promiscuos de estas regiones (38,41-42).

También se han descrito individuos infectados por este virus que no son originarios de Africa (43-44), la mayoría de ellos parecen tener en común el haber vivido algún tiempo en las zonas endémicas o bien el haber mantenido relaciones sexuales con personas originarias de esas zonas. Asimismo, la infección por VIH-2 se ha detectado en

HX y ADVP europeos que negaban contactos con africanos (45-47). En cambio, la infección no ha sido detectada, o sólo se han comunicado casos muy esporádicos, en donantes de sangre europeos y norteamericanos (48-49). Todo ello hace suponer que los mecanismos de transmisión del VIH-2 han de ser muy similares a los del VIH-1.

En España recientemente se han comunicado los primeros casos de infección por VIH-2 en individuos procedentes de Africa Occidental sin factores de riesgo adicionales (39), así como en heroinómanos que negaban haber residido en Africa o mantenido contactos sexuales con africanos (50), en estos últimos coincidiendo de forma simultánea con infección por el VIH-1.

En base a los datos expuestos se puede considerar que la infección por los VIH ha adquirido caracteres de verdadera pandemia, sobretodo en lo referente al VIH-1 el primero y más ampliamente conocido, constituyendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Las cifras actuales señalan casi 200.000 casos registrados de SIDA y un total de cinco a diez millones de individuos infectados por los VIH en todo el mundo (51-52), siendo de temer que estas cifras estén incluso por debajo de las reales. En nuestro país la situación actual indica que aún se sigue recibiendo el impacto inicial de la infección por VIH-1, habiéndose comunicado hasta Enero de 1989 algo más de 2.000 casos de SIDA (52).

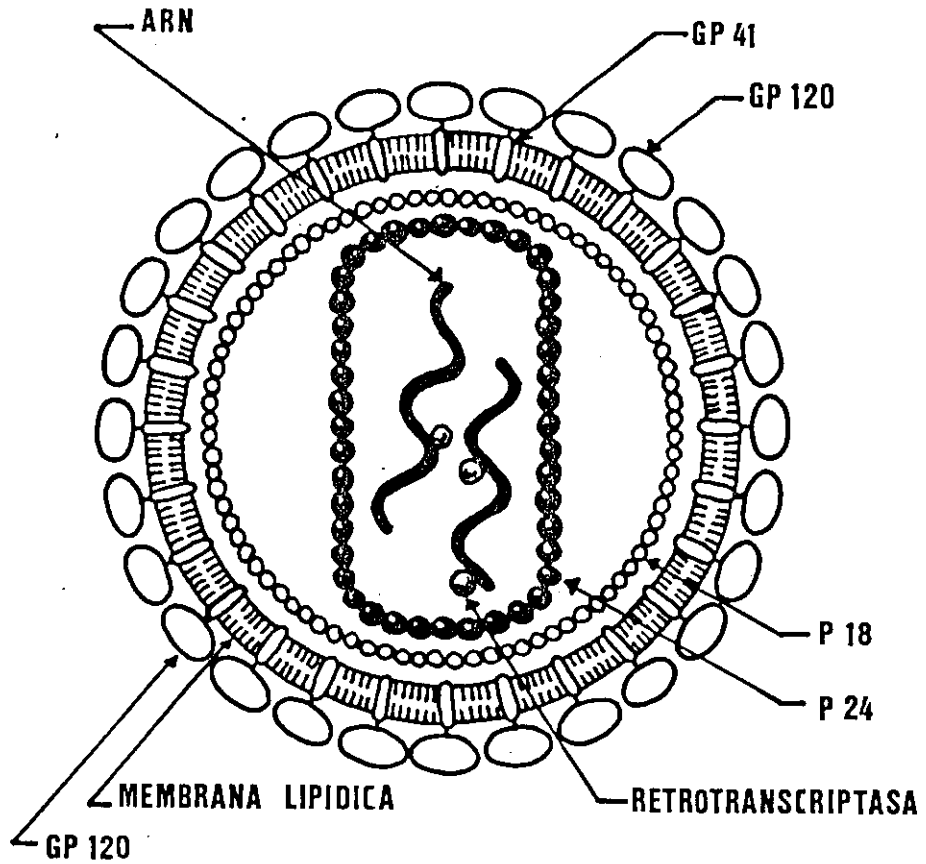
III. ESTRUCTURA ANTIGENICA DE LOS VIH. MARCADORES SERICOS DE LA INFECCION POR LOS VIH.

El virión del VIH-1 tiene forma esférica de unos 1.000 amstrong de diámetro. Su envoltura externa la constituye una mebrana lipídica de doble capa procedente de la membrana de la célula infectada y dos glucoproteínas principales de codificación vírica con pesos moleculares de 120 Kd (gp120) y 41 Kd (gp41) respectivamente (Figura 1). Bajo este complejo lipoproteico se encuentra el core formado por proteínas estructurales (fundamentalmente la p24 y la p18), el ARN vírico y la enzima retrotranscriptasa (14).

Todas estas proteínas vienen codificadas por los genes estructurales del VIH-1 (53). El gen GAG codifica la proteína precursora p55, de la que se originan las proteínas del core p15, p18 y p24. El gen ENV codifica la proteína precursora gp160, de la que se derivan las proteínas de la envoltura gp120 y gp41. El gen POL codifica la retrotranscriptasa, una proteasa y una endonucleasa. Las mencionadas proteínas son inmunógenas e inducen en el huésped infectado la producción de anticuerpos neutralizantes específicos. La identificación de estos anticuerpos, y alguno de sus correspondientes antígenos, constituye la base del diagnóstico serológico de infección por este virus.

F I G U R A 1

E S T R U C T U R A D E L V I H - 1



El antígeno del VIH-1 (Ag-VIH-1) parece corresponder a la proteína mayor del core (p24) y se detecta con frecuencia variable según la situación clínica de los individuos infectados, oscilando entre el 5-8% en pacientes asintomáticos y con linfadenopatías hasta el 60-75% en pacientes con SIDA (54-56). El Ag-VIH-1 puede ser el único marcador detectable en la fase precoz de la infección, antes de que aparezcan los distintos anticuerpos frente al virus (54-55).

Los anticuerpos dirigidos contra la envoltura vírica (anti-ENV) se detectan prácticamente en el 100% de las personas infectadas, con indiferencia de su situación clínica y de la técnica utilizada (57-59). Los anticuerpos frente a las proteínas del core vírico (anti-GAG) se demuestran con una frecuencia decreciente a medida que la infección avanza y se deteriora la situación clínica de los pacientes (54), habiéndose detectado en el 0-70% de pacientes con SIDA según la técnica empleada (57-58). Anticuerpos globales frente al VIH-1 de la clase IgG (anti-VIH-1) suelen ser detectables durante toda la evolución de la infección, aunque excepcionalmente pueden estar ausentes en algunos pacientes con SIDA (60). Igualmente, en fases precoces de la seroconversión pueden ser detectados anti-VIH-1 de la clase IgM que preceden a la aparición de los anteriores (61).

Dados los problemas de complejidad técnica y de escasa sensibilidad que plantean el cultivo vírico y la determinación del Ag-VIH-1, respectivamente, el diagnóstico de infección por VIH-1 se basa habitualmente en la demostración de anticuerpos frente a este agente. Ello proporciona un diagnóstico fiable, ya que prácticamente la totalidad de individuos portadores del virus lo son también de anticuerpos. Sin embargo, existe una pequeña proporción de personas virémicas sin respuesta humoral detectable en los cuales el diagnóstico ha de pasar por la realización del cultivo viral, por la determinación del DNA viral mediante técnicas de hibridación o bien por la detección de anticuerpos IgG específicos producidos en cultivos in vitro de células mononucleares periféricas (62-64).

El Ag-VIH-1 puede ser detectado mediante un enzimoimmunoanálisis (EIA) tipo "sandwich", técnica de fácil realización, aunque con una sensibilidad no muy elevada y con un alto coste (65). No está totalmente aclarado si la determinación rutinaria del Ag-VIH-1 puede ser un complemento de las técnicas que detectan anticuerpos en el cribaje de amplias poblaciones en riesgo de infección, salvo en el corto periodo que sigue a la primoinfección viral antes de que se desarrolle la respuesta inmunológica (54,66), donde sí se ha demostrado su utilidad.

Para la determinación de anticuerpos se utilizan dos tipos de pruebas (Tabla I): las de detección o "screening" (de menor coste y más fácil realización, aunque generalmente de menor especificidad) y las de confirmación (más sensibles y específicas así como más caras y laboriosas).

Las pruebas de screening incluyen el EIA indirecto, que es la técnica más ampliamente utilizada en la detección de anticuerpos frente al virus, y el radioinmunoanálisis (RIA). Ambas técnicas utilizan como antígeno concentrados víricos fraccionados e inactivados obtenidos de líneas celulares permisivas para el VIH-1 y detectan anticuerpos globales de la clase IgG. Poseen una sensibilidad y especificidad comparables entre sí que se han estimado cercanas al 100% (67), aunque también se ha observado la aparición de reacciones falsas positivas y negativas (60,65). Recientemente se han introducido algunas variedades del EIA convencional con la idea de aumentar su especificidad sin disminuir su sensibilidad: el EIA recombinante y el EIA con péptidos sintéticos. El primero emplea antígenos virales obtenidos por recombinación genética (60,65), mientras que el segundo utiliza como antígenos péptidos sintéticos que reproducen un epítipo de la proteína transmembrana gp41 del VIH-1 (68).

T A B L A I

DIAGNOSTICO SEROLOGICO DE LA INFECCION POR VIH-1

1. Detección del Ag-VIH-1: EIA "sandwich"

2. Detección de anticuerpos:
 - a. Técnicas de screening:
 - EIA indirecto
 - EIA recombinante
 - EIA con péptidos sintéticos
 - RIA

 - b. Técnicas de confirmación: WB
 - IFI
 - RIPA
 - EIA confirmatorio

EIA: enzimoimmunoanálisis

RIA: radioimmunoanálisis

WB: Western blot

IFI: inmunofluorescencia indirecta

RIPA: radioimmunoprecipitación

Las pruebas confirmatorias están indicadas en todos los casos de individuos con anti-VIH-1 positivo por técnicas de screening, así como en personas pertenecientes a grupos de riesgo con screening negativo y que presenten patología atribuible al VIH-1 (60). Dichas pruebas incluyen el Western-blot (WB), la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la radioinmunoprecipitación (RIPA) y el EIA confirmatorio (EIAC).

El WB permite investigar el espectro completo de anticuerpos frente a las distintas proteínas del VIH-1, presentando una especificidad y sensibilidad elevadas que la convierten en la prueba confirmatoria más ampliamente difundida, si bien se han descrito algunas reacciones falsamente negativas y positivas (60). Se han comunicado casos en los que pese a la negatividad del WB es posible cultivar el VIH-1 o detectar el Ag-VIH-1 (62,69). Asimismo, se han detectado reacciones inespecíficas por WB frente a las proteínas del core en individuos sin riesgo de SIDA en los que la RIPA y el cultivo vírico fueron negativos (70-71).

La IFI utiliza células diana infectadas por el VIH-1 que se hacen reaccionar con el suero problema para detectar anticuerpos globales frente al virus. Su sensibilidad y especificidad son similares a las de otras técnicas confirmatorias (14), aunque para algunos autores puede dar hasta un 5% de reacciones inespecíficas o de

difícil interpretación (72). Su mayor inconveniente es que requiere mantener células H9 vivas infectadas por el VIH-1 y que el lector de la prueba ha de tener suficiente experiencia en su interpretación (60).

La RIPA es una técnica muy sensible y específica, especialmente para la demostración de anticuerpos frente a la envoltura viral (57), de tal forma que su fiabilidad es comparable a la del mejor WB. Sin embargo, su laborioso manejo la hace inasequible para la mayoría de los laboratorios.

El EIAC es un método de EIA competitivo que utiliza antígenos derivados de los sistemas ENV y GAG obtenidos por técnicas recombinantes, lo que permite el reconocimiento selectivo de anticuerpos dirigidos contra la envoltura o el core virales (60,65). Los resultados con esta técnica son altamente coincidentes con los del WB, sobretodo en los sueros incuestionablemente positivos, aunque puede presentar falsos negativos que requieren su confirmación por WB (73).

Por lo que respecta al VIH-2, su morfología, tropismo celular y organización genética están relacionadas tanto con el virus de la inmunodeficiencia de los simios como con el VIH-1 (11,74). De este último se diferencia sobretodo en las proteínas de la envoltura y en menor grado en las del core, existiendo determinantes

antigénicos comunes entre las proteínas estructurales de las nucleocápsides de ambos virus (74).

