

R. 15442

UNIVERSIDAD DE SEVILLA.
SECRETARÍA GENERAL

T.D.
F/40

Queda reservada esta Tesis Doctoral
al tomo 69 número 25 del libro
correspondiente.

Sevilla, 15 NOV. 1988

El Jefe del Negociado de Tesis,

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA



Aranda Laffite



TRANSMISION HETEROSEXUAL DEL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UN AREA DE BAJA
INCIDENCIA DE SIDA

por

JUAN MANUEL FLORES CORDERO

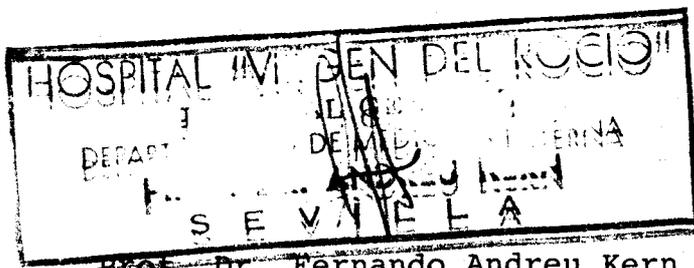
Tesis presentada para
optar al Grado de Doctor.
Sevilla, Octubre 1988

Don FERNANDO ANDREU KERN, Profesor Titular de Patología y Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, y Jefe de Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario "Virgen del Rocío"

CERTIFICA

Que ha actuado como Profesor Tutor de la Tesis Doctoral / "Transmisión Heterosexual del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un Area de Baja Incidencia de SIDA" realizada por Don Juan Manuel Flores Cordero bajo la Dirección / de los Doctores Don Manuel Leal Noval y Don Eduardo Lissen Otero, y que una vez revisada la misma considera que puede ser presentada para su oportuna defensa.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firma el presente certificado en Sevilla a veintisiete de Octubre de 1988.



Vº Bº DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized name followed by a long horizontal line extending to the right.

Don MANUEL LEAL NOVAL y DON EDUARDO LISSEN OTERO,
Profesores Asociados de Patología y Clínica Médica de la
Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, Doctores en Medicina y, respectivamente, Médico Adjunto y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Universitario "Virgen del Rocío"

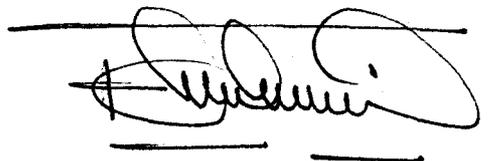
CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "TRANSMISION HETEROSEXUAL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UN AREA DE BAJA INCIDENCIA DE SIDA" ha sido realizado por Don JUAN MANUEL FLORES CORDERO bajo su dirección para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firman el presente Certificado en Sevilla a Veinticinco de Octubre de 1988.



Dr. Manuel Leal Noval



Dr. Eduardo Lissen Otero

Quiero expresar mi más sincero reconocimiento a los Dres Manuel Leal y Eduardo Lissen por el continuo apoyo y estímulo que me han prestado desde que estoy en el Grupo, y porque más que maestros o jefes son amigos. No quiero ni puedo olvidar a los demás componentes de nuestro Grupo de Trabajo: Armando, Juan Antonio, Miguel Angel, Basilio, Juan Enrique, Mariana, Enrique, Loli, Isabel, María Antonia y Antonio. El trabajo con todos ellos es un apasionante desafío diario que exige una continua superación para desarrollar una buena labor asistencial, docente e investigadora.

Finalmente, quiero agradecer y recordar a todas aquellas personas que libremente aceptaron ser incluidas en el presente estudio pues a fin de cuenta para ellos es por quien trabajamos.

A mis Padres, porque con su sacrificio he salido adelante.
A Inmaculada, porque sin su Amor no hay alicientes.
A JuanMa y a Pablo, porque espero que seamos capaces de facilitarles el futuro que se merecen.

INDICE

	<u>Página</u>
INTRODUCCION.....	1
- Un retrovirus humano como agente causal del SIDA.....	2
- Expresión clínica de la infección por el VIH.....	9
- Expresión serológica.....	28
- Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH.....	30
- Colectivos de riesgo para la infección por el VIH.....	34
- Propagación del VIH fuera de los clásicos colectivos de riesgo.....	41
- Situación Internacional de la infección por el VIH.....	49
- Situación en España de la infección por el VIH.....	54
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	58
MATERIAL Y METODOS.....	61
- Poblaciones estudiadas.....	62
- Determinaciones serológicas.....	66
RESULTADOS.....	71
- Parejas sexuales estables de individuos incluidos en grupos de riesgo...	72
- Prostitutas.....	80
- Varones heterosexuales promiscuos.....	84
DISCUSION.....	87

CONCLUSIONES.....	101
RESUMEN.....	104
BIBLIOGRAFIA.....	109

INTRODUCCION

UN RETROVIRUS HUMANO COMO AGENTE CAUSAL DEL SIDA

I.- Los retrovirus humanos.

Desde hace años se tiene el conocimiento de la existencia de virus que son capaces de interactuar con el sistema inmune de huésped deteriorando su funcionalidad. Como consecuencia de la infección resultan situaciones clínicas que comprenden la aparición de cuadros leucémicos o tumorales tanto en el hombre como en distintos tipos de animales. Es el caso de los virus linfotrópico de células T humanas tipo I (VLTH-I) y tipo II (VLTH-II), los de la leucemia felina, leucemia bovina, etc.

Este grupo de virus, conocidos genericamente como retrovirus, tienen características biológicas, clínicas, patogénicas y epidemiológicas comunes que permiten clasificarlos conjuntamente como pertenecientes a una única familia de virus denominada "retroviridae"; que a su vez se divide en tres principales subfamilias morfológicamente distintas entre sí: Oncovirus, lentivirus y espumavirus. Desde el punto de vista biológico, hay que destacar que la característica más importante que poseen estos retrovirus es la de que son capaces de establecer un modelo de replicación inverso, ya que el genoma de estos virus está compuesto por ácido ribonucleico (ARN) de una cadena que se transcribe por medio de una enzima, denominada "transcriptasa inversa", en ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, adquiriendo la condición de provirus (1). Todos los retrovirus poseen, al menos, tres genes necesarios para su replicación:

- GAG: Codifica las proteínas del núcleo.
- ENV: Codifica las proteínas de la envoltura viral
- POL: Codifica la transcriptasa inversa.

Estos genes virales cuando se encuentran integrados en el material genético de la célula huésped están flanqueados por secuencias de nucleótidos denominados "secuencias terminales de repetición", que contienen elementos reguladores que influyen en la expresión de dichos genes (2).

En la actualidad se conocen los siguientes retrovirus humanos:

- VLTH-I: Implicado etiologicamente en un tipo de proceso linfoproliferativo de linfocitos T (3); habiéndose postulado también su asociación con enfermedades degenerativas del sistema nervioso tales como la paraparesia espástica tropical (4) y la esclerosis múltiple (5).

- VLTH-II: Aislado en pacientes con tricolucemia o leucemia de células pilosas, pero cuyo espectro de enfermedad no se conoce bien (6-7).

- Virus de la inmunodeficiencia humana: Agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y procesos con él relacionados, que fue descubierto en 1983. Ultimamente se ha identificado un nuevo tipo de virus de la inmunodeficiencia humana, denominado tipo 2, implicado también en la etiología de casos de SIDA y que difiere molecularmente del tipo 1 en



las glicoproteínas de la envoltura, fundamentalmente en la gp41 (8-10).

- Virus Sincitial Humano: Aislado en pacientes con tiroiditis de De Quervain (11), y del que se ha sugerido su participación en enfermedades tales como hepatitis noA noB (12) y enfermedad de Kawasaki (13), entre otras.

Los retrovirus humanos comparten las siguientes características (14):

1) Infectan predominantemente a los linfocitos T que expresan en su superficie el antígeno T4.

2) Poseen una transcriptasa inversa dependiente de Magnesio y una proteína mayor del núcleo de peso molecular aproximado de 24 Kd.

3) Poseen un cuarto gen, denominado TAT, esencial para la replicación del virus e implicado en su capacidad transformante.

4) Inducen efecto citopático o transformante en los cultivos de linfocitos, determinando la formación de células gigantes multinucleadas.

5) Comparten algunas secuencias de nucleótidos, posiblemente responsables de las reacciones cruzadas.

Se diferencian, no obstante, en su comportamiento biológico. Así mientras los retrovirus causantes del SIDA inducen muerte celular en los cultivos linfocitarios (15), los otros producen el efecto contrario (16-17). Hechos "in vitro" que se relacionan con la expresión clínica "in vivo" de la infección.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana se ha

-5

denominado también con otros nombres, dependiendo de los diferentes grupos de investigación que lo han aislado y reconocido: "Virus linfotrópico de células T humanas tipo III" (VLTH-III) (15), "Virus Asociado a Linfadenopatías" (VAL) (18), y "Retrovirus Asociado al SIDA" (RAS) (19). Sin embargo, en un intento de clarificación terminológica, el Comité Internacional de Taxonomía Vírica (20) propuso el nombre genérico de "Virus de la Inmunodeficiencia Humana" (VIH) para todos los aislados; nomenclatura que ha sido aceptada por la O.M.S.

II.- Estructura genómica y antígenos del VIH.

El VIH tiene un diámetro de 100 nm y está constituido por una cubierta externa y un núcleo interno cilíndrico que alberga al genoma viral. Como todos los retrovirus humanos posee los genes GAG, ENV, POL y TAT, pero existen otras estructuras genómicas que son específicas del VIH: los genes SOR, 3'ORF y ART. Algunos de los productos del genoma viral han sido caracterizados y ha sido posible conocer, al menos parcialmente, sus propiedades biológicas:

- GAG: Este gen codifica una proteína precursora de peso molecular aproximado de 55 Kd (p55), de la que derivan tres proteínas (p15, p18, p24). La p24 constituye la proteína más importante del núcleo y corresponde a la estructura que recubre toda la porción central o nucleoide (21).

- POL: Codifica la enzima transcriptasa inversa, además de una proteasa y una endonucleasa.

- ENV: Su producto inicial es una glicoproteína de 160 Kd (gp160) de la que se derivan la gp120 y la gp41 (22-23). La gp120 se encuentra presente en los pequeños elementos que en número de 70 a 80 se encuentran en la superficie viral como elementos más externos, y que en forma de pequeños abultamientos de aproximadamente 15 nm de diámetro y de altura rodean a la cubierta. Estos elementos se encuentran fuertemente conectados con la gp41 que es la proteína transmembrana.

- TAT: Codifica una proteína de 14 Kd (24). La expresión de este gen es esencial para la replicación del virus (25).

- SOR y 3'ORF: El gen SOR codifica una proteína de 23 Kd que parece cumplir un papel esencial en la infectividad del VIH y que reacciona con suero de pacientes infectados por el virus sin relación alguna con la situación clínica de los mismos. Sin embargo, también se ha observado que reacciona con suero de algunos donantes de sangre no infectados por el VIH (26). El gen 3'ORF es una estructura genética de lectura abierta que codifica una proteína de unos 27 Kd que puede caracterizarse a partir de células infectadas.

- ART: La importancia de esta región del genoma vírico reside en su capacidad para aumentar la expresión de los genes GAG y ENV mediante un mecanismo post-transcripcional (27).

III.- Inmunopatología del VIH.

La interacción del VIH con los linfocitos se

produce por la unión de los productos de la envoltura del virus (gp120) con la proteína CD4 que actúa como receptor (28), formándose un complejo (gp120-CD4) que es introducido mediante endocitosis en la célula huésped. Por acción de la transcriptasa inversa, la información genética contenida en el ARN del virus se transcribe en ADN que se incorpora al material genético linfocitario. A partir de este momento, comienza un complejo ciclo vital caracterizado por periodos de latencia alternando con otros de diferente actividad replicativa y consecuente efecto citopático. Los factores que condicionan la variabilidad de este ciclo no son todavía bien conocidos, pero se supone que la expresión de los genes TAT y ART están implicadas (24,29). La citopatogenicidad del VIH sobre el linfocito T4 se manifiesta morfológicamente por la inducción de células multinucleadas (30), funcionalmente por la incapacidad de éstas para reconocer y responder a antígenos solubles (31), y posteriormente por la muerte y la deplección celular.

El linfocito T4, con su función inductora-cooperadora, es el elemento celular más importante en la regulación de la respuesta inmunitaria. Su alteración funcional y muerte tiene efectos delétereos sobre los distintos componentes del sistema inmunológico (32-33). La consecuencia de todo ello es el establecimiento de una grave inmunodeficiencia que afecta a la práctica totalidad de la respuesta inmunitaria. Clínicamente, esto se traduce en la aparición de múltiples infecciones generalmente por gérmenes oportunistas, y por el desarrollo de neoplasias de comportamiento altamente agresivo.

El VIH también puede infectar a otras células del sistema inmune tales como el linfocito B (34-35), los macrófagos alveolares (36) y las células gliales del SNC (37). Si la presencia del virus en estas células puede inducir trastornos funcionales adicionales que agraven aún más el déficit inmunitario del paciente es algo que permanece por aclarar en la actualidad.

EXPRESION CLINICA DE LA INFECCION POR EL VIH

Aunque el SIDA es la manifestación clínica más llamativa y alarmante de la infección por el VIH, no es ni la única ni con mucho la más frecuente. El espectro clínico de la infección por este retrovirus se puede equiparar a una pirámide cuya base estaría formada por las personas infectadas y asintomáticas y su vértice por los casos de SIDA establecidos. Dentro de estos límites, el VIH puede originar una variedad de manifestaciones clínicas derivadas del efecto directo del virus o de la inmunodepresión que origina en el huésped.

I.- Infección asintomática.

El empleo sistemático de pruebas sencillas de detección de anticuerpos frente al VIH (anti-VIH), muy sensibles y específicas en grupos de alto riesgo (38-39), ha permitido conocer con bastante precisión el verdadero alcance de la infección. En los Estados Unidos de América (EE.UU.) ya se calcula en algunos millones el número de personas expuestas al virus. En España, se estima que sólo en el colectivo de drogadictos el número de seropositivos puede oscilar entre 40 y 60.000 (40).

Debido al largo periodo de incubación del virus, que puede alcanzar los cinco o siete años, no se conoce con certeza que proporción de los sujetos expuestos al VIH desarrollarán SIDA u otro tipo de patología vinculada al virus. No obstante, los primeros estudios prospectivos amplios (41-43) apuntaban que entre un 23 y un 26% de personas seropositivas desarrollarán patología relacionada con el SIDA, y entre un 6 y un 15% SIDA.

II.- Infección aguda por el VIH.

Es un hecho documentado (44-45) que algunos individuos seronegativos desarrollan, coincidiendo con la seroconversión, un cuadro agudo similar a la mononucleosis infecciosa, y que se caracteriza por fiebre, artromialgias, odinofagia, exantema macular en tronco y linfadenopatias generalizadas. En ocasiones se suma al episodio diarrea y trombocitopenia. Puede detectarse inversión del cociente linfocitario T4/T8 como ocurre en muchas infecciones agudas virales. Generalmente, este cuadro se autolimita en 2-3 semanas y debe siempre incluirse en el diagnóstico diferencial de los cuadros mononucleosiformes de los sujetos en riesgo para la infección por el VIH.

III.- Síndrome Linfadenopático Persistente.

El Síndrome Linfadenopático Persistente (SLP) se define por la presencia de adenopatías de al menos un centímetro de diámetro en dos o más territorios ganglionares extrainguinales, de por lo menos tres meses de duración, en pacientes con evidencia de infección por el VIH y siempre que se descarte otras posibles causas (46). Alrededor del 20% de los homosexuales con SLP desarrollarán SIDA (47), aunque ultimamente algunos autores apuntan que la presencia de SLP no implica un peor pronóstico clínico (48).

Morfologicamente, las adenopatías de los pacientes afectos de SLP muestran patrones ganglionares caracterizados en general por hiperplasia o fragmentación

de los folículos (49), según la clasificación descrita por BIBERFELD et al (50) que divide las alteraciones histopatológicas ganglionares de los pacientes con SLP o con SIDA en cuatro patrones cuyas características basicamente son:

- Hiperplasia Folicular: Folículos linfoides grandes y redondeados extendidos por la corteza y la medular. Linfocitos del manto dispuestos periféricamente al centro germinal. Centros germinales ricos en histiocitos cargados de detritus. Algunos inmunoblastos en espacio interfolicular.

- Fragmentación Folicular: Centros germinales con arquitectura distorsionada por la penetración en el mismo de los linfocitos del manto. Aumento de la vascularización ganglionar. Aumento de inmunoblastos en el espacio interfolicular.

- Atrofia Folicular: Centros germinales reducidos a células de sostén (tejido conectivo vascular). Existe disminución de linfocitos en el espacio interfolicular.

- Deplección Folicular: Existe desaparición de los restos foliculares. Ganglio linfático constituido casi exclusivamente por el esqueleto conectivo vascular.

IV.- Complejo Relacionado con el SIDA.

Se considera que una persona anti-VIH positiva tiene un Complejo Relacionado con el SIDA cuando presenta al menos:

a/ Dos de los siguientes datos clínicos:

- Fiebre mayor de 37.5-C durante tres meses.

- Pérdida de peso de al menos el 10% del habitual

o de seis Kilogramos o más.

- Síndrome Linfadenopático Persistente.
- Candidiasis oral.
- Diarrea.
- Astenia.
- Sudoración nocturna.

y

b/ Dos o más de las alteraciones analíticas que siguen:

- Cifra absoluta de linfocitos T4 menor de 400/mcl.
- Cociente linfocitario T4/T8 menor de uno.
- Trombopenia.
- Anemia.
- Aumento de las inmunoglobulinas séricas.
- Blastogénesis deprimida y/o anergia a pruebas cutáneas.

V.- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

Los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se comunicaron en los EE.UU. en 1981 (51-53). En Junio de ese mismo año, el Centro para Control de las Enfermedades (Center for Disease Control -CDC-) de Atlanta (EE.UU.) inició la vigilancia epidemiológica de este nuevo síndrome (54-55).

Los criterios de definición de caso de SIDA se publicaron por vez primera por el CDC en Septiembre de 1982 (56). Desde entonces, dichos criterios han sufrido modificaciones menores (57-59) y son los empleados mayoritariamente para diagnosticar la enfermedad.

La última revisión correspondiente a Septiembre de

1987 (59) define el SIDA como "una enfermedad caracterizada por una o más de las enfermedades indicadoras siguientes, dependiendo de la evidencia de laboratorio de infección por el VIH" (TABLA 1).

V.A) Sin evidencia concluyente de laboratorio de infección por el VIH.

Si las pruebas de laboratorio para VIH no se han realizado o sus resultados no son concluyentes, y una vez descartadas otras posibles causas de inmunodeficiencia (TABLA 2), se acepta la existencia de un caso de SIDA si se diagnostica una de las siguientes enfermedades mediante un método diagnóstico cierto (expresados entre paréntesis):

1.- Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar.

(Visualización de lesiones típicas por Endoscopia. Necropsia. Microscopía de una muestra obtenida de tejido afectado. No se admite cultivo por sí sólo)

2.- Criptococosis extrapulmonar.

(Microscopía. Cultivo. Detección de antígeno en una muestra obtenida directamente de los tejidos afectados o de fluidos procedentes de los mismos)

3.- Criptosporidiasis con diarrea persistente de más de un mes de evolución.

(Microscopía)

4.- Infección por Citomegalovirus de un órgano diferente a hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un

paciente de más de un mes de edad.

