

**MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DEL SINDROME
DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA) EN
PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.
1 DE JUNIO DE 2001 – 31 DE JUNIO 2004**

GERARDO AVILA LOZANO

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
MEDICINA INTERNA
NEIVA – 2005**

**MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DEL SINDROME
DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA) EN
PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA
1 DE JUNIO DE 2001 – 31 DE JUNIO 2004**

GERARDO AVILA LOZANO

Trabajo de grado presentado como requisito
para optar el título de Especialista en Medicina Interna

DR: GUILLERMO GONZÁLEZ MANRIQUE
Profesor Asociado Neurología

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
MEDICINA INTERNA
NEIVA – 2005**

NOTA DE ACEPTACION

PRESIDENTE DE JURADO

JURADO

JURADO

Neiva, Octubre 17 / 2005

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

GUILLERMO GONZALEZ MANRIQUE Neurólogo profesor asociado a Neurología, por sus enseñanzas, y gran colaboración en el presente estudio.

FLAVIO VARGAS TOVAR, Médico Internista, Jefe de Programa de la especialización de Medicina Interna, por sus enseñanzas y asesoría durante la carrera profesional

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	6
1. JUSTIFICACION	7
2. OBJETIVOS	9
2.1. OBJETIVO GENERAL	9
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
3. MARCO TEORICO	10
4. DISEÑO METODOLOGICO	88
4.1. TIPO DE DISEÑO	88
4.2. POBLACION	88
4.3. PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE LA MUESTRA	89
4.4. ANALISIS DE RESULTADOS	89
5. ANALISIS DE RESULTADOS	90
CONCLUSIONES	102
BIBLIOGRAFIA	103
TABLAS	108
GRAFICOS	110
ANEXOS	112
ANEXO	113

LISTA DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1. Distribución de la población teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	92
TABLA 2. Distribución de la población teniendo en cuenta la ocupación de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	93
TABLA 3. Distribución de la población teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	94
TABLA 4. Distribución de la población teniendo en cuenta la patología asociada de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	95
TABLA 5. Distribución de la población teniendo en cuenta el diagnóstico al ingreso de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	98
TABLA 6. Distribución de la población teniendo en cuenta el tiempo de evolución de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	99

TABLA 7. Distribución de la población teniendo en cuenta el tiempo de hospitalización de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.

99

LISTA DE GRAFICOS

	Pág.
GRAFICO1. Distribución de la población teniendo en cuenta el año de diagnostico de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	91
GRAFICO 2. Distribución de la población teniendo en cuenta la edad de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	91
GRAFICO 3. Distribución de la población teniendo en cuenta el sexo de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	92
GRAFICO 4. Distribución de la población teniendo en cuenta el estado civil de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	93
GRAFICO 5. Distribución de la población teniendo en cuenta la seguridad social de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	94
GRAFICO 6. Distribución de la población teniendo en cuenta la terapia antiretroviral previa de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	96

GRAFICO 7. Distribución de la población teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	96
GRAFICO 8. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizó o no carga viral.	97
GRAFICO 9. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizó o no recuento de CD4.	97
GRAFICO 10. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizó o no estudios imagenológicos asociados.	98
GRAFICO 11. Distribución de la población teniendo en cuenta el número de hospitalizaciones.	100

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO 1. Encuesta: características más relevantes en los pacientes que ingresan a la UCI del hospital universitario de Neiva - Hernando Moncaleano Perdomo - con diagnóstico de sepsis. Diciembre 1998 - Diciembre 2002.	103

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA) EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA 1 DE JUNIO DE 2001 – 31 DE JUNIO 2004

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar las complicaciones neuróticas del paciente VIH positivo en el servicio de la medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre el periodo comprendido del 1 de junio del 2001 al 31 de junio 2004.

METODOLOGIA: Estudio de tipo descriptivo retrospectivo. La recolección de datos se realizó a partir de los registros estadísticos del servicio de medicina Interna, tomando como población todos los pacientes VIH positivos que ingresaron durante este periodo y haciendo revisión de las historias clínicas.

RESULTADOS: La población total fue de 86 pacientes, de los cuales 67 (78%) presentaban manifestaciones neurológicas. El 45% se encontraban en el grupo etareo de 31 – 40 años, seguidos por un 22% del grupo de 21 años – 30 años. El 89% de los pacientes eran hombres con 53% procedentes de Neiva, según el estado civil 76% vivían en unión libre, 12 % solteros. El 89% de los pacientes cursaban con otra patología concomitante, siendo las mas frecuentes Candidiasis orofaríngea y neumonía con 13% cada una. Las manifestaciones clínicas mas frecuentes fueron la fiebre y cefalea con 60% y 57 % respectivamente.

El diagnostico principal de toxoplasmosis cerebral (37%), seguidos por neuroinfección inespecífica (22%) y criptococosis cerebral en un 16%. La mortalidad fue del 45%.

CONCLUSIONES: En la población analizada el grupo etareo mas afectado fue de 31 – 40 años, con un mayor porcentaje de hombres y la toxoplasmosis cerebral fue la neuroinfección predominante

**NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE
SYNDROME OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY
(AIDS) IN PATIENT OF THE UNIVERSITY HOSPITAL
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.
1 JUNE 2001 - 31 JUNE 2004**

SUMMARY

OBJETIVE: Determine the neurological complications of the patient positive HIV in the service of internal medicine of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo of de Neiva among the period of June 1 of 2001 at June 31 2004.