Para el diagnóstico de infección por el VIH-2 el cultivo viral con detección de antígenos específicos en el sobrenadante o bien la hibridación del DNA viral en cultivo de células mononucleares periféricas mediante reacción de cadena polimerasa, únicas formas de obtener un diagnóstico de certeza absoluta (40,75-76), son sumamente complejos y dificultosos, siendo muy escasos los aislamientos víricos obtenidos hasta la fecha (77). Por ello, el diagnóstico se suele realizar mediante pruebas serológicas destinadas a la detección de anticuerpos frente al virus (anti-VIH-2), la mayor parte de las cuales utilizan el cultivo original (11) como fuente de antígenos, si bien las técnicas actualmente disponibles plantean serios problemas de especificidad y existen pocas alternativas a las mismas. Dadas las relaciones antigénicas comunes entre el VIH-1 y el VIH-2 es posible la aparición de reactividad cruzada entre los anticuerpos dirigidos contra ambos virus, sobretudo al emplear técnicas de screening habitualmente poco específicas (12,78-79). Además, se han comunicado reactividades inespecíficas independientes del VIH-1 de causa no aclarada (80,81).

El WB ayuda a distinguir los anti-VIH-1 de los anti-VIH-2 realizando ambas determinaciones en paralelo, aunque la detección de bandas escasas o débiles para

algunas proteínas puede resultar difícil de atribuir a uno u otro virus (77). Se han comunicado reacciones cruzadas por WB incluso para las proteínas de la envoltura, por lo que algunos autores recomiendan el empleo de otras técnicas confirmatorias, como el EIAc con antígenos obtenidos por técnicas monoclonales y recombinantes o el inmunoblot con péptidos sintéticos (IPS), para ayudar a distinguir entre infección doble y reactividad cruzada (82-84).

En un reciente estudio se ha encontrado una coincidencia del 100% entre el IPS y la RIPA (84), siendo ambos mucho más específicos que el WB en la detección de reactividad cruzada cuando aparecen en un mismo suero anticuerpos frente a ambos virus. Sin embargo, es probable que las reacciones cruzadas entre antígenos y anticuerpos del VIH-1 y VIH-2 sean demasiado estrechas como para permitir un diagnóstico fiable de infección doble, a menos que puedan aislarse y tipificarse los dos virus o bien mediante la hibridación de ambos DNA virales (75-76), circunstancias actualmente al alcance de muy escasos laboratorios.

IV. ASPECTOS INMUNOPATOGENICOS Y CLINICOS DE LA INFECCION POR LOS VIH

Desde un punto de vista patogénico, prácticamente cualquier órgano o sistema puede verse afectado de alguna forma en la infección por el VIH-1 a través de dos posibles vías (85). En primer lugar, el efecto citopático del virus sobre los linfocitos T4 o cooperadores lleva a un déficit cuantitativo y/o funcional de éstos y, en consecuencia, a la deficiencia inmunológica típica de la enfermedad (86). Su intensidad y características particulares oscilan con los distintos estadios clínicos, siendo responsable de diferentes infecciones y tumores oportunistas que aparecen en el curso de los mismos. El tropismo selectivo del virus por esta subpoblación linfocitaria está en relación con la interacción específica entre la proteína gp120 de la envoltura viral con el antígeno CD4 presente en la superficie celular del linfocito, que actuaría como receptor específico del virus (87).

En segundo lugar, el efecto directo del virus sobre otras células del organismo que también expresan el antígeno CD4 en su superficie, principalmente células gliales del sistema nervioso central (88), parece responsable de diversas manifestaciones clínicas no relacionadas con la inmunodepresión (encefalitis subaguda, mielopatía vacuolar, meningitis aséptica, neuropatía

periférica) (89).

El conjunto de procesos clínicos relacionados con la infección por el VIH-1 abarca un amplio espectro que va desde la infección aguda hasta los diversos procesos indicadores de SIDA constituido. Al objeto de unificar criterios los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) han elaborado una clasificación que recoge el espectro clínico completo de la infección por el VIH-1 (90) (Tabla II).

T A B L A I I

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INFECCION POR EL VIH-1*

Grupo I: infección aguda

Grupo II: infección asintomática

Grupo III: linfadenopatía generalizada persistente

Grupo IV: otros procesos relacionados con el VIH-1:

 -subgrupo A: enfermedad constitucional

 -subgrupo B: enfermedad neurológica

 -subgrupo C: infecciones secundarias

 -subgrupo D: tumores secundarios

 -subgrupo E: otras enfermedades

(* referencia 90)

La infección aguda constituye un síndrome inespecífico que puede adoptar diversas formas, simulando habitualmente una mononucleosis, una faringitis inespecífica o un cuadro gripal (91). A veces se presentan manifestaciones neurológicas del tipo de una meningitis linfocitaria, encefalopatía aguda o neuropatía, pudiendo cursar también de forma completamente asintomática (85). Generalmente la resolución espontánea ocurre en varias semanas, aunque ocasionalmente puede seguir un curso subagudo o recurrente. Junto al cuadro clínico se produce una seroconversión para los distintos anticuerpos frente al VIH-1, si bien en ocasiones sólo es posible la detección del Ag-VIH-1, siendo negativos los anticuerpos (66).

La infección asintomática (grupo II de la clasificación de los CDC) se caracteriza, como indica su nombre, por la ausencia de síntomas y signos clínicos. Los diferentes anticuerpos frente al VIH-1 suelen ser positivos, a veces lo es también el Ag-VIH-1, aunque ocasionalmente la infección sólo se detecta mediante cultivo vírico (62). Este estadio corresponde al largo periodo de latencia, de varios meses a más de cinco años, comprendido entre la primoinfección y la aparición de los diferentes cuadros clínicos asociados a la infección vírica. Durante el mismo el VIH-1 parece quedar integrado en el genoma de la célula huésped en forma de provirus, permaneciendo en estado quiescente o inactivo hasta que la estimulación antigénica repetida del sistema inmune (infecciones por distintos

virus o reinfecciones por el propio VIH-1) provoca un estado proliferante mantenido de los linfocitos T4, que conduce a la replicación del VIH-1 en aquellos linfocitos previamente infectados (92).

La linfadenopatía generalizada persistente (LGP) (grupo III de la clasificación de los CDC) constituye un síndrome caracterizado por la presencia de adenopatías de diámetro igual o superior a un cm en dos o más territorios extrainguinales, que persisten durante un periodo superior a tres meses, en ausencia de otra causa distinta de la infección por VIH-1 que justifique tales hallazgos (90). Por lo demás los pacientes suelen estar asintomáticos. El substrato histológico de este síndrome no es uniforme, habiéndose establecido diversos patrones de afectación ganglionar (hiperplasia folicular, fragmentación folicular, deplección folicular y atrofia folicular), que parecen estar en relación con el grado de progresión de la infección vírica (93).

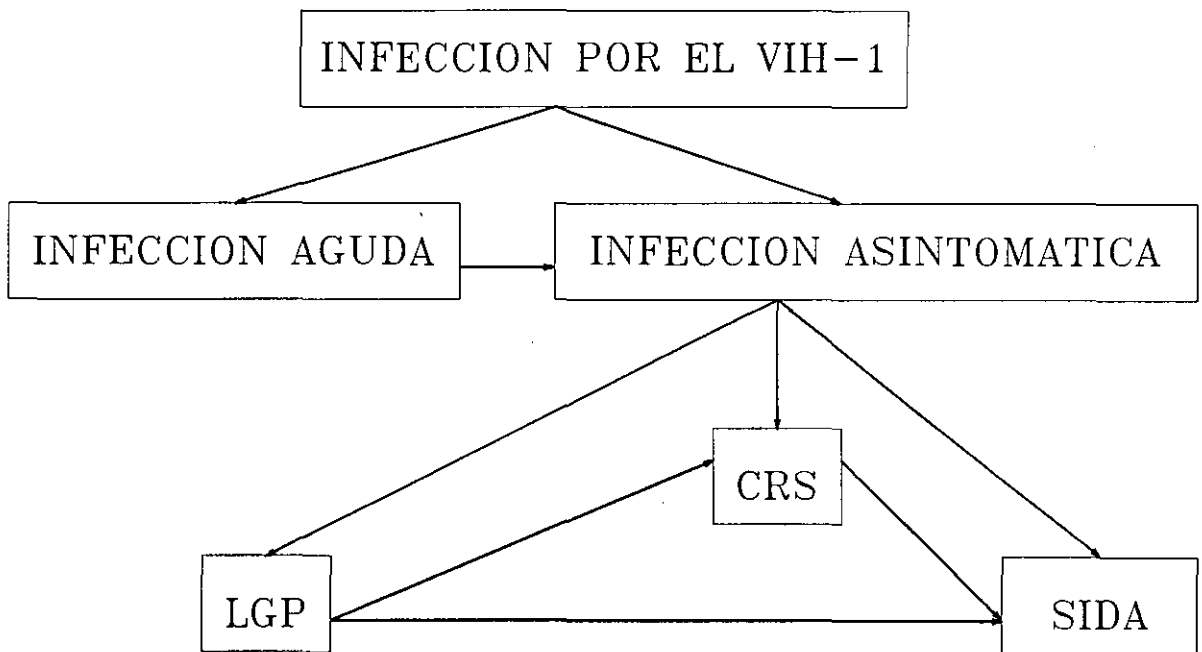
En el grupo IV de la citada clasificación se incluyen diferentes cuadros clínicos (infecciones oportunistas, tumores, manifestaciones neurológicas y diversos síntomas y signos inespecíficos -fiebre, pérdida de peso, diarrea-), casi todos ellos incluidos actualmente en la última definición de caso de SIDA del año 1987 (94). Ultimamente se tiende a abandonar el término de "complejo relacionado con el SIDA" (CRS) para referirse a un conjunto de síntomas y signos presentes en personas

incluidas en los grupos de riesgo, que presentaban una alta incidencia de desarrollo posterior de SIDA (95). Este término sólo representa una serie de manifestaciones clínicas asociadas a estadios avanzados de la infección por VIH-1, las cuales se incluyen en su mayoría dentro del estadio clínico de SIDA según los recientes criterios de los CDC (94).

En conjunto, la infección por el VIH-1 debe ser considerada como un proceso dinámico en permanente evolución (Figura 2).

F I G U R A 2

ESPECTRO CLINICO DE LA INFECCION POR EL VIH-1



LGP: Linfadenopatía general progresiva

CRS: Complejo relacionado con el SIDA

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

La progresión a SIDA de los individuos infectados se ha evaluado en diferentes estudios longitudinales, oscilando con unos límites de confianza bastante amplios entre el 5-30% anual, tanto en países occidentales como en Africa (96-101). Para algunos autores un seguimiento más prolongado haría aumentar la proporción de pacientes que evolucionarían a SIDA, llegando a cifras del 50-75% al cabo de seis a nueve años de seguimiento (97). En los referidos estudios se han identificado diferentes factores de riesgo clínicos (candidiasis orofaríngea, herpes zóster, leucoplasia oral, etc) y biológicos (deplección de linfocitos T4, inversión del cociente T4/T8, elevación de la beta-2-microglobulina, etc) asociados al desarrollo de SIDA, los cuales probablemente no sean más que el reflejo del progresivo deterioro de la función inmunitaria que conduce a la presencia de las manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA.

En lo referente al VIH-2, este virus se asocia a un síndrome de inmunodeficiencia clínicamente indistinguible del típico producido por el VIH-1 (12,40), si bien la infección por VIH-2 parece asociarse a una menor patogenicidad y una más prolongada latencia entre el momento de la infección y la aparición de síntomas (102-103). Asimismo, los datos disponibles hasta el momento atribuyen al VIH-2 unas alteraciones inmunológicas similares a las producidas por el VIH-1, principalmente

tropismo selectivo sobre linfocitos T4 con efecto citopático sobre los mismos que conlleva una profunda supresión de la inmunidad celular (12,40). Igualmente, se han detectado casos de infección simultánea por VIH-1 y VIH-2 con manifestaciones clínicas análogas a las producidas por ambos virus de forma independiente (75). Por todo ello actualmente se considera que el espectro clínico de la infección por el VIH-2 es prácticamente superponible al mencionado antes en relación con el VIH-1.