(Microscopía)

5.- Infección por virus Herpes simple que origine lesión ulcerosa mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquier duración, y que afecte a un paciente mayor de un mes de vida.

(Microscopía. Cultivo. Detección de antígeno en una muestra obtenida directamente de los tejidos afectados o de fluidos procedentes de los mismos)

6.- Sarcoma de Kaposi que afecte a un paciente menor de 60 años de edad.

(Microscopía)

7.- Linfoma cerebral primario que afecte a un paciente menor de 60 años de edad.

(Microscopía)

8.- Neumonía intersticial linfoidea y/o hiperplasia linfoide pulmonar que afecte a un paciente menor de 13 años de edad.

(Microscopía)

9.- Infección por Mycobacterium Avium Intracellulare o M. Kansasii diseminada más allá de pulmones, piel, o ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

(Cultivo)

10.- Neumonía por Pneumocystis Carinii.

(Microscopía)

11.- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.
(Microscopía)

12.- Toxoplasmoasis cerebral que afecte a un paciente mayor de un mes de vida.
(Microscopía)

V.B) Con evidencia de laboratorio de infección por el VIH.

Independientemente de la presencia de otras causas de inmunodeficiencia (TABLA 2), si existe evidencia de laboratorio de infección por el VIH, cualquiera de las enfermedades anteriormente expuestas o de las siguientes indica la existencia de un caso de SIDA.

V.B.1/ Enfermedades indicadoras de SIDA diagnosticadas mediante métodos ciertos:

1.- Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos en un periodo de dos años) que se presenten clínicamente de las formas siguientes en un paciente menor de 13 años de edad: Septicemia, neumonía, meningitis, infección osteo-articular o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo la otitis media y los abscesos mucocutáneos superficiales) originados por Haemophilus, Estreptococo (incluyendo el neumococo), u otras bacterias piógenas.

(Cultivo)

2.- Coccidioidomicosis diseminada más allá o



además de pulmones o ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

(Microscopía. Cultivo. Detección de antígeno en una muestra obtenida directamente de los tejidos afectados o de fluidos procedentes de los mismos)

3.- Encefalopatía o "demencia" por VIH.

(Hallazgos clínicos de disfunción cognitiva y/o motora que afecte a las actividades diarias, o de afectación del comportamiento en un niño, que progrese durante semanas o meses en ausencia de enfermedad concurrente distinta a la infección por el VIH que pueda explicar dichos hallazgos. Los métodos diagnósticos empleados para descartar otra causa deben incluir examen del LCR y TAC y/o RNM cerebral o autopsia)

4.- Histoplasmosis diseminada más allá o además de pulmones o ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

(Microscopía. Cultivo. Detección de antígeno en una muestra obtenida directamente de los tejidos afectados o de fluidos procedentes de los mismos)

5.- Isosporidiasis con diarrea persistente durante más de un mes.

(Microscopía)

6.- Sarcoma de Kaposi a cualquier edad.

(Microscopía)

7.- Linfoma cerebral primario a cualquier edad.

(Microscopía)

8.- Linfomas no-Hodgkin de células B o de fenotipo

inmunológico desconocido y los tipos histológicos siguientes: a/ Linfoma pequeño no-hendido sea de tipo Burkitt o no; b/ Sarcoma inmunoblástico.

(Microscopía)

Nota: No se incluyen los linfomas de células T o de tipo histológico descrito como "linfocítico", "linfoblástico", "hendido pequeño" o "linfocítico plasmocitoide".

9.- Infección por micobacterias distintas a M. tuberculosis, de caracter diseminado más allá o además de pulmones, piel o ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

(Cultivo)

10.- Infección extrapulmonar originada por M. tuberculosis que afecte al menos un órgano diferente a los pulmones, independientemente de que exista o no afectación pulmonar.

(Cultivo)

11.- Sepsis pos Salmonella no tifoidea de caracter recurrente.

(Cultivo)

12.- Síndrome constitucional por VIH.

(Pérdida de peso no voluntaria mayor del 10% del peso habitual, más diarrea crónica o astenia prolongada y fiebre documentada durante al menos un mes, en ausencia de enfermedad concurrente diferente a la infección por VIH)

diagnosticadas mediante métodos de presunción:

1.- Candidiasis Esofágica.

(a: Comienzo reciente de dolor retroesternal o disfagia, y b: candidiasis oral diagnosticada mediante la visión de las lesiones clásicas o mediante visión microscópica de los micelios de C. albicans en una muestra no cultivada obtenida de la mucosa oral)

2.- Retinitis por Citomegalovirus con pérdida de la visión.

(Aparición de lesiones características en el fondo de ojo, que una vez resueltas dejan como secuela cicatrices retinianas y atrofia con afectación del epitelio pigmentario de la retina)

3.- Sarcoma de Kaposi.

(Presencia de una lesión mucocutánea característica consistente en placa eritematosa o violácea. Este diagnóstico de presunción debe ser realizado por clínicos experimentados en este tipo de patología)

4.- Neumonía intersticial linfoidea y/o hiperplasia pulmonar linfoidea en un paciente menor de 13 años.

(Infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales de tipo reticulonodular en una Rx de Tórax durante al menos dos meses sin que se aísle patógeno alguno ni exista respuesta a terapéutica antibiótica)

5.- Infección diseminada por micobacterias que afecte al menos un órgano diferente o además de pulmones,

piel o ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

(Baciloscopia positiva en una muestra o líquido corporal estéril diferente a pulmones, piel o ganglios linfáticos cervicales o hiliares)

6.- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.

(a: Historia de disnea de esfuerzo y tos no productiva de reciente comienzo; b: Rx de Tórax con infiltrados difusos bilaterales intersticiales o evidencia de afectación pulmonar difusa bilateral en la gammagrafía con Galio; c: gasometría arterial mostrando hipoxemia menor de 70 mm Hg o una capacidad de difusión menor del 80% del valor normal o un aumento del gradiente alveolo-intersticial para el oxígeno; y d: no evidencia de neumonía bacteriana)

7.- Toxoplasmosis cerebral que afecte a un paciente mayor de un mes de vida.

(a: Focalidad neurológica de comienzo reciente compatible con proceso intracraneal o disminución del nivel de conciencia; b: evidencia de una lesión con efecto masa en la TAC o RNM cerebral que capte contraste; y c: serología positiva para toxoplasma o respuesta al tratamiento de la toxoplasmosis)

V.C) Sin evidencia de laboratorio de infección por el VIH.

Cuando las pruebas de laboratorio resulten negativas para la infección por el VIH, el diagnóstico de SIDA se admitirá con fines de vigilancia epidemiológica siempre que:

A) Se descarte inmunodeficiencia originada por alguna de las causas que se recogen en la TABLA 2, y

B) El paciente presente:

B.1) Neumonía por *Pneumocystis carinii* diagnosticada mediante método cierto, o

B.2) Cualquiera de las otras enfermedades indicadoras de SIDA expuestas en el apartado V.A que sea diagnosticada mediante método cierto, conjuntamente con un recuento de linfocitos T cooperadores-inductores menor de 400/mcl.

TABLA 1SITUACIONES POSIBLES DE LABORATORIO DE INFECCION POR EL
VIH A TENER PRESENTES EN EL DIAGNOSTICO DE SIDAI.- EVIDENCIA DE INFECCION

Cuando un paciente presenta una enfermedad compatible con SIDA se considera evidencia de infección:

- A) Una muestra sérica de un paciente igual o mayor de 15 meses de vida, o de uno menor cuya madre no haya tenido infección por el VIH durante el periodo perinatal, que sea repetidamente reactiva para anti-VIH mediante prueba de primera línea (Enzimoinmunoanálisis -EIA-), así como para las pruebas de confirmación (Western Blot, inmunofluorescencia) si se realizan.
- B) Una muestra sérica de un niño menor de 15 meses cuya madre haya tenido infección durante el periodo perinatal que sea repetidamente positiva para anti-VIH mediante prueba de primera línea (EIA), más niveles aumentados de inmunoglobulinas séricas y al menos una de las siguientes alteraciones inmunitarias: recuento disminuido del número total de linfocitos, disminución del número de linfocitos T cooperadores-inductores, o disminución del cociente T4/T8; así como positividad para las pruebas de anticuerpos

específicos si se realizan.

- C) Una prueba positiva para antígeno sérico del VIH.
- D) Un cultivo positivo para VIH confirmado mediante detección de transcriptasa inversa y una prueba específica para antígeno del VIH o hibridización in situ empleando una prueba de ácido nucleico.
- E) Un resultado positivo de cualquier otra prueba altamente específica para el VIH (prueba de ácido nucleico en linfocitos de sangre periférica).

II.- EVIDENCIA CONTRARIA DE INFECCION

Se considera que no existe evidencia de infección cuando una muestra sérica no es reactiva para los anti-VIH globales en las pruebas de primera línea (EIA) y el resultado es negativo para cualquiera de las otras pruebas de laboratorio para el VIH (anticuerpos específicos, antígeno, cultivo).

III.- SIN DATOS CONCLUYENTES DE EVIDENCIA O NO DE INFECCION

- A) Una prueba de primera línea repetidamente reactiva para anti-VIH globales (EIA) seguida de una prueba suplementaria negativa o no concluyente (Western Blot, inmunofluorescencia), sin cultivo ni prueba

de antígeno sérico positivo si se realizan.

- B) Una muestra sérica de un niño menor de 15 meses de vida cuya madre haya tenido evidencia de infección durante el periodo perinatal que sea repetidamente reactiva para anti-VIH global mediante prueba de primera línea, independientemente de que sea positiva o no una prueba suplementaria, pero sin evidencia adicional de inmunodeficiencia y sin cultivo para VIH o antígeno sérico positivo, si se realizan.

TABLA 2

CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIA QUE DESCARTAN LA
EXISTENCIA DE SIDA EN AUSENCIA DE EVIDENCIA CONCLUYENTE
DE INFECCION POR EL VIH

- A) Tratamiento con corticoides por vía sistémica o con otros inmunosupresores/citotóxicos durante los tres meses previos al diagnóstico de la enfermedad indicadora

- B) Cualquiera de las enfermedades siguientes diagnosticada durante los tres meses posteriores al diagnóstico de la enfermedad indicadora de SIDA:
 - 1.- Enfermedad de Hodgkin.
 - 2.- Linfoma no-Hodgkin de localización primaria diferente al cerebro.
 - 3.- Leucemia linfocítica.
 - 4.- Mieloma múltiple.
 - 5.- Cualquier otra neoplasia del sistema reticulo-endotelial o linfadenopatía angioinmunoblástica.

- C) Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas que no recuerden a la producida por el VIH, como por ejemplo las que presentan hipogammaglobulinemia.

El SIDA, pues, es un cuadro clínico de afectación sistémica que se manifiesta tanto por infecciones como por neoplasias oportunistas en la mayor parte de los órganos y aparatos del cuerpo humano (60-61). En ocasiones, los síntomas y signos derivan de la acción directa del VIH, aunque en la mayoría de los casos obedecen a las enfermedades oportunistas. La clínica entonces no será más que la de estos procesos aún cuando siempre matizada por la inmunodepresión que condiciona el VIH. Habitualmente coexisten manifestaciones a varios niveles, y por lo general son atribuibles a más de una enfermedad oportunista. El curso clínico de los pacientes con SIDA suele estar constituido por una sucesión de distintas infecciones hasta que una de ellas, o una neoplasia, los conduce al éxitus. Con frecuencia en la necropsia puede evidenciarse que las enfermedades diagnosticadas en vida sólo eran una parte de las múltiples que padecía el enfermo. Hoy día el SIDA continúa siendo una enfermedad cuya mortalidad se aproxima al 100% a corto o medio plazo.

La patología oportunista más frecuentemente registrada en las series más amplias es la infecciosa y de ella destaca la "neumonía por *Pneumocystis Carinii*", responsable de la presentación de la enfermedad en un 50% de los casos (62-63). Entre las manifestaciones neoplásicas el "sarcoma de Kaposi" mantiene la más elevada prevalencia, diagnosticándose en un tercio de los casos. Más del 40% de la mortalidad directa en el SIDA obedece a afectación pulmonar, a pesar de que ultimamente ha mejorado la capacidad diagnóstica y terapéutica de las complicaciones pulmonares en este síndrome (61).

VII.- Sistemas de clasificación de la infección por el VIH.

La variedad del espectro clínico de la infección por el VIH ha determinado que se hayan llevado a cabo diversos intentos de clasificación de la misma (64-66). De todos ellos los más aceptados internacionalmente son los del CDC, que ha publicado una clasificación (TABLA 3) que pretende poder ser aplicada genericamente para la comunicación de casos y que pueda ser de utilidad en estudios epidemiológicos.

TABLA 3

SISTEMA DE CLASIFICACION DE LA INFECCION POR EL
VIH PROPUESTA POR EL CDC

GRUPO I: Infección aguda.

GRUPO II: Infección asintomática.*

GRUPO III: Linfadenopatía generalizada persistente.*

GRUPO IV:

Subgrupo A: Enfermedad constitucional.

Subgrupo B: Enfermedad neurológica.

Subgrupo C: Enfermedad infecciosa secundaria

C-1: Incluidas en la definición de
SIDA.+

C-2: Otras enfermedades infecciosas.

Subgrupo D: Neoplasias secundarias.+

Subgrupo E: Otras manifestaciones.

*: Los grupos II y III pueden clasificarse sobre la base de la valoración analítica.

+: Incluye los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de SIDA del CDC.

NOTA: La pertenencia a un grupo impide clasificarlo en uno menos avanzado aunque desaparezca el proceso que lo clasificó en él.

EXPRESION SEROLOGICA

Serológicamente, la infección por el VIH se demuestra por medio de la identificación de sus antígenos o por la respuesta de anticuerpos que estos generan. Las técnicas actuales permiten identificar anticuerpos específicos dirigidos contra las proteínas de la envoltura (anti-ENV) que aparecen en el suero de casi el 100% de los sujetos infectados, con independencia de su situación clínica y de la técnica empleada, y frente a la proteína mayor del núcleo (anti-p24), cuya frecuencia disminuye a medida que la infección avanza para encontrarse entre el 0 y el 70% de los enfermos con SIDA, según la técnica empleada (67-68).

Actualmente, también se puede determinar la presencia de antígeno del VIH (Ag-VIH), predominantemente formado por la proteína del núcleo p24, en el suero de los pacientes infectados. La dinámica de expresión de este marcador parece ser la siguiente: El Ag-VIH se detecta en la fase inicial de la infección por este retrovirus, disminuyendo su concentración cuando aparecen los anticuerpos específicos de la clase IgG. Igualmente se ha detectado con particular frecuencia en pacientes con SIDA, aunque en fases terminales también puede desaparecer (69-72). Recientemente, ALLAIN et al (73) han comprobado también la presencia del Ag-VIH en personas asintomáticas con evidencia de infección no reciente por el virus. Dicha presencia se suele asociar a niveles bajos de anti-p24.

Los anticuerpos globales de la clase IgG (que son los que se determinan por las técnicas de primera línea)

se producen entre la sexta y la octava semana después de la infección y se mantiene la positividad durante toda la evolución de la enfermedad, aunque excepcionalmente pueden no hallarse en algunos pacientes con SIDA. Existe, pues, en el periodo temprano de la infección una fase "ventana" en la que las técnicas de primera línea para la detección de anticuerpos globales resultan negativas (70). Los anti-VIH globales de la clase IgM si se pueden detectar antes de la seroconversión por dichas técnicas (74).

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCION POR EL
VIH

Teoricamente la infección por el VIH se puede evidenciar por cultivo viral, por técnica de hibridización molecular para ácido nucleico viral y por la demostración del Ag-VIH o de los anticuerpos específicos. Las dos primeras son técnicamente difíciles, por lo que habitualmente se utiliza la determinación en suero del Ag-VIH y de los anticuerpos específicos.

I.- Determinación del antígeno del VIH.

Existen actualmente técnicas comerciales de EIA que detectan el Ag-VIH, formado principalmente por la proteína del núcleo p24. La presencia del antígeno en suero es variable según la situación clínica de los pacientes. Recientemente se está postulando el valor de indicador de progresión clínica que posee la presencia sérica del Ag-VIH (73,75), lo que es de interés a la hora de elegir posibles candidatos a tratamiento antiviral precoz con zidovudina. Esto viene apoyado porque además parece comportarse como un buen marcador de replicación viral, con lo que podría emplearse también como parámetro para monitorizar la respuesta a la terapia antiviral (75).

II.- Determinación de anticuerpos frente al VIH.

Para determinar anti-VIH se utilizan dos tipos de métodos: unos de menor coste y más fácil realización, que son las denominadas técnicas de primera línea o de "screening"; y otros más sensibles y específicos, y también más caros y laboriosos, que son las denominadas



pruebas de confirmación. Estas últimas se suelen utilizar como segundo paso en la determinación de anti-VIH.

II.A) Pruebas de primera línea:

Se emplean tanto técnicas de EIA como de radioinmunoanálisis (RIA). Ambas técnicas detectan anti-VIH-IgG globales, utilizan concentrados virales fraccionados e inactivados como fuente de antígenos, y tienen una sensibilidad y una especificidad comparables entre sí (76). El EIA es la técnica empleada habitualmente en España y constituye la prueba de primera línea en Bancos de Sangre, en estudios epidemiológicos y en la valoración diagnóstica de enfermos con presunta infección por el VIH. La sensibilidad y especificidad se ha estimado muy próximas al 100% en colectivos de riesgo, aunque está demostrado que puede dar tanto falsos positivos como negativos (70). En la actualidad se dispone de un EIA comercial que utiliza antígenos del VIH obtenidos mediante ADN recombinante y que parece mejorar notablemente la especificidad de la prueba (77).

II.B) Pruebas confirmatorias:

La confirmación de los resultados positivos obtenidos por técnicas de primera línea está indicada en todos los casos de sujetos seropositivos no incluidos en los grupos de riesgo, en los casos de resultado negativo en individuos de riesgo con patología presuntamente atribuible al VIH, y, quizás, en mujeres seronegativas que han tenido algún factor de riesgo y deseen quedar embarazadas (70). Las pruebas de confirmación más utilizadas son las siguientes:

II.B.1/ Western Blot.- En esta prueba suelen emplearse como antígenos proteínas virales separadas por electroforesis. Es una prueba altamente sensible y que permite investigar cual es el espectro de anticuerpos en un sujeto determinado. Su principal inconveniente es que puede dar reacciones falsamente positivas, especialmente frente a las proteínas del núcleo viral (78).

II.B.2/ Inmunofluorescencia indirecta (IFI).- Existen diferentes variantes de ella, pero la más utilizada es la IFI de membrana sobre células fijadas. A diferencia de otros métodos confirmatorios, y al igual que los de primera línea, sólo detecta anti-VIH globales. No obstante, su sensibilidad y especificidad son muy elevadas, aunque puede dar lugar hasta un 5% de reacciones inespecíficas o, al menos, de difícil interpretación (79-80). Estas reacciones pueden eliminarse casi por completo si se incluye en la prueba un control de células no infectadas y si sólo se valoran como positivos los patrones de fluorescencia completamente típicos (79-80). Su principal ventaja es la rapidez de realización.

II.B.3/ Radioinmunoprecipitación (RIPA).- Es altamente sensible y específica para la gp120 y la gp160. En la RIPA se emplean como antígenos extractos víricos o proteínas virales previamente marcadas con un isótopo radioactivo y se hacen reaccionar con el suero problema. Es una técnica que sólo está al alcance de contados laboratorios, por lo que existe poca información acerca de su sensibilidad y especificidad en relación con otros métodos confirmatorios (70).