METHODOLOGY: Study retrospective descriptive type. The gathering of data one carries out starting from the statistical registrations of the service of Internal Medicine, taking as population all the positive patient HIV that entered during this period and making revision of the clinical records.

RESULTS: The total population to 86 patients, of those which 67 (78%) they presented neurological manifestations. 45% was in the group 31 – 40 year – old, continued by 22% of the 21 – 30 year – old group. 89% of the patients was men; with 53% coming from Neiva. According to the civil status 76% live in free union, 12% single, 89% of the patients with another concomitant pathology, being those frequent candidiasis oropharingea and pneumonia with 13% each one. The clinical manifestations frequent they were the fever and migraine respectively with 60% and 57%.

He diagnoses main it was of toxoplasmosis cerebral (37%), continued by neuroinfection nespecifica (22%) and cerebral criptococosis in 16%. The mortality was of 45%.

SUMMATIONS: In the analyzed population, the group affected it was of 31 – 40 years. With a bigger percentage of men. And the toxoplasmosis cerebral to the neuro infection predominant.

INTRODUCCION

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se reconoció por primera vez en 1981 entre hombres homosexuales en los Estados Unidos de América. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del SIDA, se identificó en 1983.

Al parecer, la propagación extensa del SIDA comenzó a fines del decenio de 1970 y comienzos del de 1980 entre hombres y mujeres sexualmente promiscuos en África oriental y central y entre hombres homosexuales y bisexuales en determinadas zonas urbanas de América, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda. En la actualidad el virus se está transmitiendo en todos los países.

En 1996, las enfermedades asociadas al VIH/SIDA ocasionaron aproximadamente **1,5 millones de defunciones**, entre ellas 350 000 infantiles. Se cree que desde el comienzo de la epidemia mundial han sido infectadas por el VIH casi 30 millones de personas, entre ellas 26,8 millones de adultos y 2,6 millones de niños.

De ese total se estima que han muerto 5 millones de adultos y 1,4 millones de niños.

En el departamento del Huila es una de las patologías de salud pública que esta aumentando significativamente, e igual esta aumentando sus manifestaciones clínicas y sus formas de presentación.

1. JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en el VIH SIDA, aproximadamente un 30% de pacientes tienen afectación neurológica como primera manifestación de la infección por VIH, pero se ha comprobado compromiso neurológico hasta en 70-80% de las necropsias. Se reconoce como causa de muerte en 11%.

El sistema nervioso puede afectarse en cualquier etapa del curso evolutivo y en cualquier sector del neuroeje. Las manifestaciones son sumamente proteiformes

Con la inmunosupresión que causa a los pacientes esta enfermedad se han desarrollado nuevas patologías y se han retomado enfermedades que estaban quedando en el pasado, es importante identificar cuales son las manifestaciones neurológicas y cuales las causas de estas manifestaciones, para poder ofrecer un tratamiento adecuado y que permita disminuir al máximo las repercusiones a nivel social, emocional y de salud pública.

Es un deber de las entidades de salud y de la universidad como creadora y socializadora de conocimiento, identificar y establecer las prioridades en los sistemas básicos de atención, y esto se consigue con la determinación y

estructuración de proyectos sólidos y viables, el HIV es una patología que a aumentado significativamente su presentación, con nuevas manifestaciones de patologías no comunes que se presentan solo en pacientes inmunosuprimidos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar las complicaciones neurológicas del paciente HIV positivo en el servicio de medicina interna Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo” – 1 de junio del 2001 – 31 de junio de 2004.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. - Identificar las características socio demográficas mas llamativas de los pacientes con HIV positivos que presentan complicaciones neurológicas
2. - Establecer el diagnostico más frecuente de los pacientes HIV positivos con complicaciones neurológicas
3. - Determinar la procedencia de los pacientes HIV positivos con complicaciones neurológicas, que ingresan al servicio de medicina interna.

3. MARCO TEORICO.

Estimación mundial. Datos globales

Se estima que al 1 de diciembre de 1996 se habían producido más de **8,4 millones de casos de SIDA** desde el comienzo de la epidemia mundial. Sin embargo, en razón de un reconocimiento y una notificación insuficientes y retrasos de las notificaciones, los países han comunicado oficialmente a la OMS sólo 1,5 millones de casos acumulativos de SIDA en adultos y niños. Debido al prolongado periodo que media entre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, finalmente, el desarrollo del SIDA, un indicador más útil de las tendencias actuales de la epidemia mundial es el número de infecciones nuevas por el VIH. Según estimaciones del ONUSIDA, **en 1996 se han producido más de 3,1 millones de infecciones nuevas** por el VIH, a razón de 8.500 infecciones por día, 7.500 en adultos y 1.000 en niños.