P L A N T E A M I E N T O D E L P R O B L E M A

Como ha quedado expuesto anteriormente, la infección por los VIH constituye uno de los principales problemas sanitarios actuales a nivel mundial, siendo el colectivo HX uno de los principales grupos de riesgo afectados en los países occidentales (20-21), sin que se conozca bien cuál es la verdadera magnitud del problema en nuestra zona. De gran interés es también el conocer la progresión de la enfermedad hacia el ulterior desarrollo de SIDA en los distintos grupos de riesgo de diferentes áreas geográficas.

Por otra parte, a pesar del amplio conocimiento logrado hasta ahora acerca de esta infección viral y del propio desarrollo de SIDA, quedan aún numerosos puntos no aclarados sobre ambos, como es la utilización sistemática del Ag-VIH-1 como marcador serológico. Actualmente está bien establecido que el Ag-VIH-1 es un marcador eficaz en las fases iniciales de la infección, previamente a la aparición de anticuerpos (55-56). Asimismo, en estadios más avanzados de la enfermedad su presencia es de valor pronóstico, relacionándose con la progresión hacia el estadio de SIDA constituido (54-56).

Por otro lado, la existencia de los llamados "portadores ocultos", es decir, individuos infectados que no son detectados por las técnicas habituales de diagnóstico serológico, aporta más interés al Ag-VIH-1, ya que éste puede ser detectado de forma aislada en el corto

periodo de tiempo (varias semanas) que sigue a la primoinfección viral (55). Sin embargo, utilizando técnicas más complejas (aislamiento viral y amplificación de ácidos nucleicos) se ha demostrado que esta fase de portador oculto puede ser hasta de tres años (63). Asimismo, se ha llegado incluso a proponer la determinación sistemática del Ag-VIH-1 en bancos de sangre, si bien este punto continúa siendo polémico y existen opiniones tanto a favor (104-105), como en contra (106-107). En definitiva, y con las salvedades antes reseñadas, en la actualidad no está bien definida la utilidad de la determinación sistemática del Ag-VIH-1 como marcador de infección en grandes poblaciones de individuos en riesgo, por lo que es de interés intentar clarificar esta cuestión.

Igualmente atractivo resulta el conocer la posible participación del VIH-2 en el SIDA y procesos relacionados dentro de una zona como la nuestra limítrofe entre Africa y Europa, principales lugares en los que hasta ahora se ha detectado dicho retrovirus. Con ello se contribuiría al conocimiento de la epidemiología del VIH-2 en nuestro medio y, además, se aportarían datos a la cuestión planteada en torno a si se debe o no introducir la determinación sistemática de anti-VIH-2 en los bancos de sangre (108).

Una forma de abordar todos estos interrogantes sería mediante el seguimiento longitudinal de individuos en riesgo de infección como son los HX. Además, este tipo de estudio permitiría la obtención de unos resultados de gran interés de cara a establecer la estrategia adecuada para una eficaz vigilancia epidemiológica.

En base a estos planteamientos se diseñó el presente estudio con los siguientes objetivos:

1. Conocer la penetración del VIH-1 y VIH-2 en HX de nuestra zona.

2. Evaluar la progresión de la infección por los VIH en una cohorte de HX seguida de forma longitudinal.

3. Estudiar la posible utilidad de la determinación del Ag-VIH-1 como marcador de infección por VIH-1 en los casos con negatividad de anticuerpos anti-VIH-1.

M A T E R I A L Y M E T O D O S



Durante un periodo de cinco años (Mayo de 1984 a Mayo de 1989) se realizó un estudio prospectivo de 204 varones HX que fueron seguidos en las Consultas Externas de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Todos ellos formaban inicialmente parte de una cohorte que nuestro Grupo de Trabajo estaba siguiendo al objeto de conocer la penetración del VHB en diferentes colectivos de riesgo de nuestra zona. A todos se les indicó previamente el carácter del estudio y aceptaron participar en él de forma voluntaria. Los pacientes fueron remitidos a las consultas médicas principalmente desde distintas asociaciones de HX y, en menor proporción, desde algunos centros de enfermedades de transmisión sexual de la ciudad de Sevilla y poblaciones cercanas.

Tanto a su entrada en el estudio, como en las sucesivas revisiones, se siguió un protocolo de estudio prospectivo que incluía: encuesta epidemiológica, valoración clínica, examen físico y examen analítico. Durante todo el periodo de estudio dicho protocolo fue realizado por el mismo equipo de personal médico perteneciente a nuestro Grupo de Trabajo.

I. ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA SOBRE CONDUCTA SEXUAL:

Este cuestionario incluía:

- edad y lugar de residencia habitual.
- tiempo previo de homosexualidad: número de años desde que el individuo inició las relaciones homosexuales hasta su inclusión en el estudio.
- tipo de relación sexual habitual (genito-anal pasiva o activa, genito-oral pasiva o activa u otras).
- número de parejas diferentes en el último año y mes.
- frecuencia de relaciones con desconocidos.
- existencia de relaciones homosexuales con norteamericanos, europeos o africanos en los cinco años previos a su inclusión en el estudio y/o durante el mismo.

II. VALORACION CLINICA:

Se consideraron los siguientes datos:

- antecedentes patológicos generales de interés.
- antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
- antecedentes de transfusiones sanguíneas y/o tratamiento con hemoderivados.
- antecedentes de drogadicción por vía parenteral además de la homosexualidad (HX-ADVP).
- presencia de síntomas subjetivos de cualquier índole.

III. EXAMEN FISICO:

Incluía una exploración física exhaustiva, prestando especial atención a los posibles hallazgos que pudieran vincularse a la infección por los VIH (linfadenopatías, lesiones muco-cutáneas, etc.).

IV. EXAMEN ANALITICO:

En cada revisión se obtuvieron muestras sanguíneas para determinación de:

- recuento de leucocitos y linfocitos.

- evaluación de las subpoblaciones de linfocitos T periféricos mediante IFI. Sólo se realizaron en los individuos seropositivos frente a los VIH.

- serología luética (VDRL y FTA), realizada según técnicas habituales.

- marcadores serológicos frente al VHB mediante RIA (109-110).

- determinaciones serológicas frente a los VIH, según se expone a continuación.

V. DETERMINACIONES SEROLOGICAS PARA LOS VIH:

Las muestras séricas obtenidas del total de probandos se conservaron separadas en fracciones alícuotas y congeladas a -20°C hasta la realización de las diferentes

pruebas. Estas se realizaron en los Laboratorios del Hospital Universitario Virgen del Rocío por el mismo equipo de personal sanitario durante todo el periodo de estudio y empleando material comercial. La interpretación de los resultados se hizo siempre siguiendo las instrucciones recomendadas por los laboratorios fabricantes.

Se practicaron las siguientes determinaciones:

A. SCREENING DE ANTI-VIH-1:

Se realizó a todos los probandos en cada una de las revisiones, utilizándose un EIA recombinante (HTLV-III EIA Recombinante Abbott Labs.) que detecta anti-VIH-1 globales mediante esferas de poliestireno recubiertas de antígenos ENV y GAG del VIH-1, obtenidos ambos por técnicas recombinantes. Las esferas se incuban con los sueros problemas y con controles adecuados. Los anticuerpos anti-VIH-1, si están presentes en el suero, se unen a los antígenos ENV y GAG formando complejos antígeno-anticuerpo. La adición de una anti-IgG humana conjugada con peroxidasa y un sustrato cromógeno produce un color amarillento-anaranjado, cuya intensidad medida en un espectrofotómetro a 492 nm resulta directamente proporcional a la cantidad de anti-VIH-1 presente en el suero.

B. CONFIRMACION DE LOS SUEROS ANTI-VIH-1 POSITIVOS POR TECNICA DE SCREENING:

Todas las muestras seropositivas para anti-VIH-1 por técnica de screening fueron confirmadas mediante la determinación de anticuerpos específicos. Para este fin se utilizaron indistintamente tanto un EIAC, como una prueba de WB (WB-1), aunque todos los sueros positivos por EIA y negativos por EIAC se testaron por WB-1 para evitar los posibles falsos negativos que puede deparar el EIAC (73).

El EIAC utilizado (ENVACOR HIV-1 EIA Abbott Labs.) emplea dos sistemas antigénicos separados (ENV y GAG) obtenidos por recombinación genética. Las esferas recubiertas del antígeno ENV se incuban con los sueros problema, con controles adecuados y con anticuerpo humano anti-VIH-1 conjugado con peroxidasa. Los anticuerpos presentes en las muestras séricas compiten con el anti-VIH-1 humano-peroxidasa por los puntos de unión para anticuerpos anti-ENV situados en las superficies de las esferas. Igual desarrollo metodológico se sigue con el segundo sistema, que emplea esferas recubiertas de antígeno GAG. Al añadir un cromógeno se produce un color amarillento-anaranjado de intensidad inversamente proporcional a la cantidad de anti-GAG o anti-ENV presente en la muestra analizada.

El WB-1 empleado (NEW LAV-BLOT-I Diagnostics Pasteur) está basado en un EIA indirecto sobre nitrocelulosa que contiene, mediante una técnica de inmunopresión, todas las proteínas estructurales del VIH-1. Cada suero problema se incuba con una columna de nitrocelulosa, por lo que si existen anticuerpos éstos se unen a los antígenos víricos fijados en la columna. Se añade un anticuerpo anti-IgG humana marcado con peroxidasa, el cual se fijará a los anti-VIH-1 retenidos en el soporte sólido. La adición de un cromógeno pone de manifiesto los complejos ligados a la nitrocelulosa. La aparición de bandas coloreadas específicas para cada antígeno, permite confirmar así la presencia de los distintos anticuerpos presentes en el suero. Siguiendo criterios del laboratorio fabricante el resultado se consideró positivo cuando simultáneamente aparecían bandas frente a proteínas codificadas por los genes ENV, GAG y POL.

C. DETERMINACION DEL AG-VIH-1:

Esta prueba se efectuó, al menos en una ocasión, a 178 de los individuos participantes en el estudio. Para su realización se utilizó un EIA comercial de fase sólida tipo "sandwich" (Abbott HTLV-III Antigen EIA Abbott Labs.), confirmándose las muestras inicialmente reactivas mediante técnica de neutralización. Se emplean esferas de poliestireno recubiertas de anticuerpo humano anti-VIH-1

que son incubadas con los sueros problemas y con controles adecuados, por lo que si el Ag-VIH-1 está presente en aquéllos se unirá a la esfera. A continuación la esfera se incuba con anticuerpo de conejo anti-VIH-1, el cual se unirá a su vez al Ag-VIH-1. Se añade anticuerpo de cabra contra la IgG de conejo conjugado con peroxidasa. Al añadir un cromógeno se produce un color amarillento-anaranjado cuya intensidad es proporcional a la cantidad de Ag-VIH-1 presente en la muestra sérica.

D. SCREENING DE ANTI-VIH-2:

Se realizó, al menos en una ocasión, a 182 de los participantes en el estudio, utilizándose un EIA indirecto de fase sólida (ELAVIA-II Diagnostics Pasteur) con antígenos del VIH-2 derivados de concentrados víricos purificados e inactivados que detecta anti-VIH-2 globales. Se emplean simultáneamente dos fases sólidas (placas de poliestireno con pocillos), una con Ag-VIH-2 y otra sin el mismo, que se incuban con los sueros problemas y los controles adecuados. Si en el suero existen anticuerpos anti-VIH-2 se fijarán a los pocillos que contienen Ag-VIH-2. Se añade anticuerpo de cabra anti-IgG humana marcado con peroxidasa que se unirá a los anti-VIH-2 de origen sérico. La adición de un cromógeno produce una coloración cuya intensidad se detecta mediante un espectrofotómetro a 492 nm. La diferencia de absorbancia entre las fases con y sin Ag-VIH-2 para una misma muestra

sérica permite concluir si existen o no anti-VIH-2 en la misma.

E. CONFIRMACION DE LOS SUEROS ANTI-VIH-2 POSITIVOS POR TECNICA DE SCREENING:

A todos los sueros con anti-VIH-2 por EIA se les realizó un WB-2 (NEW LAV-BLOT II Diagnostics Pasteur) que detecta anticuerpos específicos contra las diferentes proteínas del VIH-2. El fundamento biológico y desarrollo de esta técnica son similares a los señalados antes para el WB-1, aunque empleando lógicamente antígenos derivados del VIH-2.

Siguiendo criterios del laboratorio fabricante el WB-2 se consideró positivo si aparecían simultáneamente bandas frente a proteínas codificadas por los genes ENV, GAG y POL del VIH-2. La ausencia de bandas se valoró como una determinación negativa, mientras que resultados intermedios se consideraron como indeterminados.