II.B.4/ EIA confirmatorio.- Técnica de fácil realización e interpretación. Es un método de EIA competitivo que utiliza esferas recubiertas de antígenos específicos del VIH obtenidos por ADN recombinante. Se emplean dos sistemas antigénicos, uno con los antígenos de la envoltura viral (ENV) y otro con los del núcleo (CORE), con lo que se puede detectar la presencia de anticuerpos específicos (anti-ENV y anti-CORE) en el suero problema.



COLECTIVOS DE RIESGO PARA LA INFECCION POR EL VIH

Las rutas de transmisión del SIDA se establecieron antes de que el agente etiológico del mismo se identificara. La descripción de la enfermedad en diferentes poblaciones, conectadas entre sí tan sólo por unas probables vías de transmisión, apuntaba indirectamente a que el origen de la misma fuera un agente infeccioso. Las primeras comunicaciones del SIDA en homosexuales masculinos, en adictos a drogas por vía parenteral y en hemofílicos hizo que se empleara el término de "grupos de riesgo" para la comunicación de casos y la vigilancia epidemiológica, durante los primeros años de la onda epidémica.

El VIH se transmite a través del contacto de determinados fluidos biológicos de individuos infectados con la sangre de los receptores. Este agente ha sido aislado en sangre, semen, flujo vaginal, lágrimas, saliva, LCR y leche materna. No obstante, no todos estos fluidos constituyen vías eficaces de transmisión. De hecho, hasta la fecha sólo la sangre, el semen, y probablemente el flujo vaginal parecen serlo (81). En consecuencia, aquellas situaciones que permiten un contacto sangre-sangre, semen-sangre o flujo vaginal-sangre, serán eficaces para la propagación del virus. Bajo estas premisas es lógico que el VIH haya afectado inicialmente a determinados colectivos, denominados de riesgo, en los que era más probable el contacto con sangre (adictos a drogas por vía parenteral, personas transfundidas con sangre o hemoderivados) o semen (homosexuales masculinos) de sujetos infectados.

I.- Homosexuales masculinos.

Los homosexuales constituyen el colectivo clásico de riesgo más infectado por el VIH en ciertas áreas, como los EE.UU. (82). La relación génito-anal, especialmente la pasiva, constituye una vía óptima para la propagación del virus (83) por cuanto suele conllevar erosiones en la mucosa rectal que permiten un contacto directo semen-sangre. Entre los homosexuales de las áreas de mayor prevalencia de la infección, como San Francisco y Nueva York (EE.UU.), los principales factores de riesgo para la seropositividad son el tener numerosos compañeros sexuales y la práctica frecuente de relación génito-anal pasiva; mientras que en las áreas de baja prevalencia de la infección el principal factor de riesgo es el tener contacto con homosexuales procedentes de aquellas zonas de elevada prevalencia (41, 84-85). En conjunto, las tasas de infección en homosexuales oscilan entre el 70% en los EE.UU. (86), el 8.5-28% en distintos países europeos (87-88) y el 14-27% en nuestro país (89-90).

Los iniciales estudios prospectivos en homosexuales han mostrado que un porcentaje (6-7%) evolucionan a SIDA (43,91), siendo dicho porcentaje mayor (20-29%) si ya presentan patología menor vinculada a la infección por el VIH (47,92). No obstante, los estudios realizados (48, 93-94) en este colectivo para intentar determinar indicadores fiables de progresión de la infección por el VIH, tanto clínicos como inmunológicos y serológicos, no han obtenido resultados definitivos, aunque generalmente se ha observado una asociación entre el descenso del número de linfocitos T4 y el desarrollo de SIDA.

La no disponibilidad actual de una vacuna contra la infección por el VIH, conjuntamente con la alarma que ha producido esta enfermedad (95), hace que la lucha contra la misma se centre en la profilaxis de exposición (96). En base a ello, se ha propuesto que los cambios y la evitación de las prácticas de riesgo son los métodos principales para controlar el síndrome en los homosexuales (86). Existen datos que indican que muchos varones homosexuales están modificando algunos de sus hábitos sexuales de riesgo (97) o están adoptando medidas tendentes a evitar la propagación de enfermedades de transmisión sexual. Así, se ha registrado ultimamente un descenso en la incidencia de gonorrea aguda, considerada como indicador fiable de relación sexual reciente no protegida, entre los homosexuales (88,98-99). Sin embargo, la existencia de un porcentaje de homosexuales que no practique dichas recomendaciones ni tienda hacia la pareja estable, hace que la disminución e incluso la estabilización de la infección por el VIH en este colectivo sea aún un reto a alcanzar, fundamentalmente en las áreas de prevalencia baja o moderada.

II.- Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

Los ADVP constituyen el grupo de riesgo más afectado por la infección por el VIH en España, registrando la mayoría de los casos de SIDA descritos en nuestro país (100-101). En este grupo, el mayor factor de riesgo es el hábito de compartir material de inyección contaminado con sangre procedente de otros sujetos infectados (102-104). Varias medidas encaminadas a neutralizar este factor de riesgo se han puesto en marcha

en diversas áreas. Campañas informativas recomendando el uso individual del material de inyección e incluso el suministro a los drogodependientes de material estéril se han llevado a cabo con el objeto de evitar una diseminación masiva del virus (105-106). Sin embargo, la eficacia de estas recomendaciones está siendo evaluada y es objeto de controversias. El suministro del material inyectable estéril puede ocasionar cambios no deseados en el uso de las drogas de administración parenteral, como la menor preocupación por los otros peligros que conlleva su empleo y por la pérdida del efecto disuasorio sobre el abandono de la adicción que pudiera ejercer el temor al SIDA (107). Existen considerables variaciones en el hábito de los drogodependientes de diferentes zonas, y el VIH parece diseminarse de modo distinto en las mismas (108-109). La puesta en marcha por parte de las correspondientes Administraciones Públicas de posibles programas de reparto de material inyectable estéril, a cambio del usado por los ADVP. puede que sea útil en algunas zonas, pero también puede ser ineficaz en otras.

La frecuente relación drogadicción-delinuencia ha hecho que instituciones cerradas como las prisiones estén registrando la presencia de la infección por el VIH (110) y la aparición de casos de SIDA en ellas. Desde que se comunicaron los primeros casos del síndrome en instituciones penitenciarias de los EE.UU. en 1982 (111-112), el número de casos ha ido aumentando progresivamente hasta sobrepasar los 700 en 1986 (113), siendo la mayoría de dichos casos en reclusos con antecedentes de ADVP (114). Sin embargo, y a pesar del impacto social causado por la presencia del SIDA en las prisiones, no hay datos que apoyen la idea de que la

estancia en instituciones penitenciarias sea por sí misma un factor de riesgo para la infección por el VIH. En consonancia con ésto, se encuentra la ausencia de casos de infección por el virus entre el personal funcionario de prisiones como resultado del contacto con los internos (110,114).

III.- Hemofílicos.

A lo largo de 1982 en los EE.UU. se comprobó que el SIDA aparecía en hemofílicos sin antecedentes de homosexualidad ni drogadicción parenteral y que habían sido tratados con concentrados comerciales de factores VIII y IX de la coagulación (115). En Europa, la primera descripción correspondió a hemofílicos españoles de Sevilla (116-117). A medida que los casos de SIDA en hemofílicos fueron incrementándose, aparecieron numerosos estudios encaminados a investigar el estado de las subpoblaciones linfocitarias y otros parámetros inmunológicos en este tipo de pacientes, con el objeto de detectar posibles marcadores precoces de signo predictivo o predisponente para el ulterior desarrollo de la enfermedad (118-119). No obstante, tanto hemofílicos tratados con factores comerciales como no comerciales presentaban alteraciones semejantes en las subpoblaciones linfocitarias (120), por lo que parece probable que los hemofílicos presenten alteraciones inmunitarias relacionadas directamente con la múltiple sobrecarga antigénica a la que están sometidos por la propia terapia sustitutiva (121).

La prevalencia de anti-VIH en hemofílicos de nuestra área creció hasta el 80% en 1984 (122). Esta

pronta infección de los hemofílicos puede explicar que el número relativo de pacientes hemofílicos con SIDA en España haya sido inicialmente superior (aproximadamente el 13% del total de casos declarados) al conjunto de otros países europeos y de EE.UU. (3 y 0.7%, respectivamente) (101, 123-124). Después de ello cabe esperar que la cifras de exposición al virus desciendan en parte por el agotamiento de susceptibles y en otra por la introducción de las medidas profilácticas para este colectivo, basadas en el calentamiento de los factores de coagulación a transfundir. Estos últimos han mostrado ser eficaces en la prevención de la transmisión del VIH (125-126), a pesar de algunas comunicaciones aisladas de seroconversión en hemofílicos tratados con este tipo de factores (127-128).

Ultimamente, los estudios realizados en hemofílicos seropositivos tendentes a detectar posibles factores indicadores de progresión de la enfermedad han apoyado, por una parte, la validez de la disminución de los linfocitos T cooperadores/inductores (129), y por otra, han apuntado que la presencia de Ag-VIH es también un indicador fiable de progresión a SIDA (73). El hallazgo de un marcador predictivo de mal pronóstico que sea verdaderamente útil resulta prioritario de cara a la selección precoz y rentable de candidatos para el tratamiento con antivirales. Tal vez, el hecho de que los hemofílicos presenten alteraciones inmunitarias secundarias al tratamiento sustitutivo con los factores deficitarios haga que en este colectivo de riesgo, el Ag-VIH sea el marcador predictivo de elección para valorar la progresión de la infección por el VIH y para seleccionar los candidatos a tratamiento precoz con

antivirales.

PROPAGACION DEL VIH FUERA DE LOS CLASICOS
COLECTIVOS DE RIESGOS

La infección por el VIH podría dejar de ser una amenaza exclusiva para ciertos sectores de población. La razón de ello estriba en la existencia de "ventanas" a través de las cuáles la infección podría escapar de los colectivos iniciales que la vió nacer. Estas "ventanas" son basicamente tres:

- 1/ Vía horizontal heterosexual.
- 2/ Vía vertical (transmisión precoz madre-hijo).
- 3/ Vía transfusional.

I.- Transmisión horizontal heterosexual.

Actualmente se encuentra bien documentada, desde el punto de vista epidemiológico, la transmisión heterosexual del VIH desde el varón a la hembra; siendo igualmente posible la transmisión hembra-varón (130-133). En ciertas áreas geográficas como Africa Central y Oriental y Haití, el contagio heterosexual desempeña un papel muy significativo en la propagación del virus (134-136).

La diseminación heterosexual del VIH puede adoptar inicialmente dos cauces posibles desde el punto de vista epidemiológico.

I.A) Transmisión heterosexual a parejas estables de individuos infectados:

La observación de casos de SIDA entre parejas sexuales femeninas de ADVP (137-138) sugirió inicialmente

que el VIH podría transmitirse mediante contacto heterosexual varón-hembra. No obstante, dichas observaciones preliminares fueron puestas en tela de juicio ante la posibilidad de que dichas mujeres compartieran material inyectable con sus parejas. Sin embargo, las observaciones posteriores de SIDA (139), de Complejo Relacionado con el SIDA (140) y de evidencia serológica de anti-VIH (141) entre las parejas sexuales femeninas de varones con hemofilia han proporcionado datos de que el VIH puede transmitirse mediante relaciones heterosexuales estables. La importancia del coito anal en la transmisión heterosexual, al igual que en la homosexual, ha sido objeto de discusión, ya que algunos autores (142) mantienen que dicho tipo de relación puede conllevar un particular riesgo de infección para las mujeres de los sujetos infectados, mientras que otras observaciones sostienen que este tipo de coito no es un requisito para la adquisición de la enfermedad (139, 141, 143).

La mayor observación de transmisión varón-hembra en los EE.UU. y en Europa Occidental ha intentado explicarse en función de varias razones. En primer lugar por la mayor penetración inicial del virus en la población masculina (bisexuales y ADVP), lo cual ya aumenta por si mismo las posibilidades de que la transmisión se de fundamentalmente de varón a hembra. En segundo lugar, las parejas sexuales de mujeres drogadictas suelen ser con gran frecuencia drogadictos también, con lo cual cuando desarrollan la infección son adscritos a este colectivo. Con el incremento en el número de mujeres infectadas la transmisión mujer-hombre deberá ser más frecuente y más fácil de documentar, por

lo que la futura dirección y magnitud de la transmisión heterosexual del VIH en los países desarrollados no son posibles predecirlas en la actualidad.

I.B) Transmisión a personas de elevada promiscuidad heterosexual:

El hecho de que en los países africanos la razón de casos de SIDA hombre/mujer sea cercana a la unidad (134-135) apoya la evidencia epidemiológica de que la transmisión heterosexual del VIH de la mujer al hombre es importante en dichas zonas, a pesar de que algunos autores mantienen que dicha razón no confirma necesariamente que el VIH se transmita predominantemente por vía heterosexual (144). En estas áreas geográficas se ha registrado una importante prevalencia de anti-VIH en el suero de prostitutas y de varones heterosexuales promiscuos que refieren contactos frecuentes con aquellas (145-147), estimándose la frecuencia de dicho marcador serológico en relación directa con la promiscuidad sexual (146).

Aunque la importancia de esta vía de transmisión en los países desarrollados es inferior a la vía parenteral y a la homosexual, se ha registrado la presencia de anti-VIH en el suero de prostitutas europeas y americanas, tanto en adictas como en no adictas a drogas por vía parenteral (148-152). En los EE.UU., la prevalencia de anti-VIH en las distintas áreas del país, entre este colectivo de mujeres, corre paralela a la incidencia acumulada de casos de SIDA en mujeres, siendo el principal factor de riesgo para la infección por el VIH en las mismas la asociación de drogadicción

parenteral (152); hecho que también ocurre entre las prostitutas europeas (148).

La evidencia serológica de infección entre las prostitutas de los países desarrollados hace temer la diseminación de la enfermedad a la población general a través de los varones heterosexuales promiscuos que mantienen contactos sexuales frecuentes con ellas. De hecho, en los EE.UU. un 27% de los hombres diagnosticados de SIDA y que no pertenecían a un grupo clásico de riesgo, tenía antecedentes de contactos con prostitutas (153). No obstante, la magnitud real del riesgo de infección entre los varones heterosexuales promiscuos no está bien definida, ya que el largo periodo de incubación del virus con el consiguiente retraso a la hora de aparecer la sintomatología clínica puede dilatar en el tiempo el reconocimiento de la epidemia hasta que un porcentaje importante de los mismos se encuentre infectado (131). Es por ésto que, para determinar la magnitud real del problema de la transmisión heterosexual del VIH, es más valioso una información detallada sobre la seroprevalencia de anti-VIH en estas poblaciones en riesgo que los datos sobre unos mecanismos de transmisión que pudieron suceder varios años antes.

II.- Transmisión vertical.

En 1982, se observaban en los EE.UU. los primeros casos de SIDA en niños (154); desde entonces, y hasta Septiembre de 1986, se habían comunicado 345 casos, aproximadamente el 1.5% del total de pacientes con SIDA observados (155). En el 79% de ellos, la drogadicción parenteral de los padres constituye el origen de la

infección por el VIH. Actualmente, no obstante, en torno a la infección por el VIH en la infancia existen todavía numerosos interrogantes entre los que se encuentran los siguientes (156):

II.A) ¿Como se infectan los niños por el virus?:

La convivencia en el seno familiar y escolar donde hay personas infectadas no parece desempeñar ningún papel en la transmisión del VIH (157-159), aunque se haya comunicado algún caso anecdótico entre dos hermanos a través de una mordedura (160).

Tanto la lactancia materna como el canal del parto podrían constituir rutas de infección, dado que en la leche materna (161) y en las secreciones vaginales (162) se ha aislado el VIH. Sin embargo, en el momento actual, se carece de datos sólidos sobre la importancia de estas rutas de transmisión en la epidemiología del VIH en la infancia. La placenta constituye una vía muy eficaz de contagio y, probablemente, sea la más relevante en la transmisión materno-filial. La identificación del VIH en tejidos fetales (163), el reconocimiento de rasgos dismórficos en niños infectados (164) y el corto periodo de incubación de la enfermedad (165) son argumentos muy sólidos a favor de este punto de vista.

II.B) ¿Que proporción de recién nacidos de madres con anti-VIH sérico resultan infectados?:

Quizás constituye éste el aspecto más polémico de la transmisión materno-filial del VIH, al no disponerse de una prueba fiable y de uso rutinario que establezca el

diagnóstico precoz de infección en niños asintomáticos o con patología no indicadora de SIDA. Sólo algunas técnicas de laboratorio, como pueden ser el cultivo de virus en linfocitos de sangre periférica y las técnicas de hibridación con sonda de ADN-VIH en linfocitos estimulados (166) pueden sentar el diagnóstico de una forma fiable, aunque un resultado negativo no excluye la infección y por el momento dichas técnicas sólo están al alcance de escasos centros especializados.

Los estudios que se han ocupado de este problema presentan grandes diferencias de metodología que explican el que se haya comunicado tasas de infección que oscilan entre un 0 y un 92% (167-168). Dichos estudios pueden cuestionarse metodológicamente por:

1/ Incluir escaso número de probandos (167-170) y/o sesgo de muestreo al seleccionar madres que previamente habían dado a luz a un hijo con SIDA (169), lo que puede inducir a resultados escasamente representativos.

2/ Aplicar como criterio de infección activa la presencia sérica de anti-VIH de la clase IgM o la persistencia de anti-VIH de la clase IgG después del sexto mes de vida (170-171), cuando ambos métodos se han mostrado escasamente fiables (172-173). De hecho se han comunicado casos de niños que negativizaron el anti-VIH de la clase IgG después de 12 y 18 meses de vida (158).

Todo lo apuntado muestra que el riesgo de transmisión materno-filial del VIH no está aún cuantificado con exactitud. Quizás la tasa de infección que más se aproxime a la realidad sea la suministrada en un estudio multicéntrico cuyos resultados preliminares

apuntan a una cifra sobre el 22% (174).

II.C) ¿Que proporción de niños infectados desarrollan formas graves de enfermedad vinculada al VIH?:

No es posible responder satisfactoriamente a esta cuestión sin hacerlo previamente a la del riesgo de transmisión materno-filial. En algunos estudios se ha estimado que la proporción de niños que desarrollan SIDA o Complejo Relacionado con el mismo puede oscilar entre 12 y 64% (168, 171, 174).

III.- Transmisión mediante vía transfusional.

La transmisión del VIH a través de la sangre y de sus productos derivados es un hecho bien conocido (175). Así mismo, también se ha comunicado la aparición de SIDA postransfusional a través de la sangre donada por individuos seronegativos (176). Esto ha determinado la necesidad de crear en los Bancos de Sangre programas destinados a la detección y exclusión de donantes con potencial infectante. Dichos programas están basados en:

1/ La realización de pruebas serológicas de primera línea destinadas a la detección de aquellos individuos seropositivos para el VIH. Esta prueba es de carácter obligatorio en nuestro país (177).

2/ La autoexclusión de donantes con el objeto de impedir la donación de aquellos individuos seronegativos adscritos a algún grupo de riesgo y con capacidad para transmitir el virus. Para esta medida no ha sido establecida normativa oficial que regule su ejecución.