Según datos facilitados en el registro epidemiológico semanal de la OMS (Weekly Epidemiological Record) de 5 de julio de 1996 con cifras estimadas y redondeadas a mitad de 1996. No deje de leer Datos de la OMS: [Estimaciones mundiales 1.996](#) y [1.998](#)

Informe sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA Diciembre de 1998 Adultos y niños que vivían con el VIH/SIDA	Total 33,4 millones			
	Africa subsahariana 22.500.000	América del Norte 890.000	Caribe 330.000	
	Asia del Sur y Sudoriental 6.700.000	Europa Occidental 500.000	Africa del Norte y Oriente Medio 210.000	Australia y Nueva Zelanda 12.000
	América Latina 1.400.000	Asia Oriental y Pacífico 560.000	Europa Oriental y Asia Central 270.000	

Se calcula que hoy día hay 22,6 millones de personas que viven infectadas por el VIH o con SIDA, entre ellas 21,8 millones de adultos y 830.000 niños.

Aproximadamente **el 42%** de los 21,8 millones de adultos que viven con el SIDA **son mujeres**, y la proporción está en aumento.

La mayor parte de los adultos recién infectados **son menores de 25 años de edad**.

Se han reconocido dos tipos principales de VIH, el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el tipo predominante en el mundo. El VIH-2 se encuentra principalmente en Africa Occidental, pero se han notificado casos en Africa Oriental, Europa, Asia y América Latina. Existen al menos 10 subtipos genéticamente diferentes de HIV-1, pero por el momento su importancia biológica y epidemiológica es poco clara.

Tanto el VIH-1 como el VIH-2 se transmiten de la misma manera.

- La vía principal es la relación sexual sin protección entre hombre y mujer (heterosexual) o entre hombres (homosexual). No hay casos documentados de transmisión entre mujeres.
- El VIH también se transmite por conducto de la sangre y los productos sanguíneos, de órganos donados y del semen. La transmisión por la sangre ocurre principalmente por la utilización de agujas, jeringas u otros instrumentos insuficientemente esterilizados que atraviesan la piel y por la transfusión de sangre infectada.
- Por último, una madre infectada puede transmitir el virus al feto o al lactante durante el embarazo, el parto o la lactancia. Esta vía de transmisión se llama de madre a hijo, o vertical.

Si bien por las mismas vías, el VIH-2 parece transmitirse menos fácilmente que el VIH-1, y la progresión al SIDA de la infección por el VIH-2 parece ser más lenta que la de la causada por el VIH-1. El SIDA parece ser clínicamente idéntico en ambos casos.

El SIDA es la última fase de la infección por el VIH y se caracteriza por una grave debilidad del sistema inmunitario, que se vuelve incapaz de detener las infecciones oportunistas y los cánceres que amenazan la vida. Se prevé que la gran mayoría de las personas infectadas por el VIH desarrollarán, en su momento, el SIDA. Aunque no se ha finalizado ningún estudio a largo plazo de cohortes, el avance de la infección inicial por el VIH al comienzo del SIDA tal vez sea más rápida en los países en desarrollo.

Número de casos por países y categoría de transmisión en Europa hasta 1.998

Actualización de casos a 30-09-98 (los porcentajes de transmisión hacen referencia a los últimos en el período 96-98)

País	Nº casos	A: Heterosexual drogas		B: Homo/bisexual			C: Uso inyectable de drogas		Período
		D: Transfusión/hemofilia	E: Vertical (madre-hijo)		D	E	Casos a 9-98		
Austria	1.756	21	49	26	4	1	1.826	1983-1998	
Bélgica	2.328	56	30	6	4	4	2.474	1980-1998	
Bulgaria	53	76	24	0	0	0	55	1987-1998	
Croacia	111	36	53	8	0	3	129	1986-1998	
República checa	101	26	72	0	3	0	114	1986-1998	
Dinamarca	2.072	31	55	11	2	1	2.138	1981-1998	
Finlandia	261	24	68	6	0	2	278	1982-1998	
Francia	46.032	32	40	25	3	1	48.453	1980-1998	
Alemania	16.413	16	63	18	3	0	17.490	1981-1998	
Grecia	1.699	19	69	4	6	1	1.811	1982-1998	
Hungría	265	16	79	0	4	0	297	1986-1998	
Islandia	42	33	50	17	0	0	45	1985-1998	
Irlanda	608	16	41	38	3	2	647	1983-1998	
Italia	40.140	18	15	64	1	1	42.122	1982-1998	
Luxemburgo	122	23	42	23	12	0	23	1984-1998	
Malta	43	22	56	0	22	0	46	1986-1998	
Mónaco	39	0	50	50	0	0	40	1986-1998	
Países Bajos	4.550	26	59	13	1	1	4.846	1982-1998	
Noruega	582	34	40	24	1	1	611	1996-1998	
Polonia	557	15	21	60	1	3	657	1986-1998	

Portugal	4.618	25	13	60	1	1	5.133	1983-1998
Rumania	4.725	50	2	0	33	15	5.407	1985-1998
Rusia	264	39	57	1	1	1	331	1986-1998
Eslovenia	62	24	59	18	0	0	71	1986-1998
España	46.605	17	13	68	1	1	51.284	1981-1998
Suecia	1.544	37	42	15	3	4	1.586	1982-1998
Suiza	5.882	25	32	41	1	1	6.334	1980-1998
Ucrania	357	11	2	82	0	4	535	1988-1998
Reino Unido	14.726	27	58	9	3	3	15.572	1981-1998
Yugoslavia	659	28	35	39	8	1	713	1985-1998