A los sueros que resultaron positivos o indeterminados por WB-2 se les realizó además un IPS que reproduce un epítipo de la proteína transmembrana de ambos virus (68), gp41 para el VIH-1 y gp36 para el VIH-2 respectivamente (PEPTI-LAV 1-2 Diagnostics Pasteur). En la ejecución de dicha prueba se emplean tiras de plástico que llevan

fijados péptidos de ambos virus, los cuales se incuban con las muestras séricas y los controles adecuados. De estar presentes, los anticuerpos anti-VIH-1 y/o anti-VIH-2 se unirán a los correspondientes antígenos peptídicos, poniéndose de manifiesto al añadir anti-IgG humana marcada con peroxidasa junto a un sustrato cromógeno.

Ante la presencia en un mismo suero de anti-VIH-1 y anti-VIH-2 por WB se recurrió al IPS tal y como proponen algunos autores (68,84,108), ya que dicha técnica ha resultado ser más específica que el WB y totalmente coincidente con la RIPA (84). Se consideró que un suero era inequívocamente reactivo para el VIH-2 cuando, además del WB-2 positivo, se detectaban anti-VIH-2 mediante el IPS. En caso contrario (IPS positivo para anti-VIH-1 y negativo para anti-VIH-2) se interpretó como una infección por VIH-1 con reacción cruzada para anti-VIH-2 en el WB.

En base a los síntomas subjetivos, signos físicos detectados en la exploración y datos analíticos se realizó una valoración de la situación clínica de los individuos con datos de infección por los VIH, considerando los siguientes estadios:

1. Infección aguda (IA)
2. Infección asintomática (ASIN)

3. Linfadenopatía general progresiva (LGP)

4. SIDA

Los estadios de IA, ASIN y LGP fueron definidos según los criterios de los CDC de 1986 (90), ya comentados anteriormente. Para el diagnóstico de SIDA se siguió la definición de caso de los CDC de 1987 (94).

VI. METODO ESTADISTICO

Para el análisis estadístico de homogeneidad de poblaciones se utilizó el test de razón de verosimilitud para tablas 2 x C.

R E S U L T A D O S

I. CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA DE LA POBLACION ESTUDIADA

De los 204 individuos HX estudiados, 25 (12.2%) referían antecedentes de ADVP durante los cinco años previos a su inclusión en el estudio y/o durante el mismo. Por el contrario, ninguno refería transfusiones previas de sangre o hemoderivados, así como tampoco otros factores de riesgo relacionados con la infección por los VIH.

La edad media de los probandos fue de 28 ± 8.32 años (media \pm desviación típica) (intervalo 16-69 años). El tiempo medio de homosexualidad fue de 10.83 ± 7.65 años (intervalo 1-43 años) y el número medio de parejas sexuales en el año previo a su inclusión en el estudio fue de 58.44 ± 127.1 (intervalo 1-1000 parejas). La caracterización general de las relaciones sexuales de los individuos estudiados se indica en la tabla III.

Referían antecedentes de enfermedades de transmisión sexual el 45% de los casos, siendo las más frecuentes uretritis (54.3%) y sífilis (42.4%). Asimismo, el 27.5% tenían una serología luética positiva y el 61.5% presentaban marcadores de infección pasada por el VHB.

II. PREVALENCIA DE ANTI-VIH-1

Se realizó un screening anti-VIH-1 por EIA recombinante en los 204 individuos incluidos en el estudio (179 HX y 25 HX-ADVP). Los 38 casos positivos por esta técnica (28 HX y 10 HX-ADVP) se confirmaron como tales por EIAC y/o por WB-1. La prevalencia final de anti-VIH-1 fue del 15.6% en HX y del 40% en HX-ADVP (Tabla IV). Durante los dos últimos años del estudio (1988 y 1989) se detectó la mayor prevalencia anual de anti-VIH-1 en HX (37.5-40%), muy por encima de la observada en los años precedentes.

III. DETERMINACION DEL AG-VIH-1

El Ag-VIH-1 se determinó mediante EIA tipo "sandwich" en 178 individuos (Tabla V), resultando negativo en el 100% de los casos anti-VIH-1 negativos y en el 83% de los anti-VIH-1 positivos. Dicho marcador sólo se detectó en seis casos que fueron anti-VIH-1 positivos desde su inclusión en el estudio (cuatro HX y dos HX-ADVP), cinco de los cuales (83.3%) carecían de anticuerpos anti-GAG. Desde el punto de vista clínico, se encontraban en estadio de SIDA el 50% de los casos antígenémicos, frente al 6.7% de los no antígenémicos (Figura 3).

IV. DETERMINACION DE ANTI-VIH-2

Se determinó anti-VIH-2 por EIA de screening en 182 individuos (157 HX y 25 HX-ADVP), 26 de los cuales resultaron positivos. De éstos sólo 10 (7 HX y 3 HX-ADVP) fueron positivos por WB-2, todos ellos resultaron también anti-VIH-1 positivos por WB-1 (Tabla VI). Sólo uno de estos 10 casos (10%) refirió haber mantenido relaciones con HX de origen africano, ninguno de ellos había viajado o residido en países africanos.

A sueros de estos 10 pacientes se les realizó en paralelo una determinación de WB-1 y WB-2 (Tabla VII), en todos los casos se detectaron bandas de anticuerpos frente a las proteínas codificadas por los genes ENV, POL y GAG del VIH-1 y VIH-2. Además se les realizó un IPS con antígenos de ambos virus, que en todos los casos resultó negativo para anti-VIH-2 y positivo para anti-VIH-1. Por tanto, se interpretó que estos 10 probandos estaban realmente infectados por el VIH-1, apareciendo reacciones cruzadas con el VIH-2 mediante EIA y WB.

Asimismo, el IPS sólo detectó anti-VIH-1 en los 10 casos que presentaron un WB-2 indeterminado con un WB-1 positivo. En los restantes tres casos con WB-2 indeterminado el IPS resultó negativo.

V. EVOLUCION CLINICA DE LOS INDIVIDUOS CON ANTI-VIH-1

De los 204 individuos incluidos en el estudio, 120 (59%) fueron seguidos longitudinalmente. No hubo diferencias significativas en la caracterización epidemiológica de este grupo respecto a los no seguidos (Tabla VIII). De los probandos seguidos, 21 (14 HX y 7 HX-ADVP) resultaron anti-VIH-1 positivos y 93 negativos en el momento de su inclusión en el estudio. Entre estos últimos ocho (6 HX y 2 HX-ADVP) (8.6%) seroconvirtieron durante el seguimiento y sólo en uno de ellos (12.5%) se objetivó un síndrome mononucleósico coincidente con la seroconversión, siendo etiquetado de infección aguda por VIH-1 (se excluyeron otras posibles causas de dicho síndrome). Posteriormente evolucionó a LGP y se mantuvo en dicho estadio hasta el final del estudio. Las siete seroconversiones restantes (87.5%) cursaron totalmente asintomáticas, ninguna de ellas evolucionó a SIDA durante el seguimiento.

De los 29 casos seropositivos seguidos durante un periodo cuya mediana fue de 29 meses (intervalo 4-52 meses), cinco (17.3%) evolucionaron a SIDA durante el estudio (Tabla IX). La caracterización clínica-evolutiva de estos cinco probandos se indica en la Tabla X. Todos ellos presentaron un cociente de linfocitos T4/T8 menor de la unidad, con cifras absolutas de linfocitos T4

inferiores a 400/ml, y en tres se detectó antigenemia. Los cuatro casos de SIDA con evolución conocida fallecieron en un periodo medio de 9.8 meses desde el diagnóstico de dicho síndrome.

T A B L A I I I

CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA DE LAS RELACIONES SEXUALES
DE LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS (n=204)*

TIPO HABITUAL DE RELACION SEXUAL:

genito-oral pasiva	188	(92.1)
genito-oral activa	183	(89.7)
genito-anal activa	164	(80.4)
genito-anal pasiva	145	(71.1)

RELACIONES HABITUALES CON DESCONOCIDOS: 159 (78)

RELACIONES CON EXTRANJEROS**:

europeos	136	(66.6)
norteamericanos	77	(37.7)
africanos	28	(13.7)

- * Resultados expresados como: número de individuos (%)
 ** Referido a los últimos cinco años y/o durante el periodo de estudio

T A B L A I V

PREVALENCIA ANUAL Y ACUMULADA DE ANTI-VIH-1

AÑO*	HX				HX-ADVP			
	P. ANUAL		P. ACUMULADA		P. ANUAL		P. ACUMULADA	
1.984	6/37	(16.2)	6/37	(16.2)	2/3	(66.6)	2/3	(66.6)
1.985	8/52	(15.3)	14/89	(15.7)	3/8	(37.5)	5/11	(45.4)
1.986	2/34	(5.8)	16/123	(13)	1/8	(12.5)	6/19	(31.5)
1.987	4/35	(11.4)	20/158	(12.6)	4/6	(66.6)	10/25	(40)
1.988	6/16	(37.5)	26/174	(15)	**		10/25	(40)
1.989	2/5	(40)	28/179	(15.6)	**		10/25	(40)

Resultados expresados como nº seropositivos/nº total casos-año (%)

HX: homosexuales

HX-ADVP: homosexuales y adictos a drogas por vía parenteral

* En el año 1.984 se contabilizó a partir del mes de Mayo. En el año 1.989 se incluye sólo hasta el mes de Mayo

** En los años 1.988 y 1.989 no hubo ningún ADVP

T A B L A V

DETERMINACION DEL AG-VIH-1 (n=178)

EIAS	AG-VIH-1	EIAc	
		ENV +/GAG +	ENV +/GAG -
NEG (n=142)	0	ND	ND
POS (n=36)	6 (17%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)

NEG/-: resultado negativo

POS/+: resultado positivo

ND: no determinado

EIAc: enzimoimmunoanálisis confirmatorio para anti-VIH-1

EIAS: enzimoimmunoanálisis de screening para anti-VIH-1

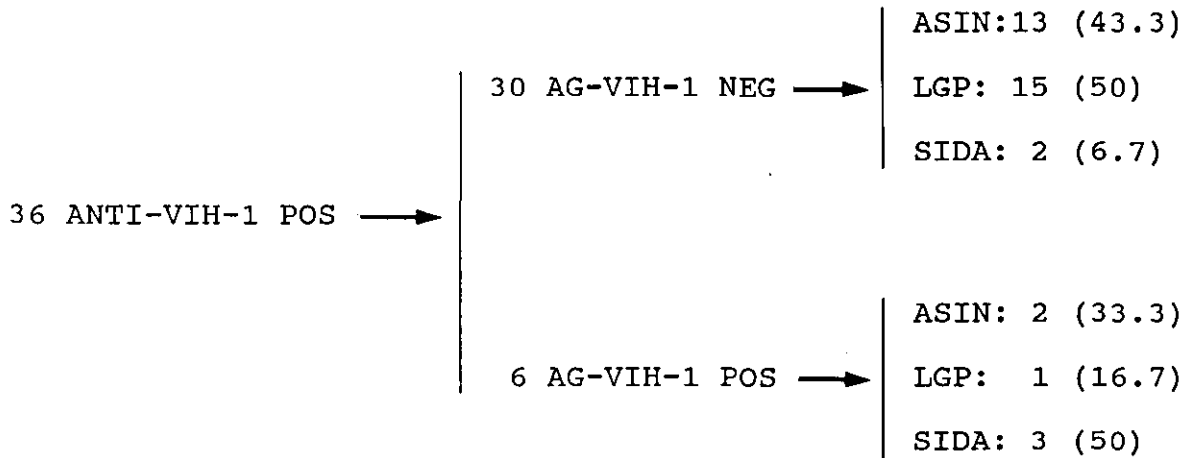
ENV: anticuerpos anti-envoltura del VIH-1

GAG: anticuerpos anti-core del VIH-1

AG-VIH-1: antígeno del VIH-1

F I G U R A 3

RELACION ENTRE ANTIGENEMIA Y SITUACION CLINICA



Resultados expresados como: n° absoluto de casos (%)
 NEG: resultado negativo / POS: resultado positivo
 ANTI-VIH-1: anticuerpos globales frente al VIH-1
 AG-VIH-1: antígeno del core del VIH-1
 ASIN: asintomáticos*
 LGP: linfadenopatía general progresiva*
 SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida*
 * Según criterios de los CDC (referencias 90 y 94)

T A B L A V I

RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE WB-1 Y WB-2
EN LOS INDIVIDUOS CON ANTI-VIH-2 POR EIA (n=26)

	WB-2		
WB-1	POS	NEG	IND
POS:	10	1	10
NEG:	-	2	3
IND:	-	-	-

Resultados expresados en números absolutos

WB-1: Western-blot anti-VIH-1

WB-2: Western-blot anti-VIH-2

POS: resultado positivo*

NEG: resultado negativo*

IND: resultado indeterminado*

(*): según criterios de los laboratorios
fabricantes

T A B L A V I I

COMPARACION ENTRE WB-1 Y WB-2 EN LOS CASOS
CON WB-2 POSITIVO

CASO N°	ENV				POL	GAG			
-----	-----				---	-----			
1	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:		gp105	gp36	p68			p26	
2	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:			gp36	p68			p26	p16
3	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:			gp36	p68			p26	
4	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:	gp140		gp36	p68	p56		p26	p16
5	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:			gp36	p68			p26	
6	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:		gp105	gp36	p68	p56		p26	
7	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:	gp140	gp105	gp36	p68	p56		p26	p16
8	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:			gp36	p68			p26	p16
9	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:	gp140	gp105		p68	p56		p26	
10	WB-1:	gp160	gp120	gp41	p64	p55	p31	p24	p15
	WB-2:	gp140	gp105	gp36	p68	p56		p26	

WB-1: Western-blot anti-VIH-1

WB-2: Western-blot anti-VIH-2

ENV, POL y GAG: espectros de proteínas codificadas por los genes ENV, POL y GAG, respectivamente.