Estos programas elaborados para los Bancos de

Sangre hace que actualmente la posibilidad de transmisión transfusional sea anecdótica. No obstante, algunos estudios han mostrado que la autoexclusión de donantes en nuestro medio es parcialmente ineficaz, al observar que miembros de grupo de riesgo siguen donando sangre y son detectados mediante la prueba serológica de anti-VIH (178). Este hecho, conjuntamente con la existencia de individuos infectados seronegativos, hace que parezca ineludible la necesidad de adoptar una normativa concreta y definida que regule la autoexclusión y garantice una mayor eficacia.



SITUACION INTERNACIONAL DE LA INFECCION POR EL VIH

La infección por el VIH se ha convertido en una pandemia que afecta a más de 100 países diferentes del mundo, y por tanto en uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel internacional. El número exacto de personas infectadas por este virus no se puede calcular con exactitud, aunque se cree que más de cinco millones de personas se encuentran en la actualidad infectadas. Sin embargo, la utilización de los criterios diagnósticos de SIDA del CDC (59), los más empleados internacionalmente, permite conocer con mayor precisión el número de casos de esta enfermedad a nivel mundial y ofrece una perspectiva bastante fidedigna de la situación de la infección por el virus en las diferentes áreas del planeta. Así, a finales de 1987 se habían declarado a la OMS 63.998 casos de SIDA (179) que se repartían entre 126 países de todo el mundo.

I.- SIDA en los EE.UU.

Desde que se describieron los primeros casos de SIDA en este país en el año 1981 (51-53) hasta la actualidad, el incremento de los casos oficialmente reconocidos ha crecido de un modo alarmante. El número de casos declarados hasta finales de 1987 en el conjunto del país era de 43.533 (179), y se calcula que alcanzará la cifra de 270.000 en 1991, de los cuales 140.000 habrán fallecido y 70.000 corresponderán a casos nuevos declarados ese año (180).

El grupo clásico de riesgo mayoritariamente afectado en los EE.UU. es el de los varones

homo/bisexuales. Es de reseñar que actualmente el número de casos de SIDA atribuidos a transmisión heterosexual en este país alcanza ya el 4%. Respecto a la distribución por edades y grupos étnicos, el 90% de los casos se dan en individuos de edades comprendidas entre los 20 y los 49 años. El 60% corresponde a individuos de raza blanca no hispanos, el 25% a personas de raza negra y el 14% a hispanos. El 93% de los adultos afectados de SIDA son varones y el 7% mujeres (181). En lo referente a la distribución geográfica dentro de los EE.UU., el 78% de los casos se han producido en los estados de Nueva York y California, ya que en grandes ciudades de los mismos como New York City y San Francisco, se encuentran gran número de personas pertenecientes a colectivos clásicos de riesgo como ADVP y homosexuales.

La información en los EE.UU. sobre la extensión de la infección por el VIH entre las personas que son exclusivamente heterosexuales, sin otros factores de riesgo para el VIH asociados, se obtiene a partir de dos fuentes principalmente: 1/ Valoración de los factores de riesgo en los donantes voluntarios de sangre y en las personas que ingresan en el servicio militar que son detectadas como anti-VIH positivas, y 2/ estudios sobre la presencia de anti-VIH en heterosexuales atendidos en clínicas de enfermedades de transmisión sexual (ETS). Estos datos han permitido detectar factores de riesgo clásico en el 85% de los donantes de sangre y de las personas en edad militar que inicialmente han resultado seropositivas. En base a todos estos estudios se ha estimado que la prevalencia de anti-VIH en las personas de este país que son exclusivamente heterosexuales y que se encuentran en edad militar es inferior al 0.02%, y

menor del 0.01% entre los donantes voluntarios de sangre. Por su parte, los estudios realizados en clínicas de ETS muestran una prevalencia de anti-VIH entre los heterosexuales atendidos en ellas que oscila entre el 0 y el 1.20% (182).

II.- SIDA en Europa.

Hasta finales de Marzo de 1987 (183) se habían declarado en Europa 5.677 casos de SIDA que correspondían a los de 27 países diferentes. La mayoría de los casos se presentan entre la segunda y la cuarta década de la vida, correspondiendo tan sólo el 3% a casos de SIDA pediátrico. En lo referente a la distribución por sexos, el 91.5% correspondía a hombres y el 8.5% a mujeres. Desde el punto de vista de los factores/grupos de riesgo, los homosexuales representan del 60 al 95% del total de los casos de SIDA en once países (República Federal de Alemania, Austria, Dinamarca, Finlandia, Francia, Noruega, Holanda, Portugal, Gran Bretaña, Suecia y Suiza); mientras que representan menos del 30% en Italia y España, donde por el contrario el número de casos de SIDA en ADVP se eleva al 51 y 46%, respectivamente. Por otra parte, se estima que el número de personas que pueden estar infectadas por el VIH en Europa oscila ya entre medio y un millón.

III.- SIDA en el "resto del mundo".

En ciertas áreas geográficas, especialmente Haití y Africa, el SIDA presenta unas características epidemiológicas diferentes a las observadas en los EE.UU. y en Europa.

En los países africanos del área subsahariana, fundamentalmente, se registran muchos casos de SIDA en personas no pertenecientes a los clásicos colectivos de riesgo descritos en las zonas desarrolladas. Sólo el 8% de los casos africanos se dan en dichos colectivos de riesgo. Por otra parte, la proporción varón/mujer en los casos de SIDA africanos es cercana a la unidad, lo que ha sugerido, conjuntamente con otros hallazgos epidemiológicos (la elevada tasa de prostitutas y de mujeres de pacientes con SIDA infectadas), que la transmisión heterosexual puede desempeñar un papel significativo en la propagación del VIH en esta zona del mundo. Además, en algunas regiones de Africa como la Occidental, parece que la infección por el VIH tipo 2 podría ser muy frecuente; lo cual es un dato más que apunta hacia la particular situación de esta infección en dicho continente. Otro problema de la infección por el VIH en este continente es la transmisión vinculada a transfusiones de sangre contaminada, ya que en las áreas donde el paludismo es endémico se ha registrado ultimamente una asociación entre las transfusiones sanguíneas por anemia secundaria a esta enfermedad y la presencia de anti-VIH en los receptores (184).

El número real de casos de SIDA en el continente africano, al igual que el de personas infectadas, no se conoce con exactitud. Sin embargo, se ha estimado que la incidencia de la enfermedad podría situarse alrededor de 10.000 casos nuevos por año (185) y que la prevalencia de la infección en grupos representativos de la población general (adultos sanos, donantes de sangre y mujeres embarazadas) de ciertas zonas, como Africa Central y

Oriental, se encuentra entre un 10-15% (186).

En Iberoamérica, el panorama epidemiológico de la infección por el VIH está dominado por el modelo norteamericano y europeo, excepción hecha de Haití. En este país, la relación de casos entre hombres y mujeres es de 3:1 (187).

En Asia son relativamente pocos los casos notificados de SIDA y la mayor parte de ellos se relacionan con exposición a hemoderivados o contactos con homosexuales. En Oceanía parece que el modelo epidemiológico de la infección por el VIH es superponible al de los países occidentales desarrollados.

SITUACION EN ESPAÑA DE LA INFECCION POR EL VIH

Tras la aparición de los primeros casos de SIDA en España en 1981 y 1982 (188,116) y la consiguiente preocupación por parte de los clínicos (189), el número de personas afectadas ha ido aumentando hasta alcanzar los varios centenares de casos reconocidos oficialmente en el año 1987 (101). De los 789 casos de SIDA comunicados por nuestras autoridades a la OMS hasta Diciembre de 1987, 680 correspondían a varones y 109 a mujeres, siendo la relación varón/mujer de 6:1. El grupo de edad con mayor porcentaje de afectados es el correspondiente a los 20-29 años (49.70%). Con respecto a la incidencia de SIDA por grupos de riesgo, el más afectado es el de los ADVP (51.58%) a diferencia de los EE.UU. y del resto de los países europeos, excepción hecha de Italia, donde es el de los homosexuales masculinos.

Es de reseñar que en 43 casos (5.44%) no ha sido posible recoger factor de riesgo conocido para la infección por el VIH. No obstante, siempre es necesario tener presente en estos casos la posibilidad de que los enfermos no revelen toda la información sobre factores de riesgo al realizarles la anamnesis. Por otra parte, sólo se han registrado cuatro casos (1.14%) entre parejas sexuales de personas en riesgo, sin que se les pueda atribuir otros posibles factores.

La situación en nuestro país es equiparable a la registrada en los EE.UU. en los primeros años de la enfermedad, es decir cumple las características iniciales de la onda epidémica, por lo que no es aventurado prever

que progresivamente vayamos asistiendo a un mayor número de casos de SIDA. En lo que respecta a nuestro medio concreto, el área de Sevilla, el primer caso de SIDA fue descrito en 1982 en un hemofílico. A partir de entonces el número de casos ha ido en aumento, aunque nuestro área es una zona de baja incidencia de SIDA, y se ha ido propagando a otros colectivos de riesgo. En la actualidad, el número anual de casos de SIDA por grupo de riesgo muestra un mayor número entre los ADVP, con un estancamiento entre los hemofílicos y una progresiva aparición entre los homosexuales y los recién nacidos de madres anti-VIH positivas (TABLA 4).

Los diversos estudios epidemiológicos realizados en nuestro país han mostrado que la presencia de la infección por el VIH entre los diversos colectivos de riesgo es bastante variable. Así, mientras los hemofílicos presentan una exposición muy elevada (80%) (122) hasta 1985 (año en que se introduce en nuestro país la reposición con factores calentados y se estabiliza dicha cifra), los homosexuales mantienen unas tasas de prevalencia realmente moderadas (12%) (97). Por su parte, la infección por el VIH entre el colectivo de ADVP de nuestro área se ha extendido velozmente hasta sobrepasar con creces el 50% de drogadictos infectados. Es alarmante que en algunas zonas de España como Valencia se estén registrando cifras de exposición al VIH entre los ADVP cercanas al 100% (190). Estas cifras se relacionan perfectamente con la aparición de los casos de SIDA a lo largo de estos años, y la masiva exposición al VIH entre los ADVP (hombres y mujeres) está conllevando la presencia de los primeros casos de SIDA pediátrico.

Con lo que respecta a la infección por el VIH tipo 2, hasta el presente no se ha detectado en nuestro país ningún caso de SIDA ocasionado por el mismo, estando igualmente poco estudiada su presencia entre los diversos colectivos de riesgo.

TABLA 4

SIDA. NUMERO DE CASOS POR AÑO Y POR GRUPOS DE
RIESGO EN EL AREA DE SEVILLA*

<u>AÑO</u>	<u>HEMOF</u>	<u>ADVP</u>	<u>HOMOSEX</u>	<u>R.NAC.**</u>
1982	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1983	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1984	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1985	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0 (0%)	0 (0%)
1986	2 (18.2%)	7 (63.6%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)
1987	2 (18.2%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)
1988***	0 (0%)	6 (85.7%)	1 (14,3%)	0 (0%)
Total	12	21	4	2

*: Datos correspondientes al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "Virgen del Rocío".

** : Recien nacidos hijos de madres anti-VIH positivas.

***: Hasta Junio inclusive.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La transmisión heterosexual del VIH, tanto de varón a hembra como de hembra a varón, se encuentra en la actualidad suficientemente probada. Este tipo de transmisión desempeña un papel preponderante en ciertas áreas geográficas del Mundo como es Africa Central, siendo actualmente de menor importancia que las otras vías de propagación en los países Occidentales, aunque en algunos de ellos como los EE.UU. está aumentando rápidamente el número de casos de SIDA atribuidos a dicha vía de transmisión. Si la diseminación por vía heterosexual del VIH adquiere relevancia epidemiológica en los países como el nuestro, donde hasta la fecha no es predominante, la extensión de la infección a la población general (entendiendo ésta como aquella sin factores de riesgo clásico) será un hecho. Dicha relevancia podría llegar a ser realidad en base a una serie de factores que la pueden favorecer a priori, como son la prostitución femenina existente, la promiscuidad sexual de algunos sectores sociales y el elevado número de ADVP anti-VIH positivos y que generalmente son de conducta heterosexual.

Una forma de abordar la situación actual del problema es la realización de estudios seroepidemiológicos de las poblaciones potencialmente implicadas en la transmisión heterosexual del virus. A pesar del inconveniente inherente a todo estudio de este tipo, como es un posible sesgo en la elección de probandos, es la manera más fiable de acercarse a la realidad del momento, ya que el registro de casos de SIDA sólo nos indica groseramente la existencia de infección ocurrida por lo general varios años antes. Por otra parte, este tipo de estudio permite obtener unos resultados que son de gran importancia de cara a la

vigilancia epidemiológica y a la adopción de medidas preventivas tendentes a frenar la propagación heterosexual del VIH.

El OBJETIVO del presente estudio ha sido, pues, obtener una aproximación a la importancia de la transmisión heterosexual del VIH en nuestra área, mediante la valoración seroepidemiológica de probandos pertenecientes a tres poblaciones:

- 1.- Parejas sexuales estables de personas pertenecientes a grupos de riesgo.
- 2.- Prostitutas.
- 3.- Varones heterosexuales promíscuos.

MATERIAL Y METODOS

POBLACIONES ESTUDIADAS

El presente estudio, diseñado para valorar de un modo transversal la situación de la transmisión heterosexual del VIH en nuestro medio, incluye tanto una población de parejas con relaciones estables como dos poblaciones de diferente sexo con relaciones heterosexuales frecuentes con parejas ocasionales.

I.- Parejas estables de individuos incluidos en grupos de riesgo.

Entre Mayo de 1986 y Julio de 1987 atendimos en las Consultas Externas de Medicina Interna del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla a 75 personas, pertenecientes a grupos clásicos de riesgo para la infección por el VIH, que tenían pareja heterosexual estable. A todos ellos se les propuso participar en el presente estudio, aceptando un total de 59 parejas (78.66%).

La distribución de los casos índices (entendiendo como tales a aquellos que presentaban el factor de riesgo conocido para la infección por el VIH) fue:

- 52 Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).
- 2 Bisexuales.
- 5 Hemofílicos.

Todos los casos índices correspondieron a personas de sexo masculino y fueron incluidos en el presente estudio con independencia de su situación serológica frente al VIH. Tanto ellos como sus parejas sexuales



fueron valorados clínicamente, y de modo adicional se les practicó una encuesta encaminada a conocer las características y la antigüedad del factor de riesgo en los primeros y los diversos factores que podrían intervenir en la transmisión del VIH en las segundas, con particular referencia al tipo de relaciones sexuales con el caso índice o con otros posibles individuos en riesgo. A todos se les extrajo una muestra de sangre para las determinaciones serológicas.

II.- Prostitutas.

Entre Junio de 1985 y Mayo de 1986 contactamos con 160 prostitutas del área de Sevilla, de las que 134 (83.75%) aceptaron voluntariamente responder a una encuesta epidemiológica en sus propios lugares de trabajo y en las que se recogía:

- Edad.
- Años de prostitución.
- Antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral.
- Número medio de compañeros sexuales al mes.
- Contactos con varones norteamericanos.
- Práctica de coitos génito-anales.
- Antecedentes de transfusiones sanguíneas.

Posteriormente, se les extrajo una muestra de sangre para las determinaciones serológicas. No se realizó valoración clínica. Todas ellas habían sido informadas previamente del objetivo del estudio.

Según el tipo de local en donde desarrollaban su

trabajo y la adicción o no a drogas por vía parenteral se clasificaron de la siguiente forma:

- Grupo I: Constituido por 75 mujeres no drogadictas que trabajaban como "chicas de alterne en clubs nocturnos".

- Grupo II: Integrado por 40 prostitutas no drogadictas que trabajaban en burdeles.

- Grupo III: Formado por 19 prostitutas drogadictas parenterales activas, con independencia del lugar donde ejerciesen la prostitución.

III.- Varones heterosexuales promíscuos.

En este grupo se incluyó a 57 varones exclusivamente heterosexuales que fueron atendidos por diferentes motivos en el Dispensario de Dermatología e Higiene Social n- 2 de la Delegación Provincial de Sevilla de la Consejería de Salud, entre los meses de Mayo de 1986 y Febrero de 1987.

A todos ellos se les practicó una encuesta, tras aceptar ser incluidos en el estudio una vez explicados el objetivo del mismo, en la que se recogía:

- Número de contactos con prostitutas al año.
- Tiempo de relaciones con prostitutas.
- Relación conocida con prostitutas drogadictas.
- Antecedentes de transfusiones de sangre.
- Antecedentes de drogadicción parenteral.
- Antecedentes de homosexualidad.

Los criterios de inclusión comprendieron la

ausencia de respuesta afirmativa a cualquiera de las tres últimas cuestiones de la encuesta, y el haber mantenido al menos seis contactos con diferentes prostitutas en el último año. Igualmente, se dispuso de una muestra de sangre de todos ellos para las determinaciones serológicas. No se practicó valoración clínica relacionada con la infección por el VIH.

DETERMINACIONES SEROLOGICAS

Todas las muestras sanguíneas obtenidas del total de probandos estudiados fueron sometidas a centrifugación, y el suero obtenido de cada una de ellas se conservó bajo congelación a -20-C. Las determinaciones practicadas se realizaron en los laboratorios del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla, empleando material comercial. La interpretación de los resultados proporcionados se realizó con arreglo a las instrucciones suministradas por la firma fabricante. Se practicaron las siguientes determinaciones:

I.- Determinación de anti-VIH mediante prueba de primera línea.

Todos los probandos de las tres poblaciones estudiadas fueron sometidos a determinación de anti-VIH global mediante un enzimoimmunoanálisis (EIA) recombinante (Abbott Laboratories. Diagnostics Division) que utiliza un sistema de detección en el cual las esferas son recubiertas de antígenos ENV y CORE del VIH-1, derivados de ADN recombinante.

Las esferas recubiertas se incubaron con un diluyente de muestras y con cada uno de los sueros analizados, así como con los controles apropiados. Los anticuerpos globales contra los antígenos ENV y CORE del VIH-1, si están presentes en el suero, se unen a éstos. Después de la aspiración del material no unido y del lavado de la esfera, se incuba el complejo antígeno-anticuerpo de la esfera con anticuerpo anti-IgG humana de cabra, conjugado a peroxidasa de rábano picante

(anti-IgG humana: HRPO). El conjugado enzimático no unido se aspira y las esferas se lavan. A continuación se agrega una solución de o-fenilendiamina (OPD) que contiene peróxido de hidrógeno a las esferas. La reacción de la solución de sustrato OPD con la HRPO produce un color amarillo-anaranjado, cuya intensidad es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos anti-VIH presentes en la muestra sérica. La reacción enzimática se suspende agregando ácido sulfúrico 1N, y la intensidad del color formado se mide usando un espectrofotómetro colocado a 492 nm.

II.- Confirmación de los sueros anti-VIH global positivo.

Todas las muestras seropositivas para anti-VIH por técnica de primera línea fueron sometidas a confirmación posterior mediante determinación de anticuerpos específicos. La prueba empleada inicialmente fué un EIA competitivo para anti-ENV y anti-CORE, aunque a algunas muestras de la población de parejas sexuales estables se les aplicó también una técnica de Western-Blot.

II.A) ENVACOR VIH-1 EIA (Abbott Laboratories. Diagnostics Division): Se trata de un método de EIA competitivo que utiliza dos sistemas separados de detección para evaluar las muestras que han sido encontradas reactivas para los anticuerpos globales frente al VIH-1.

En un sistema, las esferas recubiertas de antígeno del VIH-1 derivado del ADN recombinante (ENV) se incuban con las muestras seropositivas, sus controles

respectivos, y con anticuerpo humano contra el VIH-1 conjugado con peroxidasa de rábano picante (anti-VIH-1 humano:HRPO). El anticuerpo contra el antígeno ENV presente en la muestra compete con el anti-VIH-1 humano:HRPO por los puntos de unión para anticuerpos anti-ENV situados en la superficie de la esfera. Igual desarrollo metodológico se sigue con el segundo sistema, que emplea esferas recubiertas de antígeno del CORE viral.