Además de la epidemia en evolución en Africa, que se describe en la sección siguiente, en diferentes partes del mundo se han observado recientemente epidemias explosivas de infección por el VIH y de enfermedades de transmisión sexual tradicionales, como la sífilis. El VIH se está propagando de forma explosiva en algunas partes de la India. En Bombay, durante un periodo muy breve, la prevalencia del VIH alcanzó un 50% entre los trabajadores sexuales, un 36% entre los pacientes de enfermedades de transmisión sexual y un 2,5% entre las mujeres embarazadas que acudían a consultorios de atención prenatal. El VIH tal vez se esté propagando rápidamente a zonas rurales de la India por conducto de los trabajadores migrantes y camioneros, como ha sucedido en muchos otros países. Las encuestas realizadas en algunas poblaciones de camioneros de la India muestran que del 5% al 10% están infectados por el VIH. Se estima que

de un 3% a un 4% de algunas poblaciones rurales tienen alguna enfermedad de transmisión sexual.

También hay nuevas epidemias de VIH en aumento en otras partes de Asia. En Vietnam, las tasas de VIH en algunas poblaciones de trabajadores sexuales aumentaron de 9% a 38% entre 1992 y 1994-1995. La misma tendencia puede observarse en Myanmar y Malasia, donde las tasas de VIH entre los trabajadores sexuales han crecido de 4,3% a 18% y de 0,3% a 10% respectivamente en menos de cinco años.

La Academia China de Medicina Preventiva ha estimado que, a fines de 1993, en China había 10 000 personas infectadas por el VIH; a fines de 1995, ese total se había decuplicado y llegado a 100 000.

Datos preliminares sugieren que la prevalencia del VIH entre los donantes de sangre de Phnom Penh (Camboya) aumentó de 0,1% en 1991 a 10% aproximadamente en 1995.

Incluso en Tailandia, donde una combinación de métodos de prevención del VIH ha permitido reducir con éxito la infección entre los hombres, la epidemia de VIH se está propagando en nuevos sectores de la población. La prevalencia entre las mujeres que acuden a los consultorios de atención prenatal ha aumentado continuamente de 0% en 1989 a 2,3% en 1995. Se infectan aproximadamente 6 400 niños por año; éstos representan alrededor de la décima parte de todas las infecciones nuevas por el VIH. En Europa Central y Oriental, el VIH se está propagando, a veces bastante

rápidamente, a comunidades y países que hace pocos años no estaban muy afectados por la epidemia.

Ucrania notificó recientemente un aumento espectacular de los consumidores de drogas infectados en las ciudades que se hallan a orillas del Mar Muerto. Por ejemplo, el porcentaje de personas infectadas por el VIH entre quienes se inyectan drogas en Nikolayev pasó de 1,7% en enero de 1995 a 56,5% 11 meses después solamente.

La Federación de Rusia tal vez esté experimentando una evolución semejante. Mientras que entre 84 377 consumidores de drogas inyectables examinados en 1994 no se encontraron a ninguno VIH positivo, 190 de las 45 507 pruebas realizadas en 1996 resultaron positivas para el virus. Desde enero de 1996, el número notificado de personas infectadas por el VIH en Leningrado se multiplicó por 18, pasando de 21 a 387. La mayor parte de ellos eran consumidores de drogas inyectables. Siguiendo una tendencia observada en otros países, la proporción de personas de sexo masculino y femenino infectadas por el VIH ha comenzado a igualarse; el número de hombres infectados es dos veces mayor que el de mujeres, en lugar de seis. Un peligro semejante de propagación del VIH asociada al consumo de drogas se cierne para el futuro próximo sobre otros países de Europa Oriental como Eslovenia, donde dicho consumo está en aumento y a ese respecto existen indicaciones de comportamiento de alto riesgo (se comparte el equipo de inyección).

La indicación más preocupante de un riesgo inminente de propagación del VIH

por vía sexual son los resultados obtenidos recientemente de la vigilancia de las enfermedades de transmisión sexual en las repúblicas independientes de la antigua Unión Soviética, donde el aumento pronunciado de las tasas de enfermedades de transmisión sexual indica un aumento de los comportamientos sexuales arriesgados. Entre 1994 y 1995, la incidencia de sífilis (casos nuevos por cada 100 000 habitantes) aumentó de 81,7 a 172 en la Federación de Rusia, de 72,1 a 147,1 en Belarús, de 116,6 a 173,6 en Moldova y de 32,6 a 123 en Kazajstán.

En Finlandia se diagnosticaron 118 casos nuevos de sífilis en 1995, en comparación con 63 casos en 1994. En 1995, la mayor parte de los casos se encontraron en el sur del país o en la zona sudoriental próxima a la frontera con Rusia. Además, un grupo de 30 casos descubiertos en la parte central del país se originaron en infecciones adquiridas como resultado de relaciones sexuales arriesgadas entre hombres en Rusia.