T A B L A V I I I

CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA DE LOS GRUPOS SEGUIDOS
Y NO SEGUIDOS DURANTE EL ESTUDIO*

	seguidos (n= 120) -----	no seguidos (n= 84) -----
edad media (años):	28.6	28.1
tiempo medio de ho- mosexualidad (años):	10.3	10.1
nº medio de parejas en el último año:	56.1	51.5
adictos a drogas parenterales:	14%	9.5%
antecedentes de ETS:	47%	43%
marcadores VHB:	65%	57%
relaciones sexuales		
genito-oral pasiva:	92%	93%
genito-oral activa:	89%	91%
genito-anal activa:	81%	80%
genito-anal pasiva:	74%	67%
relaciones habituales con desconocidos:	80%	75%
relaciones con		
europeos:	69%	63%
norteamericanos:	41%	33%
africanos:	15%	12%

(*): sin diferencias significativas entre
ambos grupos

ETS: enfermedades de transmisión sexual

VHB: virus de la hepatitis B

T A B L A I X

EVOLUCION DE LOS CASOS ANTI-VIH-1 POSITIVOS CON
SEGUIMIENTO CLINICO (n=29)*

	estadio inicial		estadio final	
	n	%	n	%
ASIN:	17**	58.6	11	37.9
LGP:	12	41.4	13**	44.8
SIDA:	0		5	17.3

ASIN: asintomáticos***

LGP: linfadenopatía general progresiva***

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida***

(*) incluidos 8 casos inicialmente seronegativos que seroconvirtieron durante el estudio

(**) incluye un paciente que hizo un síndrome mononucleósico durante la seroconversión

(***) según criterios de los CDC (referencias 90 y 94)

T A B L A X

CARACTERIZACION CLINICA-EVOLUTIVA DE LOS CASOS DE SIDA

CASO	G. RIESGO	ENFERMEDAD DGTC.A. DE SIDA	EVOLUCION	SUPERVIVENCIA*
1	HX	neumonía Pneumocystis carinii	exitus	1
2	HX	candidiasis esofágica sarcoma Kaposi	exitus	16
3	HX-ADVP	candidiasis esofágica criptosporidiasis intestinal linfoma cerebral sarcoma Kaposi	exitus	11
4	HX	neumonía Pneumocystis carinii	exitus	4
5	HX-ADVP	candidiasis esofágica	?**	17

HX: homosexuales

HX-ADVP: homosexuales y adictos a drogas por vía parenteral

* Expresada como meses posteriores al diagnóstico de SIDA

** Seguimiento perdido a los 17 meses del diagnóstico de SIDA

D I S C U S I O N

Los resultados obtenidos indican una baja prevalencia de infección por el VIH-1 entre los HX no ADVP de nuestra zona (15.6%). No se detectó evidencia serológica de infección por el VIH-2, ni de forma aislada ni tampoco como infección mixta junto con el VIH-1. La determinación del Ag-VIH-1 como marcador sérico en individuos seronegativos no aportó ningún nuevo diagnóstico de infección por VIH-1. Por último, desde el punto de vista clínico, el 87.5% de las seroconversiones cursaron de forma asintomática y durante el seguimiento longitudinal de los individuos infectados por VIH-1 se objetivó una baja tasa de progresión a SIDA.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto una baja penetración del VIH-1 entre los HX de nuestra zona (15.6%), si bien la prevalencia de anti-VIH-1 durante 1988 y 1989 (37.5-40%) pudiera hacer cambiar esta situación en un futuro próximo. Sin embargo, este último dato podría simplemente reflejar el hecho de que con el paso del tiempo serían los individuos más concienciados de su posible enfermedad, o bien los que clínicamente se encuentran más afectados, aquellos que acudirían al hospital para conocer su situación respecto a la infección por los VIH, originando así una "mayor frecuencia" de anti-VIH-1 en los últimos años estudiados. A favor de esta interpretación estaría también el bajo número de probandos incluidos durante 1988 y 1989, así como la ausencia de

ADVP en estos dos años. El futuro seguimiento de la cohorte podrá aclarar definitivamente esta cuestión.

En Estados Unidos y Europa Occidental, exceptuando España e Italia, los HX no ADVP aportan la más alta prevalencia de infección por VIH-1 entre los diferentes grupos de riesgo. Las cifras oscilan entre el 43-67% en Estados Unidos (62,98), el 21-28% en Inglaterra (111-112) y el 8.5-10% detectado en otros países europeos (27,113). En nuestro país se han comunicado prevalencias del 13-58% (114-116), siendo del 14% en un estudio previo realizado durante 1985 en nuestra zona (23). En comparación con estas cifras el 15.6% detectado en el presente estudio sitúa a nuestra área entre las de baja endemicidad de infección por VIH-1.

Como cabía esperar, la prevalencia de anti-VIH-1 fue mayor en el grupo de HX-ADVP (40%), al igual que ha ocurrido en otros estudios nacionales (114). Como es sabido en España los ADVP constituyen el principal grupo de riesgo para la infección por VIH-1 (19,114,115,117).

Los distintos factores de riesgo relacionados con la infección por VIH-1 en HX son bien conocidos y dependen básicamente de la propia conducta sexual (15). En los últimos años diversos estudios han verificado una modificación de dicha conducta hacia hábitos sexuales con menor riesgo de infección (111,118), a este fenómeno se le atribuye, al menos parcialmente, un freno en la incidencia

ascendente de anti-VIH-1 objetivada en algunas zonas (20), que se ha visto acompañada de un descenso de la incidencia de algunas enfermedades de transmisión sexual (119-120). La prevalencia anual detectada en este estudio (Tabla IV) no parece seguir dicha tendencia debido a las elevadas cifras objetivadas en 1988 y 1989. Sin embargo, ya se han mencionado posibles dudas acerca de que éstas últimas sean un fiel reflejo de la realidad.

En el presente estudio no se ha encontrado evidencia de infección por el VIH-2 entre los HX de nuestra zona. Si bien mediante EIA y WB-2 se detectaron anti-VIH-2 en 10 casos, todos coincidentes con infección por VIH-1 (Tabla VI), mediante un IPS no se objetivaron anti-VIH-2 en ninguno de ellos, siendo todos positivos para anti-VIH-1. Igualmente el IPS sólo demostró anti-VIH-1 en otros 10 casos con WB-2 indeterminado y WB-1 positivo. Así pues, tanto el EIA como el WB resultaron ser de baja especificidad en la detección de anti-VIH-2 y, al igual que en otros estudios (80,84), la realización del IPS permitió interpretar los resultados como falsas positividades del WB-2 debidas a reacciones cruzadas de los anti-VIH-1 frente a los antígenos del VIH-2. La confirmación absoluta de este supuesto hubiese requerido la realización de técnicas con una mayor especificidad, como serían la hibridación-amplificación del DNA viral o incluso el propio cultivo del virus (75-76), técnicas que actualmente sólo están al alcance de muy contados

laboratorios.

Una explicación similar a la anteriormente expuesta tendrían los 10 casos con WB-2 indeterminado y WB-1 positivo. Sin embargo, la presencia de pacientes con WB-2 indeterminado en ausencia de infección por VIH-1, al igual que ha ocurrido en otros estudios (39,46,48,80), sugiere que en estas reactividades inespecíficas deben implicarse otros factores, quizás reacciones cruzadas frente a otros retrovirus aún no identificados o a proteínas celulares no víricas.

Los criterios de positividad para el WB-2 no están aún suficientemente claros. Algunos autores recomiendan que para aumentar la especificidad del mismo debería considerarse positivo cuando se detectasen al menos dos bandas diferentes de anticuerpos anti-ENV (108). Incluso con este criterio más restrictivo seis casos hubiesen sido considerados anti-VIH-2 positivos en este estudio (Tabla VII) y, por tanto, etiquetados de posible coinfección de no haber realizado el IPS.

Hasta la fecha se han descrito casos de infección por el VIH-2 en Africa Occidental (11-12,38) y Central (121), Sudamérica (122-123), en diversos países europeos (40,44, 124-125) y en Estados Unidos (81), siendo la mayoría de ellos entre individuos oriundos de Africa Occidental o que habían mantenido relaciones sexuales con africanos de dicha zona. Más recientemente también se han comunicado

casos de infección entre HX y ADVP europeos que nunca residieron en Africa ni habían mantenido contactos con africanos (45-47), lo cual puede indicar que el VIH-2 puede estar propagándose de forma autóctona entre dichos grupos de riesgo.

En nuestro país hasta el momento la infección sólo se ha constatado en tres individuos de origen africano residentes en Cataluña (39). Muy recientemente SORIANO et al (50) han comunicado nueve casos de ADVP con anti-VIH-2 detectado por WB, en presencia de infección simultánea por VIH-1, que no tenían otros factores de riesgo añadidos.

Varios de los mencionados estudios (45-46,50,123) deben ser considerados con cautela, ya que en realidad describen coinfecciones por VIH-1 y VIH-2 detectadas ambas por técnica de WB. Ya se ha comentado que ante la falta de técnicas diagnósticas más específicas para anti-VIH-2, y en presencia de anti-VIH-1, no es definitivo el diagnóstico de infección por VIH-2 mediante el WB convencional (76,84,108).

Dada la analogía existente entre la estructura genómica GAG y POL del VIH-1 y VIH-2 (74,126) puede ocurrir que la infección por uno de estos virus genere anticuerpos dirigidos contra epítomos comunes de ambos, originando así falsas reactividades con las técnicas serológicas habituales (fundamentalmente EIA y WB convencionales) (48, 79,82). A pesar de la menor similitud entre los genes ENV

(126), también se han comunicado reacciones cruzadas entre los anticuerpos anti-ENV producidos frente a ambos virus (82-83), al igual que se ha objetivado en este estudio (Tabla VII). Este tipo de reactividad cruzada se ha llegado a detectar incluso empleando como antígenos péptidos recombinantes o sintéticos (68,83,127).

Por todo ello, ante la detección simultánea de anti-VIH-1 y anti-VIH-2 por las técnicas serológicas habituales es preciso recurrir a otras mucho más sofisticadas y específicas, como serían el cultivo viral o la hibridación del DNA viral por reacción de cadena polimerasa, para poder emitir un diagnóstico correcto y fiable de coinfección (75-76).

En definitiva, con las técnicas serológicas a nuestro alcance no se encontraron datos indicativos de que el VIH-2 esté introducido entre el colectivo HX de nuestra zona, ni de forma aislada, ni tampoco como coinfección junto con el VIH-1.

En el presente estudio la determinación sistemática del Ag-VIH-1 no aportó ningún nuevo diagnóstico de infección por VIH-1 respecto a la determinación de anticuerpos. Dicho marcador resultó negativo en el 100% de los individuos sin anticuerpos y sólo se detectó en el 17% de los casos con anti-VIH-1 (Tabla V).

En el 83.3% de los individuos antigenémicos no existían anti-GAG (Tabla V), hecho descrito por diferentes autores (54-55,128) y atribuible al aclaramiento del anticuerpo por un exceso de Ag-VIH-1 originado por la destrucción de las células infectadas en estadios avanzados de la enfermedad (128).