Los materiales no unidos en cada sistema se eliminan mediante lavado de las esferas. Estas se incuban luego con solución de o-fenilendiamina (OPD) que contiene peróxido de hidrógeno. La reacción entre la solución de sustrato OPD y la HRPO produce un color amarillento-anaranjado, cuya intensidad es inversamente proporcional a la cantidad de anticuerpo anti-VIH-1 presente en la muestra analizada. La reacción enzimática se suspende agregando ácido sulfúrico 1N y se mide la intensidad del color desarrollado usando un espectrofotómetro ajustado a 492 nm.

II.B) LAV-BLOT-1 (Diagnostics Pasteur): El método se apoya sobre el principio de EIA indirecto sobre papel de nitrocelulosa sensibilizada con proteínas virales (técnica de inmuno-impresión). Las proteínas del virus inactivado son separadas por electroforesis en agar de poliacrilamida en medio disociado y, luego, reduciendo se transfieren a membrana de nitrocelulosa.

La aplicación de la prueba comprende las siguientes reacciones:

- Franjas estrechas de nitrocelulosa

pre-recortadas están saturadas con leche sin crema para evitar la absorción no específicas.

- Cada muestra que se confirma se pone a incubar con una columna de nitrocelulosa. Cuando los anticuerpos anti-VIH-1 están presentes se unen a los antígenos víricos fijados en la columna.

- Después de limpiar, se añade un anticuerpo anti-IgG humana marcado con peroxidasa y se pone a incubar. Se fija a los anticuerpos anti-VIH-1 retenidos en el soporte sólido.

- La actividad de los complejos ligados a la nitrocelulosa se revela con un cromógeno después de limpiar mediante un tampón sustrato.

- La aparición de las franjas específicas coloreadas permite confirmar la presencia de anti-VIH-1 en el suero.

III.- Determinación de antígeno del VIH.

Fue posible analizar la presencia del antígeno del VIH (Ag-VIH) en el suero de 53 de las parejas heterosexuales estables con el objeto de valorar si su presencia pudiera ser especialmente indicativa de infecto-contagiosidad. La determinación del Ag-VIH se realizó mediante EIA comercial (Abbott Laboratories. Diagnostics Division) de fase sólida del tipo "sandwich" y las muestras séricas inicialmente reactivas se confirmaron mediante técnica de neutralización.

Basicamente los principios biológicos del procedimiento consisten en:

- Las esferas de poliestireno recubiertas de

anticuerpo humano anti-VIH-1 se incuban con el suero problema. El Ag-VIH presente en el suero se une a la esfera. Después de la incubación, el material no unido se aspira y las esferas se lavan.

- Anticuerpo anti-VIH-1 de conejo se incuba luego con la esfera y se une al Ag-VIH. El material no unido se aspira y las esferas se lavan.

- Anticuerpo de cabra contra la IgG de conejo, conjugado con peroxidasa de rábano picante, se incuba con la esfera y se una al anticuerpo de conejo. El material no unido se aspira y las esferas se lavan.

- Se agrega luego a la esfera una solución de o-fenilendiamina que contiene peróxido de hidrógeno. Después de la incubación se desarrolla un color amarillento-anaranjado, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de Ag-VIH unido a la esfera. La reacción enzimática se suspende mediante la adición de ácido sulfúrico 1N y se mide la intensidad del color usando un espectrofotómetro a 492 nm.

RESULTADOS

La prevalencia global de anti-VIH en las tres poblaciones estudiadas queda recogida en la TABLA 5.

Las características epidemiológicas y la situación serológica frente al VIH de cada una de las poblaciones estudiadas se expone a continuación.

PAREJAS SEXUALES ESTABLES DE INDIVIDUOS INCLUIDOS
EN GRUPOS DE RIESGO

I.- Caracterización epidemiológica.

La edad media de las 59 parejas estudiadas fue de 25 ± 7.79 años (intervalo, 16-55 años). Ninguna de ellas reconocía otro factor de riesgo para la infección por el VIH que su relación sexual con el caso índice, negando todas igualmente cualquier contacto con otros sujetos con SIDA o en riesgo para el mismo. El tiempo medio de relaciones sexuales con el caso índice desde que éste adquirió el factor de riesgo era de 41.32 ± 44.40 meses (intervalo, 6-252 meses). El tipo de relaciones practicadas queda recogido en la TABLA 6. Sólo una del total de las parejas estudiadas empleaban habitualmente preservativo (1.69%).

Clinicamente, seis casos índices (10.17%) habían sido diagnosticados de SIDA previamente al inicio del estudio, 34 (57.62%) se encontraban afectados de linfadenopatías generalizadas y 19 (32.21%) se encontraban asintomáticos. Con respecto a las parejas sexuales sólo la esposa de un hemofílico desarrolló SIDA (1.69%), mientras que la presencia de linfadenopatías generalizadas sólo se constató en tres de ellas (5.08%),

permaneciendo las 55 restantes (93.22%) asintomáticas. La relación de la situación clínica con el grupo de riesgo de los casos índices queda recogida en la TABLA 7.

II.- Situación serológica frente al VIH.

En relación con los 59 casos índices, 35 (59.32%) fueron positivos para anti-VIH y 24 (40.68%) negativos. Estos últimos correspondían a los 19 clínicamente asintomáticos y a cinco con linfadenopatías generalizadas. En lo que respecta al total de parejas sexuales, sólo siete de ellas (11.86%) resultaron ser seropositivas. Los casos índices de estas siete parejas correspondían a:

- Tres ADVP seropositivos.
- Dos hemofílicos seropositivos.
- Dos ADVP seronegativos.

Las muestras séricas de estos dos últimos casos, conjuntamente con las de sus parejas sexuales, fueron sometidas a Western Blot (LAV-BLOT-I. Diagnostics Pasteur) adicionalmente al EIA competitivo (ENVACOR VIH-1 EIA. Abbott Laboratories. Diagnostics Division), confirmándose en los dos primeros la seronegatividad frente al VIH, y la seropositividad en sus parejas sexuales respectivas.

La situación clínica de las siete mujeres seropositivas y de sus respectivos casos índices queda recogida en la TABLA 8. La proporción de parejas anti-VIH positivas que reconocían práctica génito-anales (1/7=14.28%) fue similar a la evidenciada por aquellas

otras anti-VIH negativas (11/52=21.15%).

La presencia del Ag-VIH se pudo determinar en 53 casos índices y en 52 de sus parejas sexuales, respectivamente. Los casos índices correspondían al total de los 35 anti-VIH positivos y a 18 de los 24 anti-VIH negativos, incluyéndose entre estos últimos los dos varones ADVP seronegativos cuyas parejas sexuales mostraron evidencia serológica de infección por el VIH. De las parejas sexuales de todos ellos, la única a la que no se le pudo realizar la determinación de Ag-VIH, por falta de suero, fue a la esposa de un hemofílico seropositivo.

Se detectó la presencia de Ag-VIH en seis de los 35 sujetos anti-VIH positivo (17.14%) (dos ADVP y cuatro hemofílicos), evidenciándose datos serológicos de infección por el virus (presencia de anticuerpos) en sólo dos de las parejas de estos individuos. El Ag-VIH fue negativo en los restantes casos índices y en el total de las 52 parejas sexuales estudiadas (FIGURA 1).

TABLA 5

PREVALENCIA GLOBAL DE ANTI-VIH EN LAS TRES
POBLACIONES ESTUDIADAS

	<u>Probandos</u> <u>analizados</u>	<u>Probandos</u> <u>seropositivos</u>	<u>%</u>
Parejas sexuales estables	59	7	11.86
Prostitutas:			
a) No drogadictas	115	1	0.86
b) Drogadictas	19	8	42.10
Varones heterosexuales promiscuos	57	0	0

TABLA 6

TIPO DE RELACIONES SEXUALES EN LAS 59 PAREJAS ESTABLES ESTUDIADAS

<u>RELACION SEXUAL</u>	<u>N</u>	<u>%</u>
Génito-genital	59	100
Oro-genital	41	69.49
Génito-anal	12	20.33



TABLA 7

SITUACION CLINICA DE LAS 59 PAREJAS ESTABLES
ESTUDIADAS

<u>Grupo de riesgo</u>	SITUACION CLINICA					
	<u>Asintomático</u>		<u>SLA*</u>		<u>SIDA</u>	
	<u>CI**</u>	<u>PS***</u>	<u>CI</u>	<u>PS</u>	<u>CI</u>	<u>PS</u>
Hemofílicos	0	4	1	0	4	1
Bisexuales	1	2	1	0	0	0
ADVP	<u>18</u>	<u>49</u>	<u>32</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
Total..	19	55	34	3	6	1

*SLA: Síndrome linfadenopático, que se definió como adenopatías en dos o más territorios ganglionares extrainguinales independientemente de su duración.

CI: Caso índice. *PS: Pareja sexual.

TABLA 8

SITUACION CLINICO-SEROLOGICA DE LAS SIETE PAREJAS
SEXUALES SEROPOSITIVAS Y DE SUS RESPECTIVOS CASOS INDICES

<u>CASO INDICE</u>	<u>PAREJA SEXUAL</u>
1/ Hemofílico. SIDA	SIDA
Anti-VIH (+)	Anti-VIH (+)
Ag-VIH (+)	Ag-VIH (ND)*
2/ Hemofílico. SLA**	Asintomática
Anti-VIH (+)	Anti-VIH (+)
Ag-VIH (-)	Ag-VIH (-)
3/ ADVP. SIDA	SLA
Anti-VIH (+)	Anti-VIH (+)
Ag-VIH (+)	Ag-VIH (-)
4/ ADVP. Asintomático	Asintomática
Anti-VIH (+)	Anti-VIH (+)
Ag-VIH (-)	Ag-VIH (-)
5/ ADVP. SLA	SLA
Anti-VIH (+)	Anti-VIH (+)
Ag-VIH (-)	Ag-VIH (-)
6/ ADVP. Asintomático	Asintomática
Anti-VIH (-)	Anti-VIH (+)
Ag-VIH (-)	Ag-VIH (-)
7/ ADVP. SLA	SLA
Anti-VIH (-)	Anti-VIH (+)
Ag-VIH (-)	Ag-VIH (-)

*ND: No determinado.

**SLA: Síndrome linfadenopático.

FIGURA 1
TRANSMISION HETEROSEXUAL DEL VIH (HOMBRE-MUJER) EN PAREJAS ESTABLES EN FUNCION
DEL ESTADO ANTIGENEMICO DEL CASO INDICE

<u>CASOS INDICES</u>	<u>PAREJAS INFECTADAS</u>	
	<u>n</u>	<u>%</u>
35 anti-VIH (+)	6 Ag-VIH (+)	2 33.33
	29 Ag-VIH (-)	3 10.33
18 anti-VIH (-)	0 Ag-VIH (+)	0 0
	18 Ag-VIH (-)	2 11.11

PROSTITUTAS

I.- Caracterización epidemiológica.

La edad media de las prostitutas no adictas (Grupos I y II) fue similar (26.82 ± 5.63 y 26.80 ± 5.61 años, respectivamente), mientras que las drogadictas (Grupo III) resultaron ser más jóvenes (19.17 ± 3.25 años). Igualmente, éstas llevaban menos tiempo ejerciendo la prostitución que el resto. La promiscuidad, expresada en número aproximado de contactos sexuales diferentes al mes, era notablemente mayor en los Grupos II y III que en las "chicas del alterne" (Grupo I) (250 ± 273 y 270 ± 299 contactos/mes, respectivamente, frente a 12.75 ± 15.9). La proporción de prostitutas que referían haber practicado coito-génito anal fue similar en los tres grupos. La proporción de prostitutas que reconocían haber mantenido contactos con varones estadounidenses (zona de alta prevalencia de infección) era notablemente mayor en las prostitutas más promíscuas (Grupos II y III), que en las menos promíscuas (Grupo I). Todas las características epidemiológicas de esta población queda recogida en la TABLA 9.

II.- Situación serológica frente al VIH.

Un total de nueve de las 134 prostitutas estudiadas (6.71%) resultaron ser positivas para anti-VIH. Ocho de ellas pertenecían al grupo de prostitutas drogadictas, lo que supone una prevalencia en este grupo del 42.10% (TABLA 10). El suero positivo restante correspondió a una prostituta no drogadicta del Grupo II que epidemiológicamente se caracterizó por no

haber recibido ninguna transfusión sanguínea y por haber tenido contactos sexuales con varones procedentes de una zona de alta prevalencia de SIDA como es los EE.UU., y que ocasionalmente practicaba el coito génito-anal. Por tanto, la prevalencia de anti-VIH entre el total de prostitutas no drogadictas estudiadas fue del 0.86% (1/115).

TABLA 9
CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA DE LOS GRUPOS DE PROSTITUTAS

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
EDAD $\bar{x} \pm DS$ (intervalo)	26.82 \pm 5.63 (18-42)	26.80 \pm 5.61 (18-46)	19.17 \pm 3.25 (18-34)
AÑOS DE PROSTITUCION $\bar{x} \pm DS$ (intervalo)	4.04 \pm 4.10 (0.1-17)	5.55 \pm 5.61 (0.1-20)	2.95 \pm 3.01 (0.25-6)
NUMERO APROXIMADO DE CONTACTOS SE- XUALES DIFERENTES AL MES $\bar{x} \pm DS$ (intervalo)	12.75 \pm 15.9 (5-55)	250 \pm 273 (150-510)	270 \pm 299 (15-750)
CONTACTOS CON VARONES DE EE.UU.:			
- SI	15/75 (20)	21/40 (52.50)	12/19 (63.15)
- NO	55/75 (73.33)	5/40 (12.50)	6/19 (31.57)
- NO RECUERDA n/total (%)	5/75 (6.66)	14/40 (35)	1/19 (5.26)
RELACIONES GENITO-ANALES n/total (%)	17/75 (22.66)	8/40 (20)	7/19 (36.84)
TRANSFUSIONES PREVIAS n/total (%)	14/75 (18.66)	5/40 (12.50)	0/19 (0)

TABLA 10

PREVALENCIA DE ANTI-VIH EN LOS DIFERENTES GRUPOS
DE PROSTITUTAS

	<u>Anti-VIH positivo</u>	
	<u>n*</u>	<u>%</u>
Prostitutas no drogadictas (Grupos I y II)	1/115	0.86
Prostitutas drogadictas (Grupo III)	8/ 19	42.10

*n: Número de sueros positivos/número de sueros analizados.

VARONES HETEROSEXUALES PROMISCUOS

I.- Caracterización epidemiológica.

La edad media de los 57 varones heterosexuales promiscuos estudiados fue de 30 ± 9.92 años (intervalo, 18-61 años) y referían mantener contactos con prostitutas desde hace 13 ± 8.56 años (intervalo, 3-40 años). El promedio aproximado de relaciones con diferentes prostitutas en el último año fue de 14 ± 12.84 años (intervalo, 8-100 contactos). La mayoría de ellos (66.66% -38 de 57-) mantenían contactos con prostitutas tanto de burdeles como de "clubs de ambiente", mientras que el 26.31% (15 de 57) referían mantenerlos exclusivamente con las que trabajaban en "clubs de ambiente", y sólo el 7.01% (4 de 57) con las de los burdeles. Todos afirmaron desconocer si habían tenido en alguna ocasión contactos con prostitutas drogadictas.

El número medio de episodios previos de enfermedades de transmisión sexual (ETS) entre los varones heterosexuales fue de 4.43 ± 3.85 (intervalo, 1-15 episodios previos). El motivo más frecuente de la consulta fue la uretritis no gonocócica, que se diagnosticó en el 38.59% de los casos (22 de 57). El diagnóstico de gonorrea y sífilis se realizó en el 12.28% y 7.01%, respectivamente, de los casos. En cinco casos (8.77%) no se diagnosticó ninguna ETS (TABLA 11).

II.- Situación serológica frente al VIH.

Todas las muestras séricas obtenidas en esta población fueron negativas para anti-VIH, no

registrándose por tanto evidencia serológica de infección por el VIH entre esta población estudiada.

TABLA 11

MOTIVO DE CONSULTA DE LOS VARONES HETEROSEXUALES
PROMISCUOS ESTUDIADOS EN LA CLINICA DE ETS

	<u>n</u>	<u>%</u>
- Uretritis no gonocócica	22	38.59
- Candidiasis genital	11	19.29
- Uretritis gonocócica	7	12.28
- Sífilis	4	7.01
- Condilomas acuminados	3	5.26
- Herpes genital	2	3.50
- Induratio penis plástica	1	1.75
- Pediculosis pubis	1	1.75
- Tricomoniasis	1	1.75
- No ETS	<u>5*</u>	8.77
Total	57	

*: El diagnóstico de estos pacientes fue negativo para ETS.



DISCUSSION

Nuestros resultados ponen de manifiesto la existencia de transmisión heterosexual del VIH en nuestro medio. Dicha transmisión ha alcanzado una notable frecuencia (11.8%) entre las mujeres que mantienen relaciones estables con varones incluidos en los clásicos colectivos de riesgo, y es todavía muy escasa entre aquellas poblaciones que mantienen contactos heterosexuales frecuentes con parejas ocasionales. Por otra parte, el hallazgo de dos mujeres anti-VIH positivas sin otro factor de riesgo aparente que su relación heterosexual estable con dos varones ADVP anti-VIH negativos hace temer la posible existencia de portadores ocultos con capacidad infectante en nuestra serie.

El riesgo de transmisión heterosexual a parejas estables de varones en riesgo en nuestra serie (11.8%) es similar al registrado por TOR et al en otra zona de España y algo superior al observado por ZULAICA et al (191-192). Sin embargo, si comparamos nuestra frecuencia con la registrada en áreas de alta prevalencia de la infección por el VIH, como es California (EE.UU), observamos que la misma es bastante menor que la registrada por PADIAN et al (193), que han encontrado un 23% de parejas sexuales con evidencia de infección. Además, estos autores han sido los primeros en encontrar una asociación entre la práctica de coito génito-anal y la infección por el VIH en la relación heterosexual. Casi con toda seguridad, este hecho se debe en gran parte a un sesgo en la muestra seleccionada, que incluía un gran número de casos índices bisexuales, los cuáles suelen ser más proclives a la práctica de relación génito-anal que los individuos de los otros grupos de riesgo. No obstante, en nuestra opinión, para la diseminación del

VIH mediante relación heterosexual no es necesario la práctica de coito génito-anal, tal como ya apunta nuestro estudio donde la proporción de parejas sexuales seropositivas que lo practicaba era algo menor que la de parejas sexuales seronegativas (14.28% y 21.15%, respectivamente). Al igual que nosotros, PETERMAN et al (194) en un estudio sobre la transmisión heterosexual del VIH a partir de casos índices infectados por vía transfusional no registran diferencias en las diferentes modalidades de relaciones sexuales entre las esposas seropositivas y seronegativas de los varones estudiados.