En vista del aumento acusado de las enfermedades de transmisión sexual y de la proporción de casos de SIDA resultantes de relaciones sexuales entre hombres, en esos países existe una posibilidad grave que el VIH se propague aun más entre hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres. En la Federación de Rusia, por ejemplo, la relación sexual entre hombres se considera como la modalidad de transmisión en el 53% de los 587 casos de VIH/SIDA en adultos notificados hasta diciembre de 1994. En otros países también hay nuevos motivos de inquietud acerca de las relaciones sexuales arriesgadas entre hombres. En los Estados Unidos,

aunque el número general de nuevas infecciones por el VIH ha disminuido en los últimos años, los resultados de varios estudios sugieren que la epidemia de VIH se ha propagado ahora a una nueva generación de hombres homosexuales y bisexuales. Entre hombres homosexuales y bisexuales de 17 a 22 años de edad de San Francisco, Nueva York y Pittsburgh se han encontrado tasas de prevalencia del VIH de 7% a 9%. Entre hombres adultos jóvenes homosexuales y bisexuales, las tasas son sistemáticamente más elevadas entre los afro americanos. Información procedente del Reino Unido indica que la tendencia descendente de la transmisión de hombre a hombre allí registrada a fines de los años 80 tal vez haya comenzado a invertirse ya en 1990.

En América Latina y el Caribe, la epidemia está comenzando a afianzarse entre las mujeres y los adolescentes. Datos procedentes de puestos de vigilancia del VIH en San Pablo (Brasil) sugieren que hay diferencias entre mujeres y hombres en cuanto a la modalidad de propagación del VIH. En la población de pacientes que acudieron a los consultorios de enfermedades de transmisión sexual entre 1993 y 1994, la prevalencia del VIH entre los hombres se mantuvo estable, mientras que entre las mujeres se quintuplicó con creces. En la ciudad de Hita ay, en el sur del Brasil, donde predomina la transmisión asociada al consumo de drogas inyectables, es especialmente preocupante la elevada prevalencia del VIH entre las adolescentes que acuden a los consultorios de atención prenatal. En El Salvador, los resultados de un estudio de trabajadoras sexuales mostraron que la prevalencia del VIH en el grupo de 15 a 19 años de edad era de 3,1%, en comparación con un 2,2% en el conjunto de todos los

grupos de edad. Estudios recientes realizados en Haití han mostrado tasas elevadas de VIH entre las embarazadas de 14 a 24 años de edad. Hay indicios de que las tasas de infección por el VIH se han estabilizado en Australia y están disminuyendo en Nueva Zelanda. Sin embargo, en Papua Nueva Guinea se ha desarrollado recientemente una epidemia de infección por el VIH impulsada en gran medida por la transmisión heterosexual. A fines de 1994, esta pequeña nación insular de unos 4 millones de habitantes tenía aproximadamente 4 000 adultos que vivían con el VIH y ha desplazado a Australia de la posición de país de la región del Pacífico con la prevalencia más alta por habitante.

Los retrovirus

Los virus del SIDA pertenecen a una familia de virus animales, los retrovirus. Desde hace casi 100 años se tiene el conocimiento de que algunos tipos de cánceres de especies animales (leucemias, sarcomas) están ocasionados por virus (agentes filtrables) lo que ha servido de estímulo durante muchas décadas en la búsqueda de estos virus por los virólogos, especialmente en la década de los 50-60 con los adelantos en microscopía electrónica y en la de los 70 con la demostración de la existencia de la transcriptasa inversa (Temin, Mizutani). Consecuencia de esta búsqueda se aisló en 1980 el primer retrovirus humano descrito, el HTLV-I. este virus ocasiona la leucemia de células T del adulto, enfermedad que Takatsuki en Japón había observado que presentaba una distribución geográfica que hacía pensar en la posibilidad de que se debiese a un agente transmisible. De otro lado el descubrimiento de la ínter leucina 2 (IL-

2) o factor de crecimiento de las células T permitió mantenerlas en cultivo durante largos períodos de tiempo. En 1.982 se aisló otro virus relacionado, el HTLV-II, a partir de un enfermo con leucemia de células peludas. Poco después, en 1.983, el equipo de Montagnier aisló otro retrovirus que denominó LAV a partir de un ganglio linfático de un paciente que presentaba una linfadenopatía persistente generalizada y en 1.984 el equipo de Gallo descubrió otro retrovirus que denominaron linfotrópico humano de células T y al que correspondía el numeral III (HTLV-III). Posteriormente se comprobó que ambos virus eran en realidad el mismo e internacionalmente se acordó denominarlo virus de la inmunodeficiencia humana 1 o VIH-1 para diferenciarlo de otro retrovirus similar que aislado en 1.986 se denominó VIH-2. En 1.987 se describió otro retrovirus asociado con un subgrupo de linfomas cutáneos de células T, el HTLV-V (previamente se había descrito el HTLV-IV que resultó ser una contaminación con un retrovirus de la inmunodeficiencia de los simios y que por lo tanto no se acepta como tal HTLV). En la presente década se han aislado otros retrovirus asociados, posiblemente, con enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Graves, la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso, pero cuya relación etiológica no se conoce perfectamente.

Los retrovirus están constituidos por un ácido ribonucleico (ARN) que debe copiarse en ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario para poderse integrar en el núcleo de la célula huésped; por lo tanto su material genético es ARN en la partícula viral y ADN cuando se encuentran en la célula que infectan. El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los

retrovirus que se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas secuenciales; la propiedad de replicarse a través de la transcripción inversa les da su nombre, pero esta propiedad la comparten otros virus animales, como los que producen las hepatitis B, y vegetales.