Al no haberse realizado cultivo de virus, ni técnicas de hibridación del DNA viral, no se pueden obtener conclusiones definitivas respecto a la utilidad de la determinación del Ag-VIH-1 para detectar individuos virémicos sin anticuerpos. No obstante los resultados de este estudio junto a los obtenidos por otros autores, tanto en individuos de diferentes grupos de riesgo (54, 129) como en donantes (106-107), permiten suponer que su utilidad es escasa, presentando una baja sensibilidad y un alto coste.

Parece pues indiscutible que las pruebas de detección de anticuerpos constituyen el método más sensible y asequible para el diagnóstico de infección en grandes muestras de población. Una excepción serían aquellos casos en los que se sospeche una posible seroconversión, ya sea con evidencia clínica o asintomática, en los cuales sí estaría indicada la determinación del Ag-VIH-1, ya que éste se detecta algunas semanas antes de que se desarrolle la respuesta inmunológica humoral (54,66). Sin embargo, mediante técnicas más complejas y altamente sensibles como

la amplificación del DNA viral por reacción de cadena polimerasa, se ha evidenciado infección hasta 40 meses antes de que se detecten anti-VIH-1 por las técnicas serológicas habituales (63).

Por lo que respecta a la relación entre antigenemia y situación clínica, el 50% de los pacientes con Ag-VIH-1 presentaron criterios de SIDA frente al 6.7% de los no antigenémicos (Figura 3). Estos resultados coinciden con los de diversos estudios realizados en diferentes grupos de riesgo, donde se ha establecido una clara relación entre la presencia del antígeno y un peor pronóstico de la infección con desarrollo progresivo hacia SIDA (54,56,128, 130). En dichos trabajos el Ag-VIH-1 se detecta hasta en el 60-75% de pacientes con SIDA y sólo en el 5-8% de pacientes asintomáticos y con linfadenopatías.

La ausencia del Ag-VIH-1 en pacientes con LGP clínicamente estables y en enfermos con SIDA parece estar en relación con hechos biológicos diferentes. En los primeros podría deberse a que el VIH se encuentre en fase latente, integrado en el genoma de la célula huésped en forma de provirus, sin expresión de sus genes; o bien porque el propio Ag-VIH-1 se encuentre oculto en el inmunocomplejo que forma con sus anticuerpos correspondientes (54). En los casos de SIDA la falta de antigenemia podría atribuirse a una menor replicación vírica secundaria al reducido número de linfocitos CD4 de estos pacientes, ya que dichas células constituyen el

sustrato biológico para la replicación de los VIH.

Entre los individuos seguidos que inicialmente eran seronegativos para el VIH-1 un 8.6% seroconvirtieron a lo largo del estudio. Esta cifra se sitúa dentro del rango comunicado por otros autores (5-12% por año de seguimiento) (27,111,131), si bien suele haber una gran heterogenicidad y dispersión de las mismas debido a la distinta metodología empleada para calcularlas y los diferentes periodos de seguimiento, lo que hace que sean difícilmente comparables.

Dentro del amplio espectro clínico que es la infección por los VIH el primer estadio lo constituye la infección aguda asociada a la seroconversión (90). Si bien habitualmente esta última circunstancia se suele dar de forma asintomática, también se han descrito diferentes cuadros clínicos asociados a la misma (85). En este estudio sólo un paciente (12.5% de las seroconversiones) mostró un síndrome mononucleósico atribuible a la primoinfección por VIH-1. Las restantes seroconversiones cursaron de forma asintomática, como suele ser lo habitual (85,91).

La progresión a SIDA (17.3%) detectada entre los pacientes con anti-VIH-1 seguidos longitudinalmente, durante un periodo cuya mediana fue de 29 meses, se sitúa en los límites inferiores de las comunicadas hasta ahora.

La mayoría de estudios realizados en los distintos grupos de riesgo y orientados en este mismo sentido dan cifras de progresión del 20-40% tras unos tres a cinco años de seguimiento (96-97,132). En nuestro país se ha calculado una progresión del 5-30% al cabo de cuatro o cinco años (99,133). Los resultados oscilan ampliamente según el grupo de riesgo considerado, estadíos clínicos iniciales de los pacientes, área geográfica y tiempo exacto de seguimiento. En el colectivo HX los resultados comunicados son también variables (7-35%), tanto en estudios realizados en Estados Unidos y en Europa, como en España (96-97,99,134).

La diferencia entre los resultados de este estudio y las cifras más elevadas de progresión comunicadas por otros autores puede deberse a una más reciente introducción del VIH-1 entre los HX de nuestra zona. Es probable que un seguimiento más prolongado de la cohorte aquí estudiada conlleve una mayor proporción de pacientes con SIDA, tal y como ha ocurrido en otros estudios longitudinales (97-98). Así, mediante modelos matemáticos de progresión, se ha llegado a calcular que al cabo de nueve años de seguimiento el 75% de los pacientes con anti-VIH-1 evolucionarían a SIDA (97), y puede que incluso esta proporción llegase a ser del 100% al cabo del tiempo.

Aunque se han determinado diferentes factores clínicos y biológicos asociados a la progresión de la infección por el VIH-1 (96-97,100), no se conocen bien los motivos por los que algunos de los individuos infectados evolucionan a SIDA de forma relativamente temprana, mientras que otros persisten asintomáticos durante periodos prolongados. Es probable que cofactores infecciosos (tamaños del inóculo, vía de infección, reinfecciones por otros virus o por diferentes cepas del propio VIH-1), genéticos, ambientales o derivados del propio estilo de vida (hábitos sexuales) influyan en dicha evolución (99,111), e incluso expliquen las diferencias entre los resultados obtenidos en diversas áreas geográficas. En este sentido resulta de gran interés la posibilidad de que coinfecciones por VIH-1 y VIH-2, o incluso por otros retrovirus, favorezcan una más rápida progresión a SIDA tal y como sugieren algunos estudios preliminares (135).

Al igual que la progresión, la letalidad del SIDA aumenta en relación directa con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del mismo, hasta llegar a ser prácticamente del 100% (19). En este estudio los casos de SIDA con evolución conocida tuvieron una supervivencia media de 9.8 meses desde el diagnóstico. Resultados similares se describen en otros estudios longitudinales realizados en HX (111,136), hasta el punto que en zonas de alta incidencia de SIDA éste llega a ser la principal causa de muerte en los varones con edades entre 25 y 44 años (137).

C O N C L U S I O N E S

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir:

1) La prevalencia de infección por el VIH-1 detectada en HX no ADVP sitúa a nuestra zona entre las de baja endemicidad, si bien de confirmarse en los próximos años el incremento observado durante 1988 y 1989, esta situación podría cambiar en un futuro no lejano.

2) No se han evidenciado datos serológicos indicativos de infección por el VIH-2 entre los HX de nuestra área. En la detección de anti-VIH-2 resultaron ser de escasa especificidad tanto el EIA de screening, como el WB convencional.

3) La determinación sistemática del Ag-VIH-1 no aportó nuevos casos de infección por VIH-1 respecto a la determinación de anticuerpos, por lo que no parece justificada su introducción como técnica de rutina para el diagnóstico serológico de infección por VIH-1 en grandes muestras de población en riesgo.

4) Desde el punto de vista clínico, la gran mayoría de las seroconversiones para el VIH-1 cursaron de forma totalmente asintomática. Asimismo, se detectó una baja tasa de progresión a SIDA entre los individuos con anti-VIH-1, lo cual sugiere una reciente introducción del VIH-1 entre el colectivo HX de nuestra zona.

R E S U M E N



Con el objetivo de conocer la penetración de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2 (VIH-1 y VIH-2) en varones homosexuales (HX) del área de Sevilla, evaluar la progresión clínica de la infección por dichos virus, así como estudiar la posible utilidad del antígeno del core del VIH-1 (Ag-VIH-1) como marcador sérico de infección en ausencia de anticuerpos, se realizó un estudio longitudinal de una cohorte de HX a lo largo de cinco años (Mayo de 1984 a Mayo de 1989).

Se siguió un protocolo de estudio prospectivo que incluía: encuesta epidemiológica, valoración clínica, examen físico, examen analítico y determinaciones serológicas para los VIH. De acuerdo con su situación clínica, y siguiendo criterios internacionalmente aceptados, los individuos con datos de infección por los VIH fueron clasificados en los siguientes grupos: infección aguda, infección asintomática, linfadenopatía general progresiva y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Se incluyeron un total de 204 probandos, a todos ellos se les realizó un screening de anti-VIH-1 mediante un enzimoimmunoanálisis (EIA) recombinante (HTLV-III EIA Recombinante Abbott Labs.), confirmándose los sueros positivos con un EIA competitivo (ENVACOR HIV-1 EIA Abbott Labs.) y/o un Western-Blot (WB) (NEW LAV-BLOT-I Diagnostics Pasteur). En 178 probandos se determinó el

Ag-VIH-1 mediante un EIA tipo "sandwich" (HTLV-III Antigen EIA Abbott Labs.), confirmándose las muestras reactivas mediante neutralización. A 182 probandos se les realizó un screening de anti-VIH-2 mediante un EIA (ELAVIA-II Diagnostics Pasteur), empleando un WB (NEW LAV-BLOT II Diagnostics Pasteur) como técnica de confirmación. Asimismo, a todos los sueros positivos o indeterminados por WB-2 se les realizó un inmunoblot con péptidos sintéticos (IPS) de ambos virus (PEPTI-LAV 1-2 Diagnostics Pasteur).

De los 204 casos incluidos, un 12.2% referían adicción a drogas parenterales (ADVP) previa y/o durante la realización del estudio. Todos ellos negaron otros factores de riesgo vinculados a los VIH.

La mayor prevalencia anual de infección por VIH-1 se registró en los dos últimos años estudiados (1988 y 1989). La prevalencia final de anti-VIH-1 en HX no ADVP fue del 15.6%, mientras que en el grupo de HX-ADVP se situó en el 40%. El Ag-VIH-1 resultó negativo en el 100% de los casos seronegativos y en el 83% de los seropositivos. Este marcador sólo se detectó en seis individuos que eran a su vez anti-VIH-1 positivos. El 50% de los casos antigenémicos se encontraban en estadio de SIDA, frente al 6.7% de los no antigenémicos.

Por EIA de screening se detectaron anti-VIH-2 en 26 casos, de los que 3 fueron negativos, 13 indeterminados y 10 positivos por WB-2. Estos últimos y 10 de los indeterminados fueron igualmente positivos para anti-VIH-1 por WB-1. Mediante el IPS todos ellos fueron negativos para anti-VIH-2 y positivos para anti-VIH-1, por lo que se consideraron como infecciones por VIH-1 con reacciones cruzadas para los antígenos del VIH-2.

Del total de individuos incluidos el 59% fueron seguidos longitudinalmente, detectándose ocho seroconversiones para anti-VIH-1 entre los inicialmente seronegativos, de las que el 87.5% fueron totalmente asintomáticas y sólo en un caso (12.5%) se detectó un síndrome mononucleósico como expresión clínica de la seroconversión. Un 17.3% de los casos seropositivos seguidos evolucionó a SIDA durante el estudio, falleciendo el 80% de ellos (100% de los que se conocía la evolución) en un periodo medio de 9.8 meses desde el diagnóstico de dicho síndrome.

Los resultados obtenidos sitúan a nuestra zona entre las de baja endemicidad de infección por VIH-1, mientras que no se ha evidenciado que el VIH-2 esté presente entre los HX de nuestra área. En la detección de anti-VIH-2 el EIA de screening y el WB resultaron ser de poca especificidad. Por otra parte, la determinación aislada del Ag-VIH-1 no aportó ningún diagnóstico de infección por

VIH-1 respecto a la determinación de anticuerpos, por lo que no parece justificada su detección sistemática en grandes muestras de población en riesgo. Por último, hubo una baja tasa de progresión a SIDA entre los individuos con infección por VIH-1, quizás en relación con una reciente introducción del virus entre los HX de nuestra zona.

B I B L I O G R A F I A

1. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual men in New York City and California.
MMWR 1981; 30: 305-308.

2. GOTTLIEB MS, SCHRODD R, SCHANKER HM et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired immunodeficiency.
N Engl J Med 1981; 305: 1439-1445.

3. BARRE-SINOUSSE F, CHERMANN JC, REY F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
Science 1983; 220: 868-870.

4. GALLO RC, SALAHUDDIN S, POPOVIC M et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.
Science 1984; 224: 500-503.