No se sabe hasta la fecha si el riesgo de infección por el VIH es el mismo si la puerta de entrada del virus es la vagina o el recto. El acceso del retrovirus a la sangre ocurre facilmente cuando la piel o las membranas de las mucosas no est n intactas, lo cual es más factible durante la relación génito-anal. Sin embargo, si el VIH puede atravesar membranas mucosas intactas, el riesgo de transmisión por vía vaginal o rectal debería ser semejante. En contra de esta posibilidad se encuentra el hallazgo experimental de anticuerpos específicos frente a las proteínas del virus en el moco cervical de mujeres en riesgo para la infección por el VIH (195), ya que si los mismos fuesen neutralizantes podrían dificultar la transmisión heterosexual del mismo. Esto, en opinión de los autores de dicho hallazgo, podría ayudar a explicar, conjuntamente con otros factores, la menor propagación del VIH por vía heterosexual que por vía homosexual fuera de Africa.

Ahora bien, independientemente de dichos hallazgos

experimentales, epidemiologicamente se ha observado que la relación heterosexual es el único factor de riesgo donde el número de casos de SIDA en mujeres es superior al de los hombres. Esto sucede tanto en zonas de alta incidencia , como los EE.UU. (196), donde además el número de casos de SIDA atribuidos a contagio por vía heterosexual aumentó un 85% entre Agosto de 1986 y 1987 frente a un 46% de aumento del total de casos; como en zonas de baja incidencia como es España (101). En aquellas, actualmente, una mujer presenta mayor riesgo de adquirir el SIDA mediante relación heterosexual que un hombre. Este mayor número de casos de la enfermedad adquirida por vía heterosexual entre las mujeres es probablemente el resultado de dos factores: 1/ Una mayor proporción de hombres que de mujeres se encuentran infectados, por lo que es más fácil que una mujer encuentre una pareja infectada que un hombre; y 2/ la eficacia de la propagación del VIH del varón a la hembra puede ser mayor que al contrario. El primero de los mismos condiciona la dificultad de poder realizar estudios de transmisión heterosexual del VIH desde la mujer al hombre, circunstancia en la que nos encontramos nosotros y que no nos permitió encontrar casos índices femeninos con factor de riesgo para la infección por el virus que tuvieran pareja estable masculina exenta del mismo, ya que en nuestra área el colectivo donde es más factible poder realizar este tipo de estudio es entre los ADVP, y en una pareja cuando la mujer es adicta por norma el hombre también lo suele ser. En lo que respecta al segundo de los factores apuntados, todavía la transmisión heterosexual del VIH desde la mujer al hombre es algo poco registrado en los países desarrollados. Esto puede tener dos posibles explicaciones. Primera, que la

transmisión mujer-hombre sea realmente menos eficaz que al revés; y segunda, que esta falta de documentación sea debido a la propia historia natural que ha tenido la epidemia de la infección por el VIH, ya que debido al largo periodo de incubación del virus los casos de SIDA que se están registrando en la actualidad son el resultado de la transmisión ocurrida hace varios años, momento en que el virus circulaba predominantemente entre la población masculina. Con el incremento posterior del número de mujeres infectadas, la transmisión mujer-hombre puede llegar a ser mucho más frecuente y por tanto más fácilmente documentada en un futuro tal vez no muy lejano.

En nuestra serie, la presencia de SIDA adquirido por vía heterosexual sólo se registró en la esposa de un hemofílico que también tenía la enfermedad clínica y que serologicamente era antígenoémico. Esta pareja sólo practicaba relación sexual gènito-genital, y el tiempo durante el cual el marido estuvo infectado por el VIH no tomaron medidas profilácticas como el empleo de preservativos. Dicho periodo fue de al menos cuatro años, ya que el caso índice presentaba evidencia serológica de infección por el VIH en 1983, según se pudo conocer por muestras séricas congeladas pertenecientes a un estudio previo de hepatitis vírica. Aunque en el presente estudio no se pudo analizar la relación entre el tiempo de infección en los casos índices y la seropositividad para el VIH en sus parejas sexuales, ya que no fue posible determinar la fecha de infección por el VIH entre los casos índices por ser la mayoría de ellos ADVP y ser imposible por tanto conocer con exactitud cuando se infectaron, no parece ilógico pensar que un mayor periodo de relaciones facilite la transmisión del virus si no se

toman medidas preventivas. No obstante, en la actualidad no se conoce con exactitud cual es el riesgo de adquirir la infección por el VIH mediante una o pocas relaciones heterosexuales, aunque la información disponible parece apuntar a que la infección por este virus se transmite con mayor dificultad que otras enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis, la gonorrea e incluso el virus de la hepatitis B. Por otra parte, tal como apunta PETERMAN et al (194), existen razones para pensar en la existencia de diferencias en la propagación del virus por vía heterosexual. En primer lugar, pueden haber diferencias en lo referente al huésped, debidas a que existe distinta cantidad de partículas virales en los fluidos corporales. En segundo lugar, puede ser que a lo largo del tiempo la capacidad infecto-contagiosa del huésped no sea constante, por lo que la transmisión podría depender más de mantener relaciones sexuales en época de alta infectividad que del número total de contactos. Y en tercer lugar, pudieran existir circunstancias en la pareja que la hicieran más susceptible de infectarse, tal como puede ser una mayor edad (194).

Debido a que las mujeres pueden transmitir la infección por el VIH a sus hijos por vía vertical, es importante que aquellas en peligro de infectarse conozcan el riesgo potencial al que se encuentran sometidas. El hecho de que la transmisión varón-mujer es una realidad entre parejas estables de individuos pertenecientes a los grupos de riesgo, hace pensar que el número de niños con SIDA nacidos de madres implicadas en la transmisión heterosexual del virus no sólo sea una anécdota actual (197) si no que tenderá a aumentar en el futuro.

Una posible variable biológica en la transmisión heterosexual del VIH pudiera ser la infectividad del caso índice. Así, la observación en ensayos clínicos de que la zidovudina negativiza el Ag-VIH sérico en la mayoría de los pacientes tratados (75) sugiere fuertemente que este marcador puede ser indicativo de replicación viral y que por tanto las personas con antigenemia pudieran ser más infectantes. Esta situación sería análoga a la mayor infectividad de los sujetos portadores del antígeno e del virus B de la hepatitis, en comparación con aquellos que poseen sólo el anticuerpo frente a este antígeno. Por este motivo, estudiamos si la presencia o no de Ag-VIH pudiera constituir un marcador predictivo de infecto-contagiosidad en la transmisión mediante relaciones heterosexuales estables. La positividad o negatividad del Ag-VIH en nuestra serie no constituyó un elemento fuertemente predictivo de infecto-contagiosidad de los casos índices, a pesar de que los que eran antigenémicos aparentemente presentaron un mayor porcentaje de mujeres infectadas que los no antigenémicos (33.33% y 10.33%, respectivamente). Sin embargo, el escaso número de probandos con antigenemia (6 de 53 -11.31%-) en el presente estudio, en comparación con el número de casos índices no antigenémicos analizados, tanto anti-VIH positivo como anti-VIH negativo (29 y 18, respectivamente), no permite obtener conclusiones definitivas al respecto.

Particularmente relevante resultó el hallazgo de positividad confirmada para anti-VIH en dos parejas heterosexuales estables de otros tantos varones ADVP seronegativos, observación no comunicada en otros

estudios similares al presente (141,191-194). Las mujeres encontradas seropositivas fueron interrogadas detalladamente de un modo adicional, tras la encuesta inicial, y absolutamente en privado, sin que fuese posible encontrar alguna otra circunstancia que explicase esta situación, aunque no podemos dejar de reseñar la circunstancia de que a pesar de todo dichas mujeres presentaran algún factor de riesgo que no comunicaran y que fuera la causa de su seropositividad. En consecuencia, cabe especular con la posible transmisión a partir de portadores "ocultos" (anti-VIH negativos). De hecho ha sido comunicado el aislamiento del virus a partir de linfocitos y la detección de Ag-VIH en suero de sujetos en riesgo asintomáticos y seronegativos (69,71,198). Sin embargo, ninguno de nuestros dos casos índices seronegativos resultaron antigenémicos. Al no haberse podido realizar un cultivo de virus en paralelo en dichos probandos no nos es posible concluir fuertemente respecto a la utilidad o no de la determinación del Ag-VIH para detectar individuos virémicos sin anticuerpos. No obstante, la negatividad para el Ag-VIH en homosexuales anti-VIH negativo de nuestro área (72) y de áreas geográficas con altas tasas de infección (199) permite suponer que su utilidad es escasa, aunque ello necesite corroborarse con estudios adecuados.

El hecho de que el 11.8% de las parejas estudiadas por nosotros estuvieran infectadas por el VIH hace que parezca obligado el recomendar el uso de medidas profilácticas (preservativos y espermicidas) en las relaciones sexuales de los individuos adscritos a colectivos de riesgo con sus parejas, y ello con

independencia de su situación clínica y/o serológica (200). Desgraciadamente, en nuestro estudio se refleja indirectamente el escaso eco obtenido en la población en riesgo respecto a las campañas públicas realizadas en favor de la prevención de esta infección, ya que de un total de 59 parejas estudiadas sólo una (1.69%) utilizaba preservativos.

En lo referente a las prostitutas, nuestros resultados ponen de manifiesto que la infección por el VIH está presente entre el colectivo de prostitutas de nuestro área y que afecta fundamentalmente a aquellas que también son ADVP. Esto indica que el riesgo de infección parece vincularse mucho más a la exposición parenteral que a la propia promiscuidad sexual (151). La prevalencia de anti-VIH detectada en las prostitutas no drogadictas de nuestro área es menor que la registrada en los EE.UU. (152) y en Africa Ecuatorial (145,147,201-202), y similar a la de los otros países europeos (203-205). Las diferencias registradas con respecto a Africa son fáciles de explicar, ya que la penetración de la infección por el VIH entre la población general de Africa Central es elevada (134-135,146,186,206), y las prostitutas pueden infectarse mediante sus elevados contactos sexuales con individuos portadores del virus. La diferencia con los EE.UU. es más difícil de explicar ya que la prevalencia de anti-VIH entre la población general española y la estadounidense, representada por los donantes voluntarios de sangre, es muy similar (207-208). Quizás, ésto pueda deberse a una diferencia en los métodos de selección de las muestras de prostitutas y/o al hecho de que en nuestro país el colectivo bisexual presenta una menor prevalencia de infección por el VIH que en los EE.UU., y

en consecuencia las prostitutas de nuestro área tienen menos ocasiones de contactar sexualmente con sujetos infectados.

En nuestro estudio, sólo una de las prostitutas no drogadictas fue positiva para anti-VIH. Dos circunstancias en esta mujer pudieron favorecer la infección por el virus: 1/ ocasionalmente practicaba el coito génito-anal, y 2/ había tenido relaciones sexuales con varones norteamericanos, como expresión de contactos con sujetos de áreas de alta prevalencia de la infección. Aunque la primera circunstancia se ha asociado al riesgo de infección en homosexuales (83) no parece que sea determinante en la propagación del virus mediante relaciones heterosexuales, como hemos comprobado en el grupo de parejas estables estudiadas por nosotros. Además, en relación con la infección por otra clase de virus que se transmiten sexualmente, como el virus B de la hepatitis, la práctica de relación génito-anal tampoco influye en la prevalencia de marcadores séricos frente al mismo entre las prostitutas (209). Sin embargo, la segunda circunstancia sí que puede haber desempeñado un papel importante ya que en varones homosexuales de zonas de baja prevalencia de la infección por el VIH, el contacto con individuos procedentes de zonas de elevada prevalencia es un factor de riesgo para adquirir la infección (97).

La escasa frecuencia de anti-VIH (1 de 115 -0.86%-) detectada en las prostitutas no drogadictas, junto al hecho de que España es un área de baja endemia para la infección por este virus sugiere que la transmisión varón-hembra mediante relaciones promiscuas

con parejas ocasionales ocupa actualmente un lugar secundario en la difusión de la infección en nuestro medio. Sin embargo, creemos necesario no infravalorar el posible papel que el colectivo de prostitutas puede desempeñar en un futuro en la propagación de la infección por el VIH a la población general, ya que por un lado en las zonas de alta incidencia de SIDA dicha propagación parece relacionarse de un modo importante con la promiscuidad heterosexual (135-136,147), y por otro en los EE.UU. se registra un aumento progresivo del número de casos de SIDA entre los hombres no incluidos en los grupos de riesgo clásicos y que refieren relaciones sexuales con prostitutas (153). No obstante, dentro del colectivo de mujeres que ejercen la prostitución, el subgrupo formado por las que también son ADVP parece constituir el de mayor peligro potencial para la transmisión sexual mujer-hombre del VIH y su consiguiente diseminación a la población general. Esto último es debido a que las prostitutas ADVP son las más jóvenes y por tanto de las más "cotizadas" en el "mercado" de la prostitución. De hecho, ya se ha planteado en otras zonas el peligro de la diseminación de la infección por el VIH a varones que mantienen contactos frecuentes con prostitutas drogadictas (210-212).

En nuestro estudio, como prueban nuestros resultados, hasta la fecha no hay evidencia de que el mantener relaciones sexuales frecuentes con prostitutas constituya un riesgo de infección por el VIH. El hecho de que ninguno de los varones heterosexuales promiscuos supiesen si habían mantenido relaciones con prostitutas drogadictas (las únicas que se encuentran notablemente infectadas) no nos permite obtener conclusiones sobre la

eficacia o no de la transmisión mujer-hombre mediante relaciones sexuales esporádicas. No obstante, y dada esta notable proporción de prostitutas drogadictas (42.10%) que presentan anti-VIH en suero no podemos descartar que en el futuro se evidencie infección en el colectivo de varones heterosexuales que mantienen contactos frecuentes con ellas (213). Por otra parte, el que los varones heterosexuales promíscuos sean sujetos atendidos con cierta frecuencia en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, parece sugerir que estos centros pudieran ser un buen lugar para llevar a cabo programas de educación sanitaria acerca de la prevención de la infección por el VIH en este colectivo, principalmente en áreas donde todavía es baja la incidencia de SIDA (214).

El presente estudio, pues, muestra que la situación de la transmisión heterosexual del VIH, y por tanto su posible diseminación a la población general de nuestro medio, es hasta la fecha bastante tranquilizadora, con la sólo excepción de la transmisión en parejas estables de individuos en riesgo y su implicación en la transmisión vertical del VIH. Sin embargo, esta situación puede verse modificada de forma negativa en el curso de los años siguientes. Si ello ocurriese así, la infección por este retrovirus penetraría sin más barreras en una parte sustancial de la población, dado los cambios que en las actitudes y los hábitos sexuales de la sociedad española se están produciendo con un claro aumento de las relaciones promíscuas, sobre todo entre la población joven (215). Es por tanto necesario una información específica dirigida al conjunto de la población que tenga por objetivo el conocimiento por parte de la misma del riesgo de

transmisión sexual del VIH. Dicha información se hace particularmente prioritaria entre aquellos colectivos heterosexuales promíscuos residentes en áreas donde la infección por el VIH es muy prevalente entre los ADVP. Una posible reducción de la transmisión del virus por vía parenteral en este último colectivo podría conllevar, a su vez, una disminución del riesgo de transmisión heterosexual del mismo. Sin embargo, para que la información destinada a esta población sea eficaz y práctica es necesario realizarla con una forma y lenguaje que culturalmente sea aceptable por su parte, si no tal vez no sea posible obtener cambios en las actitudes y las prácticas de riesgo que realizan.

Ante estos hechos y posibilidades, cada vez más probables, es necesario tomar medidas de vigilancia y prevención. Sería necesario, pues, emplear los recursos sanitarios en tres vías simultaneas: 1/ investigación de una vacuna eficaz y lo suficientemente barata como para ser aplicada a toda la población si ello fuese necesario; 2/ información a toda la población en general de los mecanismos de transmisión del virus con vistas a una protección eficaz, lo que debe conllevar el lograr mediante una acertada información-educación sanitaria el uso sistemático de métodos anticonceptivos eficaces (preservativos) en la prevención de la transmisión heterosexual del VIH (202,205), y/o un cambio sustancial de las prácticas sexuales de riesgo, aunque esto último parece más difícil de conseguir que lo primero; y 3/ una estrecha vigilancia epidemiológica de la exposición al VIH en los grupos sociales implicados en la posible transmisión heterosexual del mismo, como los estudiados en el presente estudio, lo que permitiría detectar la

diseminación del VIH a la población general, actualmente considerada de riesgo nulo. Esto último podría llevarse a cabo mediante el estudio serológico de muestras como las estudiadas aquí, es decir prostitutas y varones heterosexuales promiscuos. Un seguimiento periódico y sistemático de dichas poblaciones podría suministrar una información de extraordinario valor para la vigilancia epidemiológica de la infección por el VIH en la población general española.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos durante el presente estudio permiten concluir:

1/ La transmisión heterosexual del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a las parejas sexuales femeninas que mantienen relaciones estables con varones incluidos en los grupos clásicos de riesgo ha alcanzado ya en nuestro medio una notable frecuencia.

2/ En la actualidad, la infección por el VIH entre las prostitutas de nuestro medio se vincula más a la adicción a drogas por vía parenteral, como factor de riesgo asociado, que a la propia promiscuidad sexual.

3/ Ausencia, hasta la fecha, de evidencia de infección entre los varones heterosexuales promíscuos que mantienen relaciones frecuentes con prostitutas.

Nuestros resultados, igualmente, nos permiten sugerir:

1/ La necesidad de informar a las parejas estables con algún conyuge con factor de riesgo para la infección por el VIH, de que deben adoptar sistemáticamente medidas preventivas tendentes a evitar la transmisión heterosexual del virus.

2/ Aunque por el momento no hay evidencia de infección entre los varones heterosexuales promíscuos, el hecho de que se encuentre infectada una proporción importante de prostitutas drogadictas sugiere que se dan las condiciones idóneas para que en un futuro próximo

pueda producirse propagación de la infección a dicho colectivo.



RESUMEN

Con el objetivo de conocer la situación de la transmisión heterosexual del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en nuestro medio, un área de baja incidencia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hemos realizado un estudio transversal de diferentes muestras de poblaciones heterosexuales, que ha incluido tanto una población de parejas con relaciones estables como dos poblaciones de diferente sexo con relaciones heterosexuales frecuentes con parejas ocasionales. Todas las personas estudiadas aceptaron voluntariamente ser incluidas en el presente estudio tras explicarseles el objetivo del mismo.

Se incluyeron 59 parejas estables, estudiadas en Consultas Externas de Medicina Interna del Hospital Universitario "Virgen del Rocío", que estaban formadas por otros tantos varones pertenecientes a grupos clásicos de riesgo para la infección por el VIH y por sus respectivas mujeres. Los casos índices (entendiendo como tales a los varones que presentaban el factor de riesgo conocido) fueron incluidos en el presente estudio con independencia de su situación serológica frente al VIH. Al total de parejas estudiadas se le practicó una encuesta epidemiológica y valoración clínica. Las otras dos poblaciones estudiadas estaban constituidas por 134 prostitutas y por 57 varones heterosexuales promiscuos que tenían habitualmente relaciones con estas mujeres. Tanto a las primeras como a los segundos se les practicó encuesta epidemiológica, pero no valoración clínica para la infección por el VIH.

A todos los probandos de las tres poblaciones estudiadas se les extrajo una muestra sanguínea para

determinación de anticuerpos globales frente al VIH mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) recombinante (Abbott Laboratories. Diagnostics Division). Todos los sueros anti-VIH positivo fueron sometidos posteriormente a prueba de confirmación (ENVACOR VIH-1 EIA -Abbott Laboratories. Diagnostics Division- y/o LAV-BLOT-1 -Diagnostics Pasteur-). En 53 de las 59 parejas estables se pudo determinar la presencia sérica del antígeno del VIH (Ag-VIH), mediante EIA de fase sólida tipo "sandwich" (Abbott Laboratories. Diagnostics Division), con el objeto de valorar su presencia como posible marcador de infecto-contagiosidad. Los resultados de las determinaciones serológicas practicadas fueron interpretados según las normas emitidas por las casas fabricantes.