Además de ocasionar enfermedades en humanos y otros animales, aunque no todos los retrovirus ocasionan enfermedad, son virus importantes en biología molecular, biotecnología (producción de ADNc a partir de ARNm) y en experimentación en terapia genética y producción de animales transgénicos.

El VIH-1

Una característica importante del VIH es su extremada variabilidad genética por lo que el VIH-1 forma parte de una población viral heterogénea que dificulta la comprensión de algunos de los mecanismos de interacción entre el virus y su huésped.

En unas condiciones idóneas, académicas, se considera que el VIH es una partícula esférica con un diámetro entre 80 y 110 nanómetros. Esta partícula presenta tres capas concéntricas: la capa interna contiene una especie de nucleoide con forma de cono truncado constituido por el ARN del virus y la nucleoproteína con las enzimas; la capa intermedia es la nucleocápside icosaédrica; la capa externa o envoltura es una bicapa lipídica derivada de la célula huésped; está constituida por la inserción de glucoproteínas del virus constituidas por trímeros de gp120 (gp, abreviatura de glucoproteína) formando

72 proyecciones y por una alta concentración de proteínas celulares entre las que destacan antígenos de histocompatibilidad de clases I y II (HLA I y II).



El genoma del VIH-1 es un ARN de cadena única constituido por 2 hebras idénticas de 9,8 kb y de polaridad positiva que posee diferentes genes encargados de codificar distintas proteínas.

Existen genes encargados de codificar los componentes de la partícula vírica (genes estructurales) y de regular la expresión de los mismos (genes reguladores).

Los tres genes principales, que codifican las proteínas respectivas correspondientes a los antígenos internos, son comunes a todos los retrovirus y son los que se denominan gag (de grupo), pol (polimerasas) y env (envoltura). De los genes estructurales el gen gag codifica las proteínas del core, el gen pol codifica, fundamentalmente, las enzimas como la transcriptasa inversa y la proteasa y el gen env las proteínas de la envoltura vírica. Entre las funciones

principales del gag se encuentra la de constituir la mayor parte de la estructura del virión participando en la síntesis de ADN y su integración, además de contribuir al ensamblaje de las partículas víricas y su salida de la célula, el pol participa en la síntesis de ADN y su integración en el genoma celular mientras que en el participa en la asociación y entrada del virus en la célula por lo que se considera como el antígeno de entrada.

En contraposición con otros retrovirus, como los HTLV que sólo poseen tres, los VIH poseen al menos 7 genes reguladores que entre otras funciones tienen la de expresar el material genético viral integrado en la célula, lo que los une de un modo importante con la latencia del virus en ella. Entre las proteínas reguladoras las más importantes son las Tat y Rev que son esenciales para la replicación del virus; la Tat actúa como transactivadora de todas las proteínas y la Rev como procesadora del ARNm y su transporte selectivo en el citoplasma. Por lo general los genes reguladores tienen el mismo nombre que la proteína que codifican, el gen se escribe con minúsculas (p.e., tat) y la proteína con la primera letra en mayúscula (Tat). Entre los otros genes estructurales el vpr actúa como acelerador del ciclo de replicación, el nef se piensa que puede tener una acción reguladora negativa y desempeñar un papel no bien conocido en la patogenicidad del virus, el vif se asocia a la infecciosidad de los viriones extracelulares y no es esencial para la replicación, el vpn puede facilitar la salida de los viriones y reducir la formación de sincitios y está relacionado con la muerte de los CD4, y el tev que es activador de los tat y rev. En la tabla adjunta se recogen de un modo resumido los principales genes del VIH y funciones de las proteínas que codifican.

GEN	PROTEÍNA	FUNCIÓN
Env	gp160 gp120 gp41	Precursor Proteína de la envoltura Interacción con receptores y correceptores. Fusión de membranas
Gag	p55 p24 p17 p9 p6	Precursor Proteína de la nucleocápside Proteína de la matriz Ribonucleoproteínas asociadas al ARN viral.
Pol	Transcriptasa inversa Integrasa Proteasa	Retrotranscripción del genoma viral Actividad RNAsa H Integración del genoma viral retrotranscrito Procesamiento de las proteínas virales que forman la estructura del virión.
Tat	Tat	Transactivación
Rev	Rev	Regulación del transporte y procesamiento de ARN
Nef	Nef	Retrotranscripción. Infectividad
Vif	Vif	Infectividad viral
Vpr	Vpr	Transactivador
Vpu	Vpu	Liberación de viriones
Tev	Tev	Activador tat y rev

En la forma de provirus el genoma del VIH está flanqueado por las llamadas secuencias repetitivas largas (LTR) que le permiten la integración en el genoma de la célula huésped. Uno de los principales elementos que intervienen en la regulación de la inducción es el llamado factor nuclear kappa beta (NF-kB) que son una familia de proteínas que regulan la transcripción de varios genes celulares implicados en los procesos de activación y reconocimiento inmunes.