5. LEVY JA, HOFFMAN AD, KRAMER SM, LANDIS JA, SHIMABUKURO JM, OSHIRO LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS.
Science 1984; 225: 840-842.

6. CASE K. Nomenclature: human immunodeficiency virus.
Ann Intern Med 1986; 105: 133.
7. PIOT P, QUINN TC, TAE LMAN H et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire.
Lancet 1984; 2:.65-69.
8. GALLO RC. El virus del SIDA.
Investigación y Ciencia 1987; 126: 31-41.
9. BARIN F, M'BOUP S, DENIS F et al. Serological evidence for a virus related to STLV-III in residents of West Africa.
Lancet 1985; 2: 1387-1390.
10. KANKI PJ, BARIN F, M'BOUP S et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to STLV-IIIagm.
Science 1986; 232: 238-243.
11. CLAVEL F, GUETARD D, BRUN-VEZINET F et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS.
Science 1986; 233: 343-346.
12. CLAVEL F, MANSINHO K, CHAMARET S et al. HIV-2 infection associated with AIDS in West Africa.

N Engl J Med 1987; 316:1180-1185.

13. DELASSUS S, WAIN-HOBSON S. Molecular genetics of the AIDS retroviruses.

Bull Inst Pasteur 1988; 86: 243-261.

14. SOTO B, REY C, ABAD MA, LEAL M. El virus de la inmunodeficiencia humana: biología molecular y marcadores séricos de infección.

Medicine (Madrid), número extraordinario SIDA, 1989: 1-8.

15. CALDERON E, PINEDA JA, VELARDO MA. Epidemiología de la infección por el VIH.

Medicine (Madrid), número extraordinario SIDA, 1989: 9-15.

16. ACHESON ED. AIDS: a challenge for the public health.

Lancet 1986; 1: 663-665.

17. ZIEGLER JB, COOPER DA, JOHSON RO, GOLD J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant.

Lancet 1985; 1: 896-899.

18. VELARDO MA, PINEDA JA, REY C et al. Transmisión horizontal intrafamiliar del virus de la inmunodeficiencia humana en un área de baja incidencia.

- Med Clin (Barc) 1988; 91: 166-168.
19. SELWY PA. SIDA: lo que se sabe en la actualidad (II).
Epidemiología.
Hosp Pract (ed. esp) 1987; 2: 55-74.
20. HEYWARD WL, CURRAN JW. Epidemiología del SIDA en
Estados Unidos.
Investigación y Ciencia 1988; 147: 62-70.
21. NAJERA R. Epidemiología del SIDA en España.
Investigación y Ciencia 1988; 147: 53-60.
22. DELGADO A. Manual SIDA. Aspectos médicos y sociales.
Madrid. IDEPSA 1988; 63-69.
23. LEAL M, WICHMANN I, RAMSEY R, PALMER E. Evidencia de
exposición al virus del síndrome de inmunodeficiencia
adquirida (SIDA) en grupos de riesgo del área de
Sevilla. Valoración preliminar.
Med Clin (Barc) 1986; 86: 130.
24. JAFFE HW, LIFSON AR. Acquisition and transmission of
HIV.
En: Saude MA, Volberding PA (eds). The medical
manegement of AIDS. Filadelfia. WB Saunders. 1988;
19-42.

25. VAN DE PERRE P, CLUMECK N, CARAEL M et al. Female prostitutes: a risk group for infection with HTLV-III. Lancet 1985; 2: 524-527.
26. STAMM WE, HANDSFIELD HH, ROMPALO AM, ASHLEY RL, ROBERTS PL, COREY L. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. JAMA 1988; 260: 1429-1433.
27. MELBYE M, BIGGAR RJ, EBBESEN P et al. Seroepidemiology of HTLV-III antibody in Danish homosexual men: prevalence, transmission and disease outcome. Br Med J 1984; 289: 573-575.
28. KINGSLEY LA, DETELS R, KASLOW R et al. Risk factors for seroconversion to human immunodeficiency virus among male homosexuals. Results from the Multicenter AIDS Cohort Study. Lancet 1987; 1: 345-348.
29. GOLDBERG DJ, GREEN ST, KENNEDY DH, ECUSLIE JAN, BLACK JD. HIV and orogenital transmission. Lancet 1988; 2: 1363.
30. ZULAICA D, PEREZ-TRALLERO E, ARRIZABALAGA J, ARANA A. Prevalencia de infección a retrovirus HTLV-III en heroinómanos.

Med Clin (Barc) 1985; 85: 727.

31. ARRIBAS JM, ASENSI V, PEREZ R et al. Prevalencia de infección por HTLV-III y alteraciones de la inmunidad en heroinómanos.

Rev Clin Esp 1985; 177: 123-126.

32. WHO. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Update.

Wkly Epidem Rec 1987; 62: 229-230.

33. WHO. Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS). Situation in the WHO European regions as of 31 March 1987.

Wkly Epidem Rec 1987; 62: 239-240.

34. FRIEDLAND GH, KLEIN RS. Transmission of the human immunodeficiency virus.

N Engl J Med 1987; 317: 1125-1135.

35. CLUMECK N, VAN DE PERRE P, CARAEL M, ROUVROY D, NZARAMBA D. Heterosexual promiscuity among african patients with AIDS.

N Engl J Med 1985; 313: 182.

36. LISSEN E, RIVERA F. SIDA ¿La población en riesgo?.

Med Clin (Barc) 1988; 90: 249-251.

37. HILGARTNER MW. AIDS and haemophilia.
N Engl J Med 1987; 317: 1153-1154.
38. BIBERFELD G, BÖTIGGER B, BREDBERG-RADEN U et al.
Findings in four HTLV-IV seropositive women from West
Africa.
Lancet 1986; 2: 1330.
39. SORIANO V, TOR J, MUGA R et al. Infección por el virus
de la inmunodeficiencia humana tipo 2 en africanos
occidentales residentes en Catalunya.
Med Clin (Barc) 1989; 92: 161-163.
40. BRUN-VEZINET F, REY MA, KATLAMA C et al.
Lymphadenopathy-associated virus type 2 in AIDS and
AIDS-related complex. Clinical and virological features
in four patients.
Lancet 1987; 1: 128-132.
41. DENIS F, BARIN F, GERSLY-DAMET G et al. Prevalence of
human T-lymphotropic retroviruses type III and type IV
in Ivory Coast. Lancet 1987; 1: 408-411.
42. KANKI PJ, M'BOUP S, RICARD D et al. HTLV-IV and HIV in
West Africa.
Science 1987; 236: 827-831.

43. KROEGEL C, HESS G, MEYER KH. Routes of HIV-2 transmission in Western Europe.
Lancet 1987; 1: 1150.
44. WERNER A, STASZEWSKI S, HELM EB et al. HIV-2 (West Germany 1984).
Lancet 1987; 1: 1150-1151.
45. FERRONI P, TAGGER A, LAZZARINI A, MORONI M. HIV-1 and HIV-2 infections in Italian AIDS and ARC patients.
Lancet 1987, 1: 869-870.
46. GEORGOULIAS V, FOUNTOULI D, KARVELA-ANGELAKIS A et al. HIV-1 and HIV-2 double infection in Greece.
Ann Intern Med 1988; 108: 155.
47. BRÜCKER G, BRUN-VEZINET F, ROSENHEIM M, REY MA, KATLAMA C, GENTILINI M. HIV-2 infection in two homosexual men in France.
Lancet 1987; 1: 223.
48. ANONIMO. AIDS due to HIV-2 infection-New Jersey.
MMWR 1988; 87: 33-35.
49. BAYLISS GJ, PARRY JV, MORTIMER PP. HIV-2 infection in Britain: not evidence, yet.
Lancet 1988; 1: 120.

50. SORIANO V, TOR J, RIBERA A et al. Evidencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) en heroinómanos de Barcelona. Med Clin (Barc) 1989; 93: 204-206.
51. MANN JM, CHIN J, PIOT P, QUINN T. Epidemiología internacional del SIDA. Investigación y Ciencia 1988; 147: 72-80.
52. ANONIMO. Statistics from the World Health Organization and the Centers for Disease Control. AIDS 1989; 3: 187-190.
53. HASELTINE WA, WONG-STAAAL F. Biología molecular del virus del SIDA. Investigación y Ciencia 1988; 147: 22-31.
54. LEAL M, REY C, PINEDA JA et al. Expresión sérica del (de los) antígeno(s) del virus de la inmunodeficiencia humana (Ag-VIH) en personas de riesgo. Evidencia de desaparición del Ag-VIH en el curso evolutivo de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc) 1987; 89: 634-637.
55. ALLAIN JP, LAURIAN Y, PAUL DA, SENN D. Serological markers in early stages of human immunodeficiency infection in haemophiliacs. Lancet 1986; 2: 1233-1236.

56. GOUSMIT J, DE WOLF F, PAUL DA et al. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection.
Lancet 1986; 2: 178-180.
57. BARIN F, MCLANE MF, ALLAN JS, LEE TH. Virus envelope proteins of HTLV-III represents major target antigen for antibodies in AIDS patients.
Science 1985; 228: 1094-1096.
58. KITCHEN L, MALONE G, ORGAD S et al. Virus envelope protein is the major target antigen for antibodies in haemopliliacs patients.
J Infect Dis 1986; 153: 788-790.
59. CORZO JE, PINEDA JA, REY C, LEAL M. Enzimoimmunoanálisis con péptidos ENV recombinantes del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) como técnica confirmatoria de anti-VIH-1.
Med Clin (Barc) 1989; 92: 278-279.
60. PINEDA JA, LEAL M, LISSEN E. Marcadores séricos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
Med Clin (Barc) 1988; 90: 589-594.

61. BEDARIDA G, CAMBIE G, D'AGOSTINO F et al. HIV IgM antibodies in risk groups who are seronegative on ELISA testing.
Lancet 1986; 2: 570-571.
62. MAYER KH, STODDARD AM, MCCUSKER J, AYOTTE D, FERRIANI R, GROOPMAN JE. Human T-lymphotropic virus type III in high-risk, antibody negative homosexual men.
Ann Intern Med 1986; 104: 194-196.
63. IMAGAWA DT, LEE MH, WOLINSKY SM et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods.
Ann Intern Med 1989; 320: 1458-1462.
64. DE ROSSI A, AMADORI A, CHIECO-BIANCHI L et al. Polymerase chain reaction and in vitro antibody production for early diagnosis of pediatric HIV infection.
Lancet 1988; 2: 278.
65. SORIANO V, TOR J, MUGA R, RIBERA A. Marcadores serológicos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
Med clin (Barc) 1989; 92: 190-197.

66. KRESSLER HA, BLAAUW B, SPEAR J et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with acute syndrome.
JAMA 1987; 258: 1196-1199.
67. ABAD MA, LEAL M, PINEDA JA et al. Comparación del radioinmunoanálisis frente al enzimoimmunoanálisis en la detección de anticuerpos séricos contra el virus del SIDA.
Med Clin (Barc) 1987; 89:144-146.
68. GNANN JW, MC CORMICK J, MITCHELL S, NELSON JA, OLDSTONE BA. Synthetic peptide immunoassay distinguishes HIV type 1 an HIV type 2 infections.
Science 1987; 237: 1346-1349.
69. SALAHUDDIN SZ, GROOPMAN JE, MARKHLAM PD et al. HTLV-III in symptom-free seronegative persons.
Lancet 1984; 2: 1418-1420.
70. VAN DER POEL CL, REESINK HW, TERSMETTE T, LELIE PN, HUISMAN H, MIEDEMA F. Blood donations reactive for HIV in western-blot, but non infective in cultured and recipient of blood.
Lancet 1986; 2: 752-753.
71. COUROUCE AM, MULLER JY, RICHARD D. False-positive Western Blot reactions to human immunodeficiency virus in blood donors.

Lancet 1986; 2: 921-922.

72. GALLO RC, DIGGS JL, SHELL GR. Comparison of detection of antibody to the acquired immunodeficiency syndrome by enzyme immunoassay, immunofluorescence and Western Blots methods.

J Clin Microbiol 1986; 23: 1049-1051.

73. PINEDA JA, CALDERON EJ, REY C, LEAL M. Comparación de un enzimoimmunoanálisis competitivo con Western Blot en la determinación de anti-VIH-1.

Enferm Infecc y Microbiol Clin 1990; 8: 60-61.

74. CLAVEL F, GUYADER M, GUETARD D et al. Molecular cloning and polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2.