Todas las mujeres que mantenían relaciones heterosexuales estables con sus respectivos casos índices no reconocían otros posibles factores de riesgo para la infección por el VIH que su relación sexual con éstos. Clínicamente, el 10.17% de los casos índices padecía SIDA, el 57.62% se encontraba afecto de linfadenopatías generalizadas y el 32.21% se encontraba asintomático. Con respecto a sus parejas femeninas, sólo una (1.69%) presentó un SIDA, mientras que el 5.08% presentaba linfadenopatías generalizadas y el 93.22% restante se encontraba en situación asintomática. Serológicamente, 35 de los 59 casos índices (59.32%) fueron positivos para anti-VIH y 24 (40.68%) negativos, mientras que en lo referente a las parejas sexuales femeninas sólo siete de ellas (11.86%) resultaron ser seropositivas. Los casos índices de estas siete mujeres correspondían a tres varones adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y dos

hemofílicos anti-VIH positivos, y a dos ADVP anti-VIH negativos. Estos dos últimos casos, al igual que todos los seropositivos, fueron sometidos a pruebas de segunda línea que confirmaron en ambos la seronegatividad de los mismos. La presencia de Ag-VIH se detectó en seis de los casos índices anti-VIH positivos, evidenciándose datos serológicos de infección por el virus en sólo dos de las parejas de estos individuos. El Ag-VIH fue negativo en los restantes casos índices y en las mujeres en que se determinó.

Un total de 134 prostitutas aceptaron, en sus propios lugares de trabajo, responder voluntariamente a una encuesta epidemiológica y a la extracción de una muestra sanguínea. Diecinueve de ellas eran también ADVP como factor de riesgo asociado para la infección por el VIH. Serologicamente un total de nueve de las 134 prostitutas (6.71%) resultaron ser positivas para anti-VIH. Ocho de ellas pertenecían al grupo de prostitutas drogadictas, lo que supone una prevalencia en este grupo del 42.10%; mientras que en total de prostitutas no drogadictas la prevalencia de anti-VIH fue del 0.86% (1 de 115).

El grupo de varones heterosexuales promíscuos estudiado estuvo constituido por 57 sujetos que acudieron por diversos motivos al Dispensario de Dermatología e Higiene Social n- 2 de la Delegación Provincial de Sevilla de la Consejería de Salud y Consumo. El promedio de relaciones con diferentes prostitutas que habían mantenido en el último año fue de 14 12.84 (intervalo, 8-100 relaciones) y todos afirmaron desconocer si habían mantenido en alguna ocasión contactos con prostitutas

drogadictas. Todas las muestras séricas obtenidas en esta población fueron negativas para anti-VIH.

Nuestros resultados evidencian que la transmisión heterosexual del VIH ha alcanzado una notable frecuencia entre las parejas sexuales estables de nuestro medio en las que el varón pertenece a algún grupo de riesgo; mientras que entre las prostitutas la presencia de anti-VIH se vincula a la drogadicción parenteral como factor de riesgo asociado, y no hay evidencia serológica hasta la fecha de que la infección haya alcanzado al colectivo de heterosexuales promiscuos que mantienen relaciones frecuentes con prostitutas.

BIBLIOGRAFIA

1.- Shaw GM, Hahn BH, Arya SK, Groopman JE, Gallo RC, Wong-Staal F. Molecular characterization of human T-cell leukemia (lymphotropic) virus type III in the acquired immune deficiency syndrome. *Science* 226: 1165-1171, 1984.

2.- Gallo RC, Wong-Staal F. A human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) as the cause of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 103: 679-689, 1985.

3.- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 7414-7418, 1980.

4.- Bartholomew C, Cleghorn F, Charles W, et al. HTLV-I and tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2: 99-100, 1986.

5.- Koprowski H, DeFreitas EC, Harper ME, et al. Multiple sclerosis and human T cell lymphotropic retrovirus. *Nature* 318: 154-160, 1985.

6.- Kalynaraman VS, Sarngadharam MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 218: 571-573, 1982.

7.- Rosenblatt J, Golde JD, Waschmann W, et al. A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 315: 372-377, 1986.

8.- Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 233: 343-346, 1986.

9.- Brun-Vezinet F, Rey MA, Katlama C, et al. Lymphadenopathy-associated virus type-2 in AIDS-related complex. Lancet 1: 128-132, 1987.

10.- Saimdt AG, Couland JP, Mechali D, et al. HIV-2/LAV-2 in portuguese man with AIDS (Paris, 1978) who had served in Angola in 1968-1974. Lancet 1: 688, 1987.

11.- Werner J, Gelderblom H. Isolation of foamy virus from patients with de Quervain thyroiditis. Lancet 2: 258-259, 1984.

12.- Seto B, Coleman WG, Iwarson S, Gerety R. Detection of reverse transcriptase activity in association with the non-A, non-B hepatitis agent(s). Lancet 2: 941-943, 1984.

13.- Burns JC, Geha RS, Schneeberger EE, et al. Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki disease. Nature 323: 814-816, 1986.

14.- Gallo RC. Human T-cell leukemia (lymphotropic) retroviruses and their causative role in T-cell malignancies and acquired immunodeficiency syndrome. Cancer 55: 2317-2323, 1985.

15.- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and the risk for AIDS. Science 224: 500-503, 1984.

16.- Popovic M, Sarin PS, Robert-Guroff M, et al. Isolation and transmission of human retrovirus (human T-cell leukemia virus). Science 219: 856-859, 1983.

17.- Popovic M, Lange-Wantzin G, Sarin PS, Mann D, Gallo RC. Transformation of human umbilical and blood T-cell by human T-cell leukemia/lymphoma virus. Proc Natl Acad Sci USA 80: 5402-5406, 1983.

18.- Barre-Sinoussi F, Herman JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220: 868-871, 1983.

19.- Levy JA, Hoffman DD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 225: 840-842, 1985.

20.- Case K. Nomenclature: Human Immunodeficiency virus. Ann Intern Med 105: 133, 1986.

21.- Robey WG, Safai B, Oroszlan S, et al. Characterization of envelope and core structural gene products of HTLV-III with sera from AIDS patients. Science 228: 593-595, 1985.

22.- Lasky LA, Groopman JE, Fennie CW. Neutralization of the AIDS retrovirus by antibodies to a recombinant envelope glycoprotein. Science 233: 209-212, 1986.

23.- Allan JS, Coligan JE, Barin F, et al. Major glycoprotein antigens that induces antibodies in AIDS patients are encoded by HTLV-III. Science 228: 1092-1094, 1985.

24.- Sodrosky J, Patarca R, Rosen C, Wong-Staal F, Haseltine W. Location of the trans-activating region on the genome of human T-cell lymphotropic virus type III. Science 229: 74-77, 1985.

25.- Fisher AG, Feinberg MB, Josephs SF, et al. The trans-activator gene of HTLV-III is essential for virus replication. Nature 320: 367-370, 1986.

26.- Kan NL, Franchini G, Wong-Staal F, et al. Identification of HTLV-III/LAV SOR gene product and detection of antibodies in human sera. Science 231: 1553-1555, 1986.

27.- Sodrosky J, Goh WC, Rosen C, Dayton A, Terwilliger E, Haseltine W. A second post-transcriptional trans-activator gene required for HTLV-III replication. Nature 321: 412-417, 1986.

28.- McDougal JS, Kennedy MS, Slish JM, Cort SP, Mawlaw A, Nicholson JKA. Binding of HTLV-III/LAV to T4 cell by a complex of the 110 K viral protein and T4 molecule. Science 231: 382-385, 1986.

- 29.- Burny A. More and better trans-activation. Nature 321: 378, 1986.
- 30.- Resnick L, Novatt G. Human T-cell lymphotropic viruses: Syncytia formations. JAMA 255: 3421, 1986.
- 31.- Lane HC, Depper JM, Greene WC, et al. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for selective defect in soluble antigen recognition. N Engl J Med 313: 79-84, 1985.
- 32.- Smith PD, Ohura K, Masur H, Lane HC, Fauci AS, Wahi JM. Monocyte function in the acquired immunodeficiency syndrome. Defective chemotaxis. J Clin Invest 74: 2121-2128, 1984.
- 33.- Lew F, Tsang P, Solomon S, Selikoff Ij, Bekesi JG. Natural killer cell function and modulation by alfa-INF and IL-2 in AIDS patients and prodromal subjects. J Clin Lab Immunol 14: 115-121, 1984.
- 34.- Montaigner L, Grust J, Chamane TS. Adaptation of lymphadenopathy-associated virus (LAV) to replication in EBV-transformed B-lymphoblastoid cell lines. Science 225: 63-67, 1984.
- 35.- Tersmette M, Miedema F, Huisman HG, Goudsmit J, Melief CJM. Productive HTLV-III infection human B cell lines. Lancet 1: 815-816, 1985.

36.- Salahuddin SZ, Rose RM, Groopman JE, Markham PD, Gallo RC. Human T lymphotropic virus type III infection of human alveolar macrophages. Blood 68: 281-284, 1986.

37.- Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 313: 1493-1497, 1985.

38.- Weiss JH, Goedert JJ, Sarngadharan MG, et al. Screening test for HTLV-III (AIDS agent) antibodies. Specificity, sensitivity and applications. JAMA 253: 221-225, 1985.

39.- Carlson JR, Bryant ML, Hiurichs SH, et al. AIDS serology testing in low and high risk groups. JAMA 253: 3405-3408, 1985.

40.- Zulaica D, Arrizabalaga J. Problemas que plantea el paciente con serología positiva frente al retrovirus HTLV-III/LAV. Med Clin (Barc) 88: 117-122, 1987.

41.- Goedert JJ, Sarngadharan MG, Briggar RJ, et al. Determinations of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual men. Lancet 2: 711-716, 1984.

42.- Feorino PM, Jaffe HW, Palmer E, et al. Transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome: evidence for persistent infection in blood donors. N Engl J Med 312: 1293-1296, 1985.

43.- Jaffe HW, Darrow WW, Echenberg DF, et al. The acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of homosexual men: a 6-year follow-up study. Ann Intern Med 103: 210-214, 1985.

44.- Cooper DA, Gold J, Mac Lean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection: Definitions of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1: 537-540, 1985.

45.- Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, Dimarzo-Veronese F, Rota TR, Hirsch MS. Primary human T-lymphotropic virus type-III infection. Ann Intern Med 103: 880-883, 1985.

46.- Center for Disease Control. Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR 31: 249-251, 1982.

47.- Mathur-Wagh M, Enlow RW, Spigland I, et al. Longitudinal study of persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men: Relation to the acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1: 1033-1038, 1984.

48.- El-Sadr W, Marmor M, Zolla-Pazner S, et al. Four-year prospective study of homosexual men: correlation of immunologic abnormalities, clinical status, and serology to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 155: 789-793, 1987.

49.- Flores JM, Andrada E, Pineda JA, et al. Significado de la histología ganglionar en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 183: 170-174, 1988.

50.- Biberfeld P, Porwitt-Ksiaket A, Bottiger B, Morfeldt-Mansson L, Biberfeld G. Immunohistopathology of human lymph nodes in HTLV-III infected homosexual men with persistent adenopathy or AIDS. *Cancer Res* 45 (Suppl): 4665-4670, 1985.

51.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 305: 1425-1431, 1981.

52.- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 305: 1431-1438, 1981.

53.- Siegel FP, Lopez C, Hammer CS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 305: 1439-1444, 1981.

54.- Center for Disease Control. Pneumocystis pneumoniae-Los Angeles. MMWR 30: 250-252, 1981.

55.- Center for Disease Control. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumoniae among homosexual men. New York City and California. MMWR 30: 305-308, 1981.

56.- Center for Disease Control. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-United States. MMWR 31: 507-514, 1982.

57.- Center for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-United States. MMWR 33: 688-691, 1984.

58.- Center for Disease Control. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. MMWR 34: 373-375, 1985.

59.- Center for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 36: 3-15, 1987.

60.- Pineda JA, Leal M, Lissen E. Manifestaciones digestivas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y del complejo relacionado con el SIDA (CRS). Gastroenterol Hepatol 9: 301-306, 1986.

61.- Sánchez-Quijano A, Pineda JA, Leal M, Flores JM, Díaz-Torres MA, Lissen E: SIDA: una enfermedad sistémica con importante participación respiratoria, pp 11-32 en: Libro de Ponencias del XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Respiratoria, Neumología y Cirugía Torácica. San Sebastian, 1987.

62.- Fauci AS, Masur H, Gelman EP, et al. The acquired immunodeficiency syndrome: an update. Ann Intern Med 102: 800, 1985.

63.- Millar A. ABC of AIDS. AIDS and the lung. Br Med J 294: 1334-1337, 1987.

64.- Haverkos HW, Gottlieb MS, Killen JY, Edelman R. Classification of HTLV-III/LAV related diseases. J Infect Dis 152: 1095, 1985.

65.- Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. N Engl J Med 314: 131-132, 1986.

66.- Center for Disease Control. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy associated virus infections. JAMA 256: 20-25, 1986.

67.- Barin F, Mac Lane MF, Allan JS, Lee TH. Virus envelope proteins of HTLV-III represents major target antigen in AIDS patients. Science 228: 1094-1096, 1985.

68.- Kitchen L, Malone G, Orgad S, et al. Virus envelope protein of HTLV-III is the major target antigen for antibodies in hemophiliacs patients. J Infect Dis 153: 788-790, 1986.

69.- Allain JP, Laurian Y, Paul DA, Senn D. Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in hemophiliacs. Lancet 2: 1233-1236, 1986.

70.- Pineda JA, Leal M, Lissen E. Marcadores séricos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 90: 589-594, 1988.

71.- Goudsmit 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 2: 178-180, 1986.

72.- Leal M, Rey C, Pineda JA, et al. Expresión sérica del(de los) antígeno(s) del virus de la inmunodeficiencia humana en personas de riesgo. Evidencia de desaparición del antígeno en el curso evolutivo de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc) 89: 634-637, 1987.

73.- Allain JP, Laurian Y, Paul DA, et al. Long-term evaluation of HIV antigen and antibodies to p24 and gp41 in patients with hemophilia. N Engl J Med 317: 1114-1121, 1987.

74.- Bedarida G, Cambie G, D'Agostino F, et al. HIV IgM antibodies in risk groups who are seronegative on ELISA testing. Lancet 2: 570-571, 1986.

75.- Chaison RE, Allain JP, Leuther M, Volverding PA. Significant changes in HIV antigen levels in the serum of patients treated with azidothymidine. N Engl J Med 315: 1610-1612, 1986.

76.- Abad MA, Leal M, Pineda JA, et al. Comparación del radioinmunoanálisis frente a enzimoimmunonálisis en la detección de anticuerpos séricos contra el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 89: 144-146, 1987.

77.- Navarro MD, Pineda JA, Velardo MA, García de Pesquera F, Leal M, Lissen E. Recombinant EIA for anti-HIV testing is more specific than conventional EIA. Vox Sang 54: 62-63, 1988.

78.- Couronce AM, Muller JY, Richard D. False positive western-blot reactions to human immunodeficiency virus in blood donors. Lancet 2: 921-922, 1986.

79.- Saudstrom EG, Schooley RT, Ho DD, et al. Detection of human HTLV-III antibodies by indirect immunofluorescence using fixed cells. Transfusion 25: 308-312, 1985.

80.- Gallo RC, Diggs JL, Shell GR. Comparison of detection of antibody to the acquired immune deficiency virus by enzyme immunoassay, immunofluorescence and western-blot methods. J Clin Microbiol 23: 1049-1051, 1986.

81.- Acheson ED. AIDS a challenge for the public health. Lancet 1: 663-665, 1986.

82.- Health and Public Policy Committee, American College of Physicians and the Infectious Diseases Society of America. Acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 104: 575-581, 1986.

83.- Winkelstein W, Lyman DM, Padian N, et al. Sexual practices and risk of infection by the human immunodeficiency virus. JAMA 257: 321-325, 1987.

84.- Blattner WA, Biggar RJ, Weiss SH, Melbye M, Goedert JJ. Epidemiology of human T-lymphotropic virus type III and the risk of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 103: 665-670, 1985.

85.- Kingsley LA, Kaslow R, Rinaldo ChR, et al. Risk factors for seroconversion to human immunodeficiency virus among male homosexuals. Lancet 1: 345-349, 1987.

86.- Jaffe HW, Hardy AM, Morgan M, Darrow WW. The acquired immunodeficiency syndrome in gay men. Ann Intern Med 103: 662-664, 1985.



87.- Aiuti F, Rossi P, Siriani P, et al. IgM and IgG antibodies to HTLV-III in lymphadenopathy syndrome and subjects at risk for AIDS in Italy. Br Med J 281: 165-167, 1985.

88.- Carne CA, Johnson AM, Pearce F, et al. Prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus, gonorrhoea rates, and changed sexual behaviour in homosexual men in London. Lancet 1: 656-658, 1987.

89.- Leal M, Wichman 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) 86: 130, 1986.

90.- Argelagués E, Muga R, Juncà J, et al. El VIH en homosexuales de Barcelona: epidemiología y prevalencia. Med Clin (Barc) 88: 535-537, 1987.

91.- Stevens CE, Taylor PE, Zang EA, et al. Human T-cell lymphotropic virus type III infection in a cohort of homosexual men in New York City. JAMA 255: 2167-2172, 1986.

92.- Kaplan JE, Spira TJ, Fishbein DB, Pinsky PF, Schonberger LB. Lymphadenopathy syndrome in homosexual men. Evidence for continuing risk of developing the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA 257: 335-337, 1987.

- 93.- Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. N Engl J Med 316: 61-66, 1987.
- 94.- Goedert JJ, Biggar RJ, Melbye M, et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. JAMA 257: 331-334, 1987.
- 95.- Cassens BJ. Social consequences of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 103: 768-771, 1985.
- 96.- Flores JM, Lissen E. Profilaxis y terapéutica. Monografía "SIDA". Medicine 5- Edición ("en prensa").
- 97.- Corzo JE, Díaz-Torres MA, Leal M, et al. Impacto del SIDA sobre los hábitos sexuales de una cohorte de homosexuales. Med Clin (Barc) 91:283-285, 1988.
- 98.- Gellan MCA, Ison CA. Declining incidence of gonorrhoea in London: a response to fear of AIDS?. Lancet 2: 920, 1986.
- 99.- Lawrence AG, Singaratnam AE. Changes in sexual behaviour and incidence of gonorrhoea. Lancet 1: 982-983, 1987.
- 100.- Camprubí J. SIDA: prevalencia de infección por VIH en ADVP. Situación actual y posibilidades de actuación. Comunidad y drogas 2: 9-22, 1986.

101.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Subdirección General de Información Sanitaria y Epidemiología. España. Vigilancia del SIDA en España (situación a 23 de Diciembre de 1987). Bol Epidemiol Sem 1788: 205-206, 1988.

102.- Des Jarlais Dc, Friedman SR, Hopkins W. Risk reduction for the AIDS among intravenous drug users. Ann Intern Med 103: 755-759, 1985.

103.- Leal M, Pineda JA, Díaz-Torres MA, Flores JM, Lissen E. Infección por el virus del SIDA en drogadictos parenterales. An Med Intern (Madrid) Supl. 12: 27-29, 1986.