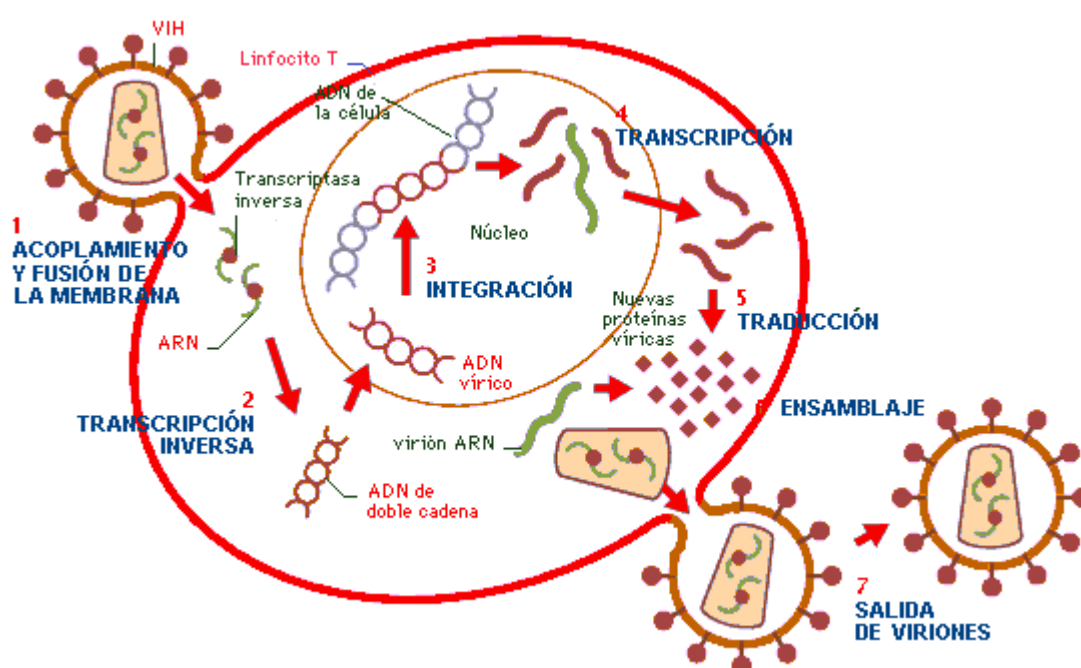
Este factor no existe en forma activa en los linfocitos CD4 en reposo y es inducido sólo en los procesos de activación inmune.

Ciclo vital del VIH-1

Por alguno de los mecanismos de transmisión conocidos el VIH-1 penetra en el organismo y llega a las células linfoides. Existen dos tipos de células humanas que son blanco principal de la infección VIH, los linfocitos T CD4 y los macrófagos de los tejidos. Como consecuencia de la llegada a las células diana se ponen en marcha un conjunto de procesos que tienen como finalidad ocasionar la entrada del virus en la célula y la utilización de los mecanismos bioquímicos de ella para poderse replicar y dar lugar a nuevos virus. El conjunto de los fenómenos que acontecen se conoce como ciclo biológico o vital del VIH y los mecanismos íntimos que lo componen presentan una enorme complejidad de interacciones entre el virus y su hospedador que no son totalmente conocidas en la actualidad y se presentan de un modo esquemático en el dibujo.

Para que el VIH penetre en la célula se debe producir la fusión de las membranas viral y celular. La entrada del VIH-1 en la célula se produce por la interacción del virus con al menos dos tipos de receptores. El receptor específico y común a todos los VIH-1 es una proteína que se encuentra en la superficie de las células diana y que se denomina molécula CD4. Se cree que esta molécula CD4 (no confundir con el linfocito CD4) es específica y eficiente y que la afinidad de la gp120 viral por la CD4 es mayor que la afinidad de ésta

por su ligando natural, una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Las principales células que poseen este receptor son los linfocitos y los monocitos/macrófagos (CD4+), aunque 'in vitro' otros tipos celulares pueden ser infectados por el VIH y no todos ellos poseen la molécula CD4 (CD4-). Los linfocitos CD8 no expresan en condiciones normales el receptor CD4 pero se sabe que tras la infección de determinados virus como el HHV-6 si pueden expresarlo.



Más recientemente se han caracterizado otros correceptores del virus como son los receptores celulares del tipo CC o CXC de ciertas quimioquinas. El correceptor CCR5 es fundamentalmente utilizado por las cepas del VIH con tropismo por los monocitos (monocitotrópicas) mientras que el CXCR4 lo es por las que presentan linfocitotropismo; este receptor CXC también se denomina fusina y su ligando natural es el SDF-1. Se cree que las cepas inductoras de sincitios pueden utilizar ambos correceptores, aunque fundamentalmente

utilicen los CXCR4. Otros receptores como el CCR3 podrían ser utilizados por las cepas en las personas que no expresan los anteriores receptores. Se cree que existen algunas sustancias, que se han denominado intracinas, que son capaces de bloquear la expresión de los correceptores a nivel intracelular. También pueden actuar como receptores los fragmentos Fc de las inmunoglobulinas y receptores del complemento utilizados por complejos antígeno-anticuerpo. La presencia en la superficie viral de material celular como los antígenos HLA o la beta2-microglobulina permiten que al ponerse en contacto virus y células la unión se realice a través de zonas de adhesión que permiten la unión gp120-CD4 en los linfocitos o de la gp120-fusina en células del epitelio rectal e incluso al receptor Gal-C de algunas células del sistema nervioso, células que probablemente presenten más receptores. La existencia en el virión de algunas enzimas como la ciclofilina se piensa que permite la interacción con las proteínas de la cápside facilitando la denudación viral y en este sentido se han ensayado derivados de la cicloserina A sin acción inmunosupresora, que ejercen acción sobre la ciclofilina, como posibles antirretrovirales.