Nature 1986; 324: 691-695.

75. EVANS LA, MAREAU J, ODEHOURI K et al. Simultaneous isolation of HIV-1 and HIV-2 from an AIDS-patient.

Lancet 1988; 2: 1389-1391.

76. RAYFIELD M, DE COCK K, HEYWARD W et al. Mixed human immunodeficiency virus (HIV) in an individual: demonstration of both HIV type 1 and type 2 proviral sequences by using polimerase chain reaction.

J Infect Dis 1988; 158: 170-176.



77. ANONIMO. HIV-2 in perspective.
Lancet 1988; 1: 1027-1028.
78. DENIS F, LEONARD G, MOURNIER M et al. Efficacy of five enzyme immunoassays for antibody to HIV in detecting antibody to HTLV-IV.
Lancet 1987; 1: 324-325.
79. SORIANO V, RIBERA A, TOR J, MUGA R. Dificultades en la investigación de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2 por ELISA.
Med Clin (Barc) 1989; 91: 556.
80. PINEDA JA, CALDERON E, REY C, LEAL M. Penetración del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 en individuos de riesgo andaluces.
Med Clin (Barc) 1989; 93: 394-395.
81. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. AIDS due to HIV-2 infection-New Jersey.
MMWR 1988; 87: 33-35.
82. TEDDER RS, O'CONNOR T, HUGHES A, N'JIE H, CORRAH T, WITTLE H. Envelope cross-reactivity in western blot for HIV-1 and HIV-2 may not indicate dual infection.
Lancet 1988; 2: 927-930.

83. SCHULZ TF, OBERHUBER W, SCHMIDT B et al. Serological discrimination between HIV-1 and HIV-2. Lancet 1988; 2: 162-163.
84. SIMON F, COT MC, LESAGER C et al. Differentiation between HIV-1 and HIV-2 infection by radioimmunoprecipitation and synthetic peptides in double reactive sera. AIDS 1989; 3: 401-402.
85. DIAZ-TORRES MA, PAVON A. Espectro clínico de la infección por el VIH. Medicine (Madrid) 1989; número extraordinario SIDA: 16-26.
86. SEIGMAN M, PINCHING AJ, ROSEN FS et al. Immunology of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. An update. Ann Intern Med 1987; 107: 234-242.
87. KLATZMAN D, CHAMPAGNE E, CHAMATET J et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1985; 312: 767-769.

88. LEVY JA, SHIMABUKURO J, MC HUGH T, CASAVANT C, STITES D, OSHIRO L. AIDS associated retrovirus (ARV) can productively infect other cells besides human T helper cells.
Virology 1986; 147: 441-445.
89. GABUZDA DH, HIRSCH M. Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus.
Ann Intern Med 1987; 107: 383-391.
90. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Clasification system for human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus infections.
MMWR 1986; 35: 334-339.
91. COOPER DA, GOLD J, MC LEAN P et al. Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion.
Lancet 1985; 1: 537-540.
92. LEVY JA. The human immunodeficiency virus and its pathogenesis.
En: Saude MA, Volberding PA (eds). The medical manegement of AIDS. Filadelfia. WB Saunders. 1988; 19-42.
93. BIBERFELD P, PORWIT-KSIAZEK A, BOTTINGER B et al. Immunohistopathology of lymph nodes in HTLV-III infected homosexuals with persistent adenopathy or AIDS.

Cancer Res 1985; (supl) 45: 4665-4670.

94. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Revision of the CDC surveillance case definition of acquired immunodeficiency syndrome.
MMWR 1987; 36: 3-15.

95. ARAMS DI. The pre-AIDS syndromes: asymptomatic carriers, thrombocytopenic purpura, persistent generalized lymphadenopathy and AIDS-related complex. En: Saude MA, Volberding PA (eds). The medical management of AIDS. Filadelfia. WB Saunders. 1988; 91-101.

96. GOEDERT JJ, BIGGAR RJ, WEIS SH et al. Three-year incidence of AIDS in five cohorts of HTLV-III infected risk groups members.
Science 1986; 231: 992-995.

97. MOSS AR, BACHETTI P, OSMOND D et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort.
Br Med J 1988; 296: 745-750.

98. JAFFE HW, DARROW WW, ECHENBERG DF et al. The acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of homosexuals men. A six-year follow-up study.

Ann Intern Med 1985; 103: 210-214.

99. GATELL JM, PODZAMCZER D, CLOTET B et al. Incidencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida en una población del área de Barcelona.
Med Clin 1988; 91: 681-684.
100. MANN JM, BILA K, COLEBUNDERS RL et al. Natural history of human immunodeficiency virus infection in Zaire.
Lancet 1986; 1: 707-709.
101. QUINN TC, MANN JM, CURRAN JW, PIOT P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm.
Science 1986; 234: 955-963.
102. BRYCESSON A, TOMKINS A, RIDLEY D et al. HIV-2-associated AIDS in the 1970s.
Lancet 1988; 2: 221.
103. DUFOORT G, COUROUCE AM, AUCELLE-PARK R, BELTRY O. No clinical signs 14 years after HIV-2 transmission via blood transfusion.
Lancet 1988; 2: 510.
104. STUTE R. HIV-Ag detection in routine blood donor screening.

Lancet 1987; 1: 566.

105. CONTRERAS M, BARBARA JAJ. Routine tests for HIV antigen.

Lancet 1987; 1: 807.

106. BÄCKER U, WEINAUER F, GATHOF G, EBERLE J. HIV antigen screening in blood donors.

Lancet 1987; 2: 1213-1214.

107. PEITREQUIN R, GRAF I, LANTIN JP, FREI PC. Routine tests for HIV antigen.

Lancet 87; 2: 916-917.

108. DE COOK KM, BRUN-VEZINET F. Epidemiology of HIV-2 infection.

AIDS 1989; 3 (suppl. 1): S89-S95.

109. OVERBY LR, MILLER JP, SMITH ID, DECKER RH, LING CM. Radioimmunoassay of hepatitis B virus associated (Australia) antigen employing 125 I-antibody.

Vox Sang 1973; 24: 102-113.

110. OVERBY LR, LING CM. Radioimmunoassay for anticore us evidence for exposure to hepatitis B virus.

Rush Presbiterian St Lükess's Med Bull 1976; 15: 83-92.

111. WEBER JN, WADSWORTH J, ROGERS LA et al. Three-year prospective study of HTLV-III/LAV infection in homosexual men.
Lancet 1986; 1: 1179-1182.
112. CARNE CA, SUTHERLAND S, FERN RB et al. Rising prevalence of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) infection in homosexual men in London.
Lancet 1985; 1: 1261-1262.
113. SCHÜPBACH, HALLER O, VOGT M. Antibodies to HTLV-III in Swiss patients with AIDS and pre-AIDS and in groups at risk for AIDS.
N Engl J Med 1985; 312: 265-270.
114. CARCABA V, FERNANDEZ-LEON A, CARTON JA, PALACIO V. Prevalencia y morbilidad de la infección por HTLV-III/LAV en homosexuales y adictos a drogas por vía parenteral (actualización 1985).
Med Clin (Barc) 1987; 88: 123-124.
115. SANCHEZ A, GUIX J, AGUILAR E et al. Detección de anticuerpos frente al HTLV-III/LAV y alteraciones biológicas en grupos de riesgo para desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Ann Med Intern (Madrid) 1986; III: 529-534.

116. BASSA A, VILLALONGA C, PARRAS F, SALVA F, ALTES J, SALAS A. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B y el virus delta en varones homosexuales.
Med Clin (Barc) 1989; 93: 490-492.
117. ZULAICA D, ARRIZABALAGA J. Problemas que plantea el paciente con serología positiva frente al retrovirus HTLV-III/LAV.
Med Clin (Barc) 1987; 88: 117-122.
118. KAPLAN JE, SPIRA TJ, FISHBEIN DB. Reasons for decrease in sexual activity among homosexual men with HIV infection.
JAMA 1988; 260: 2836-2837.
119. GELLAN MCA, ISON CA. Declining incidence of syphilis among homosexual men in Stockolm.
Lancet 1986; 2: 920-921.
120. BELL SH. Incidence of gonorrhoea and fear of AIDS.
Lancet 1986; 2: 1159.
121. REY F, SALUN D, LESBORDES JL et al. HIV-I and HIV-II in Central African Republic.
Lancet 1986; 2: 1391-1392.

122. VERONESSI R, MAZZA CS, FERREIRA MOS, LOURENÇO MH.
HIV-2 in Brazil.
Lancet 1987; 2: 404.
123. CORTES E, DETELS R, ABOULAFIA D et al. HIV-1, HIV-2
and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil.
N Engl J Med 1989; 320: 953-958.
124. COUROUCE AM. HIV-2 in blood donors and in different
risk groups in France.
Lancet 1987; 1: 1151.
125. ANONIMO. HIV-2 detected in U.K.
Nature 1988; 332: 295.
126. GUYADER M, EMERMAN M, SONIGO P, CLAVEL F, MONTAGNIER
L, ALIZON M. Genome organization and transactivation of
the human immunodeficiency virus type 2.
Nature 1987; 326: 662-669.
127. SCHULZ TF, OBERHUBER W, HOFBANER JM et al. Recombinant
peptides derived from the env-gene of HIV-2 in the
serodiagnosis of HIV-2 infections.
AIDS 1989; 3: 165-172.
128. LANGE JM, PAUL DA, HUISSMAN HG et al. Persistent
antigenemia and decline of HIV core antibodies
associated with transition to AIDS.

Br Med J 1986; 293: 1459-1462.

129 BOOT JM, BUITENWERF J, HUISKEMP N, STOLZ E. HIV antigen testing.

Lancet 1988; 2: 109.

130. NAVARRO MD, PINEDA JA, REY C et al. Can the determination of HIV-1 antigen in serum be useful in identifying hemophiliac patients who end up developing AIDS ?.

Vox Sang 1989; 56: 134-135.

131. STEVENS CE, TAYLOR PE, ZANG PE et al. Human T-cell lymphotropic virus type III infection in a cohort of homosexual men in New York City.

JAMA 1986; 255: 2167-2172.

132. KAPLAN JE, SPIRA TJ, FISHBEIN DB, BOZEMAN LH, PINSKY PF, SCHONBERGER LB. A six-year follow-up of HIV infected homosexual men with lymphadenopathy. Evidence for a increased risk for developing AIDS after the third year of lymphadenopathy.

JAMA 1988; 260: 2694-2697.

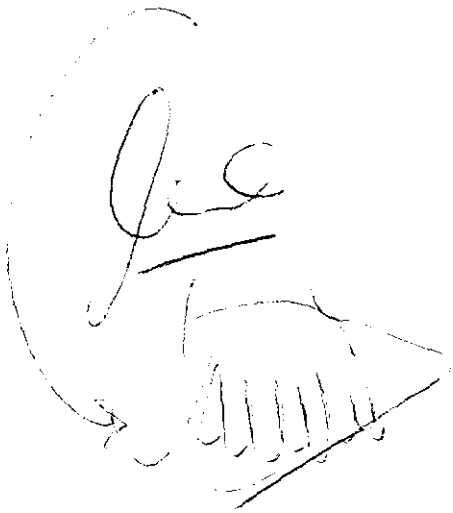
133. GATELL JM. Historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Med Clin (Barc) 1988; 90: 509-514.

134. GROPMAN JE, MAYER KH, SARNGADHARAN MG et al.
Seroepidemiology of human T-lymphotropic virus type III among homosexual men with the acquired immunodeficiency syndrome or generalized lymphadenopathy and among asymptomatic controls in Boston.
Ann Intern Med 1985; 102: 334-337.
135. BARTHOLOMEW C, BLATTNER W, CLEGHORN F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HIV and HTLV-I in Trinidad.
Lancet 1987; 2: 1469.
136. GOEDERT JJ, SARNGADHARAN MG, BIGGAR RJ et al.
Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual men.
Lancet 1984; 2: 711-716.
137. JAFFE HW, HARDY AM, MORGAN WM, DARROW WW. The acquired immunodeficiency syndrome in gay men.
Ann Intern Med 1985; 103: 662-664.

JUAN ENRIQUE CORZO DELGADO

Puntuación de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2 en homosexuales de Sevilla
Utilidad del antígeno del for del VIH-1 como marcador de infección de los ~~coros~~ seronegativos. Cpto "Cien Tande"
p. 5 votos



~~HSA~~
Virus

~~A Corzo~~
Juan Enrique Corzo