104.- Roig A, Heirmann C, Part T, Pérez R. Frecuencia del uso colectivo de jeringas entre drogodependientes por vía intravenosa. Med Clin (Barc) 89: 38-39, 1987.

105.- Des Jarlais DC, Hopkins W. "Free" needles for intravenous drug users at risk for AIDS: current development in New York City. N Engl J Med 313: 1476, 1985.

106.- Buning EC, Coutinho RA, van Brussel GHA, et al. Preventing AIDS in drug addicts in Amsterdam. Lancet 1: 1435, 1986.

107.- Cook CCH. Syringe exchange. Lancet 1: 920, 1987.

108.- Webb G, Wells B, Morgan JR, Mc Manus TJ. Epidemic of AIDS related virus infection among intravenous drug abusers. Br Med J 292: 1202, 1986.

109.- Robertson JR, Bucknall ABV, Wiggins P. Regional variations in HIV antibody seropositivity in British intravenous drug users. Lancet 1: 1435-1436, 1986.

110.- Velardo A, Pineda JA, Leal M, Lissen E. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana en reclusos y funcionarios de instituciones penitenciarias. Rev Clin Esp 180: 224-225, 1987.

111.- Center for Disease Control. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in prison inmates. New York. New Jersey. MMWR 32: 700-701, 1983.

112.- Wormser GP, Krugg LB, Hanraham JP, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in male prisoners. Ann Intern Med 98: 297-303, 1983.

113.- Glassbrener K. Prisons confront dilemma of inmates with AIDS. JAMA 255: 2399-2404, 1986.

114.- Center for Disease Control. Acquired immunodeficiency syndrome in correctional facilities: A report of the National Institute of Justice and the American Correctional Association. JAMA 255: 2412-2419, 1986.

115.- White GC, Leresne HR. Hemophilia, hepatitis and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 97: 652-654, 1982.

116.- Leal M, Lissen E, Wichman I, Jiménez JM, Andreu-Kern F. AIDS in haemophiliacs patients of Spain. Lancet 1: 992-993, 1983.

117.- Noguerol P, Leal M, Sosa R. Fourth case of AIDS hemophiliac children in Seville. Lancet 2: 986, 1984.

118.- Gallart T, Anegón L, Cuturi C, et al. T-lymphocyte subpopulations in spanish haemophiliacs treated with commercial clotting factor concentrate. Antibiot Chemother 32: 233-240, 1984.

119.- Ollero M, Leal M, Wichman I, et al. Subpoblaciones linfocitarias en hemofilia A y B. Med Clin (Barc) 83: 479-481, 1984.

120.- Ludlam CA, Carr R, Vertch S, Steel CM. Disordered immune regulation in haemophiliacs not exposed to commercial factor VIII. Lancet 1: 1226-1227, 1983.

121.- Gallart T. Subpoblaciones de linfocitos T en hemofílicos y otros grupos de riesgo para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Med Clin (Barc) 83: 492-496, 1984.

122.- Kitchen LW, Leal M, Wichman I, et al. Antibodies to human T-cell leukemia virus type III in haemophiliacs patients from Spain. Blood 66: 1473-1475, 1985.

123.- Center for Disease Control. Update: Acquired immunodeficiency syndrome in Europe. MMWR 34: 21-31, 1985.

124.- Navarro MD, Leal M, Pineda JA, et al. Infecciones oportunistas y sarcoma de Kaposi en hemofílicos. Análisis de una serie de pacientes controlados en un hospital y valoración de la conducta médica. Rev Clin Esp 180: 188-193, 1987.

125.- Rouzioux C, Chamaret S, Montagnier L, Carnelli V, Rolland G, Mannucci PM. Absence of antibodies to AIDS virus in haemophiliacs treated with heat-treated factor VIII concentrate. Lancet 1: 271-272, 1985.

126.- Felding P, Nilsson IM, Hanson BG, et al. Absence of antibodies to LAV/HTLV-III in haemophiliacs treated with heat-treated factor VIII concentrate of American origin. Lancet 2: 832-833, 1985.

127.- White GC, Matthews TJ, Weinhold KJ, et al. HTLV-III seroconversion associated with heat-treated factor VIII concentrate. Lancet 1: 611-612, 1986.

128.- Van der Berg W, Ten Cate JW, Breederveld G, Goudsmit J. Seroconversion to HTLV-III in hemophiliac given heat-treated factor VIII concentrate. Lancet 1: 803-804, 1986.

129.- Eyster ME, Gail MH, Ballard JO, Al-Mondhiry H, Goedert JJ. Natural history of human immunodeficiency virus infections in hemophiliacs: Effects of T-cell subsets, platelet counts, and age. Ann Intern Med 107: 1-6, 1987.

130.- Center for Disease Control. Heterosexual transmission of human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy associated virus. MMWR 34: 561-562, 1985.

131.- Lederman MM. Transmission of the acquired immunodeficiency syndrome through heterosexual activity. Ann Intern Med 104: 115-116, 1986.

132.- Sande MA. Transmission of AIDS. The case against casual contagious. N Engl J Med 314: 380-382, 1986.

133.- Peterman TA, Curran JM. Sexual transmission of human immunodeficiency virus. JAMA 256: 2222-2226, 1986.

134.- Van de Perre P, Rouvroy D, Lepage P, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda. Lancet 2: 62-65, 1984.

135.- Piot P, Quin TC, Taelman H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire. Lancet 2: 65-69, 1984.

136.- Pape JW, Liataud B, Thomas F, et al. The acquired immunodeficiency syndrome in Haiti. Ann Intern Med 103: 674-678, 1985.

137.- Masur H, Michelis MA, Wormser GP, et al. Opportunistic infection in previously healthy women: initial manifestations of a community acquired cellular immunodeficiency. Ann Intern Med 97: 533-539, 1982.

138.- Harris C, Small CB, Klein RS, et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 308: 1181-1184, 1983.

139.- Pitchenik AE, Shafron RD, Glasser RM, Spira TJ. The acquired immunodeficiency syndrome in the wife of a hemophiliac. Ann Intern Med 100: 62-65, 1984.

140.- Ratnoff OD, Lederman MM, Jenkins J. Lymphadenopathy in a hemophiliac patient and his sexual partners. Ann Intern Med 100: 915, 1984.

141.- Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, Kasper CK, Essex M. Antibody to human T-lymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs: evidence for heterosexual transmission. An Intern Med 102: 623-626, 1985.

142.- Melbye M, Ingersler J, Biggar RJ, et al. Anal intercourse as a possible factor in heterosexual transmission of HTLV-III to spouses of hemophiliacs. N Engl J Med 312: 857, 1985.

143.- Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Heterosexually acquired HTLV-III/LAV disease (AIDS-related complex and AIDS). Epidemiologic evidence for female-to-male transmission. JAMA 254: 2094-2096, 1985.

144.- Padian N, Pickering J. Female-to-male transmission of AIDS: A reexamination of the African sex ratios of cases. JAMA 256: 590, 1986.

145.- Van de Perre P, Clumeck N, Carael M, et al. Female prostitutes a risk group for infection with human T-lymphotropic virus type III. Lancet 2: 524-527, 1985.

146.- Clumeck N, Van de Perre P, Carael M, Rouvroy D, Nzaramba D. Heterosexual promiscuity among african patients with AIDS. N Engl J Med 313: 182, 1985.

147.- Kreiss JK, Koech D, Plumer FA, et al. AIDS virus infection in Nairobi prostitutes. Spread of the epidemic to East Africa. N Engl J Med 314: 414-418, 1986.

148.- Tirelli U, Vaccher E, Carbone A, De Paoli P, Santini G, Monfardini S. HTLV-III antibody in prostitutes. Lancet 2: 1424, 1985.

149.- Papaevangelou G, Roumeliotou-Karayannis A, Kallinkos G, Papoutsakis G. LAV/HTLV-III infection in female prostitutes. Lancet 2: 1018, 1985.

150.- Schultz S, Milberg JA, Kristal AR, Stoneburner RL. Female-to-male transmission of HTLV-III. JAMA 255: 1703-1704, 1986.

151.- Pineda JA, Leal M, García de Pesquera F, et al. Prevalencia de anti-LAV/HTLV-III en prostitutas de Sevilla. Med Clin (Barc) 86: 498-500, 1986.

152.- Center for Disease Control. Antibody to human immunodeficiency virus in female prostitutes. JAMA 257: 2011-2013, 1987.

153.- Center for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome. United States. MMWR 35: 757-766, 1986.

154.- Center for Disease Control. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants: New York, New Jersey, California. MMWR 31: 665-667, 1982.

155.- Center for Disease Control. Immunization of children infected with human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Ann Intern Med 106: 75-78, 1987.

156.- Leal M, Flores JM. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: la cara oculta de la drogadicción parenteral. Med Clin (Barc) 89: 689-691, 1987.

157.- Berthier A, Chamaret S, Fauchet R, et al. Transmissibility of human immunodeficiency virus in haemophiliac and non-haemophiliac children living in a private school in France. Lancet 2: 598-601, 1986.

158.- Fischl MA, Dickinson GM, Scott GB, Klimas N, Fletcher MA, Parks W. Evaluation of heterosexual partners, children, and household contacts of adults with AIDS. JAMA 257: 640-644, 1987.

159.- 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) 91: 166-168, 1988.

160.- Wahw V, Kramer HH, Voit T, Brüster HT, Scrampical B, Scheid A. Horizontal transmission of HIV infection between two siblings. Lancet 2: 694, 1986.

161.- Thiry L, Sprecher-Goldueger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS-virus from cell-breasts milk of three healthy virus carriers. Lancet 1: 891-892, 1985.

162.- Vogt MW, Witt DJ, Craven DE, et al. Isolation of HTLV-III/LAV from cervical secretions of women at risk. Lancet 1: 525-529, 1986.

163.- Jovaisas E, Koch MA, Schäfer A, Stauver M, Löwenthal D. LAV/HTLV-III in 20-week fetus. Lancet 2: 1129, 1986.

164.- Marion RW, Wiznia AA, Hutcheon G, Rubinstein A. Fetal AIDS syndrome score. Correlation between severity of dysmorphism and at diagnosis of immunodeficiency. Am J Dis Child 141: 429-431, 1987.

165.- Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. N Engl J Med 310: 76-81, 1984.

166.- Harnish DG, Hammerberg D, Walker IR, Rosenthal KL. Early detection of HIV infection in a newborn. N Engl J Med 316: 272-273, 1987.

167.- Stewart GJ, Tyler JP, Cunningham AL, et al. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. Lancet 2: 581-585, 1985.

168.- Luzi G, Ensoli B, Turdessi G, Scarpati B, Aiuti F. Transmission of HTLV-III infection by heterosexual contact. Lancet 2: 1018, 1985.

169.- Scott GB, Fischl MA, Klimas N, et al. mothers of infants with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for both symptomatic and asymptomatic carriers. JAMA 253: 363-366, 1985.

170.- Chiodo F, Ricchi E, Costigglio P, Michelacci L, Bonicelli L, Dallacasa P. Vertical transmission of HTLV-III. Lancet 1: 739, 1986.

171.- Semprini A, Vucetich A, Pardi G, Cossu MM. HIV infection and AIDS in newborn babies of mothers positive for HIV antibody. Br Med J 294: 610, 1987.

172.- Maria HD, Courpotin C, Rouzioux C, Cohen D, Rio D, Boussin F. Transplacental transmission of human immunodeficiency virus. Lancet 1: 215-216, 1986.

173.- Johnson JP, Nair P, Alexander S. Early diagnosis of HIV infection in the neonate. N Engl J Med 316: 273-274, 1987.

174.- Mok JQ, Giaquinto C, De Rossi A, Grosch-Wörner I, Ades AD, Peckham CS. Infants born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus. Lancet 1: 1164-1168, 1987.

175.- Peterman TA, Jaffe HW, Feorino PM, et al. Transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome in the United States. JAMA 254: 2913-2917, 1985.

176.- Center for Disease Control. Transfusion associated human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy associated virus infection from a seronegative donor. Colorado. MMWR 35: 389-391, 1986.

177.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden de 18 de Febrero de 1987 sobre pruebas de detección de anti-VIH en las donaciones de sangre. BOE n- 44, 20 de Febrero 1987: 5106-5107.

178.- Soto B, Sánchez-Quijano A, Castro R, Leal M. La autoexclusión del donante en relación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: una problemática aún no resuelta. Med Clin (Barc) 89: 526-527, 1987.

179.- WHO. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Data as of 4 November 1987. Wkly Epidem Rec 62: 301, 1987.

180.- Quinn TC, Glasser D, Cannon RO, et al. Human immunodeficiency virus infection among patients attended in clinics for sexually transmitted diseases. N Engl J Med 318: 197-203, 1988.

181.- WHO. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Update. Wkly Epidem Rec 62: 229-230, 1987.

182.- Center for Disease control. Human immunodeficiency virus infection in the United States. JAMA 259: 478-483, 1988.

183.- Delgado A: El SIDA en los EE.UU., pp 54-56 en: Manual SIDA. Aspectos médicos y sociales. Ed. por Organización Médica Colegial. Madrid 1988.

184.- Greenberg AE, Nguyen-Dinh P, Mann JM, et al. The association between malaria, blood transfusions and HIV seropositivity in a pediatric population in Kinshasa, Zaire. JAMA 259: 545-549, 1988.

185.- Sabatier RC. AIDS. Epidemiology and Africa. Lancet 2: 458-459, 1987.

186.- Anónimo. AIDS in Africa. Lancet 2: 192-194, 1987.

187.- Organización Panamericana de la Salud. Programa especial de la OMS sobre síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Bol Epidemiol 8: 1-5, 1987.

188.- Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii abscess in a spanish homosexual. Lancet 1: 572, 1982.

189.- Lissen E, Leal M. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en España. ¿Está justificada la alarma?. Med Clin (Barc) 85: 495-497, 1985.

190.- Rodrigo JM. Infección por VIH en adictos a drogas por vía parenteral en el área de Valencia. 2-Reunión de Grupos de Trabajo en SIDA. Barcelona. Febrero 1988.

191.- Tor J, Muga R, Ginesta C, et al. Transmisión heterosexual del virus de la inmunodeficiencia humana en parejas estables de adictos a drogas. Med Clin (Barc) 88: 712-714, 1987.

192.- Zulaica D, Arrizabalaga J, Iribarren JA, Zapirain E. Transmisión heterosexual del retrovirus HTLV-III. Med Clin (Barc) 88: 708-711, 1987.

193.- Padian N, Marquis L, Francis DP, et al. Male-to-female transmission of human immunodeficiency virus. JAMA 258: 788-790, 1987.

194.- Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW. Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. JAMA 259: 55-58, 1988.

195.- Archiblad DW, Witt DJ, Craren ED, Vogt MW, Hirsch MS, Essex M. Antibodies to human immunodeficiency virus in cervical secretions from women at risk for AIDS. J Infect Dis 156: 240-241, 1987.

196.- Guinan ME, Hardy A. Epidemiology of AIDS in women in the United States. JAMA 257: 2039-2042, 1987.

197.- Leon JA, Velardo MA, Pineda JA, Leal M. Transmisión intrafamiliar del virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc) 87: 868-869, 1986.

198.- Salahuddin SZ, Markham P, Groopman JE, et al. HTLV-III in symptoms-free seronegative person. Lancet 2: 1418-1420, 1984.

199.- Mayer KH, Falk LA, Paul D, Dawson GJ, Ferriani R, Groopman JE. HTLV-III antigen (Ag), recombinant p24 and gp41 antibody (Ab) titres and clinical status among homosexual males in Boston. International Conference on AIDS. Paris, 1986.

200.- Conat M, Hardy D, Sernatinger J, et al. Condom prevent transmission of AIDS-associated retrovirus. JAMA 255: 1706, 1986.

201.- Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. Science 234: 955-963, 1986.

202.- Minn JM, Quinn TC, Piot P, et al. Condom use and HIV infection among prostitutes in Zaire. N Engl J Med 316: 345, 1987.

203.- Barton SE, Underhill GS, Gilchrist C, Jeffries DJ, Harris JRW. HTLV-III antibody in prostitutes. Lancet 2: 1424, 1985.

204.- Brenky-Fandoux D, Fribourg-Blanc A. HTLV-III antibody in prostitutes. Lancet 2: 1424, 1985.

205.- Smith GL, Smith KF. Lack of HIV infection and condom use in licensed prostitutes. Lancet 2: 1392, 1986.

206.- Mann JM, Quinn TC, Francis DP, et al. Prevalence of HTLV-III/LAV in household contacts of patients with confirmed AIDS and controls in Kinshasa, Zaire. JAMA 256: 721-722, 1986.

207.- Hernández JM, Argelagués E, Canivell M. HTLV-III antibody in paid plasma donors in Spain. Lancet 1: 1389, 1985.

208.- Kleiman S, Auto-Guirgis H, Culver BD, Taylor TH, Prince HE. Anti-HTLV-III ELISA and Western-Blot testing in a blood donor population: implication for donor notification. Vox Sang 51: 143-147, 1986.

209.- Flores JM, Pineda JA, Leal M, et al. Exposición al virus de la hepatitis B en prostitutas. Gastroenterol Hepatol 10: 275-278, 1987.

210.- James JJ, Morgenstern MA, Hatten JA. HTLV-III/LAV antibody-positive soldiers in Berlin. N Engl J Med 314: 55, 1986.

211.- Haseltine WA. HTLV-III/LAV antibody-positive soldiers in Berlin. N Engl J Med 314: 55, 1986.

212.- Tirelli U, Vaccher E, Sorro R, Carbone A, Monfardini S. HTLV-III antibodies in drug-addicted prostitutes used by US soldiers in Italy. JAMA 256: 711-712, 1986.

213.- Flores JM, Corzo JE, Conejo E, Pineda JA. Riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en heterosexuales promíscuos. Med Clin (Barc) 89: 83, 1987.

214.- Fleming DW, Cochi SL, Steece RS, Full HF. Acquired immunodeficiency syndrome in low-incidence areas. JAMA 258: 785-787, 1987.

215.- Lissen E, Rivera F. SIDA: ¿La población en riesgo?. Med Clin (Barc) 90: 249-251, 1988.

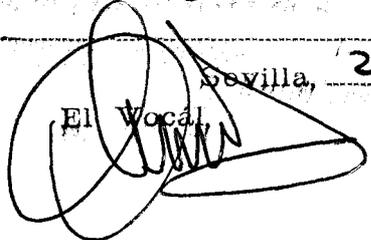
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

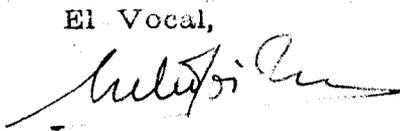
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Juan M. Florj Crdero

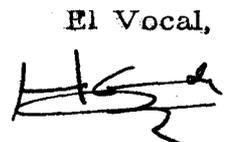
titulada Transmisión heterossexual del V.M. de la inmunodeficiencia humana - tipo 1 - por el Bazo humano a T. de

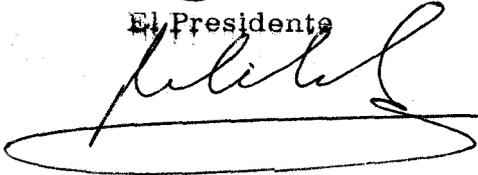
acordó otorgarle la calificación de Apto con Lander

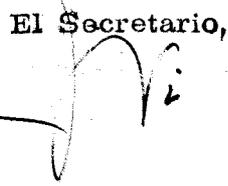
Sevilla, 21 de Octubre 1988

El Vocal,


El Vocal,


El Vocal,


El Presidente


El Secretario,


El Doctorado,