Una vez que tiene lugar la interacción entre la gp120 y los receptores se produce la fusión entre las membranas de la célula y del virus que tiene como responsable a la gp41 que se insertará en la membrana celular permitiendo la internalización de la nucleocápside del virus y la desencapsidación de su genoma.

Tras la entrada se inicia la reproducción del virus (replicación) por transcripción inversa o retrotranscripción (2) mediada por la transcriptasa inversa del virión y

que conduce a la formación de la primera cadena del ADN a partir del ARN viral. La segunda cadena del ADN requiere la acción de la ribonucleasa H. La doble cadena así generada es integrada (3) por medio de la integrasa viral en el ADN de la célula, aunque parte del ADN formado puede persistir en el citoplasma de la célula sin integrarse dentro del genoma celular. La integración del ADN proviral en el genoma celular puede depender del estado de activación de la célula, pero parece ser inespecífica. Se cree que en los linfocitos este ADN no integrado podría producirse por la entrada de múltiples viriones en la célula; se sabe que la copia del material genético del VIH como ADN se almacena en el citoplasma de la célula (latencia preintegración) y se va integrando en los cromosomas de la célula a medida que pasa el tiempo y como consecuencia de estímulos sobre la célula (este fenómeno podría explicar en parte las infecciones silentes y ser base para la preparación de vacunas con ADN desnudo). A pesar de que el VIH puede infectar linfocitos quiescentes, en éstos la transcriptasa inversa y la integrasa no parecen ser eficientes y se suele producir un estadio preintegración con ADN proviral fundamentalmente extracromosómico o complejos ARN/ADN con transcripción inversa incompleta que guardarían la capacidad de integrarse con posterioridad.

El proceso de retrotranscripción y de integración no solo depende de los factores del VIH ya que en ellos juega un papel importante la propia activación celular.

Una vez integrado en el material genético de la célula el provirus puede permanecer latente o empezar a multiplicarse de una forma controlada o de

una forma masiva, en cuyo caso ocasionará efectos citopáticos sobre la célula mientras que en la latencia, producida tras la integración del provirus, no se producen alteraciones patológicas. La activación celular por diferentes factores, como antígenos, mitógenos, citoquinas o virus heterólogos pueden activarla y producir una cascada de acontecimientos que llevan a la expresión del genoma viral; estos factores, entre los que el NF- κ B es el principal factor regulador de la transcripción del VIH a partir de su estado de latencia, llevan a una nueva transcripción (4) que supone la síntesis de ARN del virus a partir del ADN proviral integrado en la célula. Este ARN se sintetiza como un único transcrito que debe volver al citoplasma de la célula para procesarse en transcritos de diferente tamaño y en los que son fundamentales las proteínas Tat y Rev. Se piensa que el resto de acontecimientos requieren señales específicas sin las que sólo se forman partículas virales maduras sin ARN viral. En ensamblaje (6) del core ocurre en la membrana celular y parece comenzar con la asociación de la proteína p17 de la matriz con el dominio citoplasmático de la proteína gp41. También parece que el clivaje de las proteínas del core se produce a partir de poliproteínas precursoras durante la formación de la partícula y después de ella. La síntesis de las proteínas de la envoltura viral se producen en el retículo endoplásmico de la célula huésped a partir de la gp160; ésta en el aparato de Golgi es clivada por una proteasa para producir gp120 y gp41 antes de transportarlas a la superficie de la célula. El virión maduro está compuesto por una membrana, que incluye las proteínas virales gp120 y gp41, además de varias proteínas celulares, un core que contiene ARN viral, transcriptasa inversa e integrasa. Otras proteínas no son

empaquetadas en los viriones y sólo actúan en los pasos que preceden a la liberación de los virus.

Se piensa que la vida libre de los viriones es muy corta, aproximadamente de 0,3-0,5 días (8-12 horas), y que en 2,6 días se realiza un ciclo viral completo con salida desde la célula infectada, infección productiva, vida libre, infección de otro linfocito, replicación intracelular y salida de nuevos viriones. De este modo se producirían unos 140 ciclos de replicación al año y en situaciones de equilibrio se estima que se producen y se destruyen del orden de 10^{12} viriones renovándose cada día alrededor del 30% de las partículas circulantes. De mismo modo se estima que del orden de 10^9 linfocitos CD4+ se producen y se destruyen diariamente probablemente a partir de la estimulación y proliferación de clones periféricos, lo que puede suponer un índice de recambio de 10 a 100 veces superior al fisiológico; en estas condiciones de equilibrio se piensa que cada 15 días se renueva la totalidad de los CD4+ circulantes siendo la vida media estimada de un linfocito infectado por el VIH de 1,2 a 2,2 días. También se ha calculado que cada célula infectada produce del orden de 10^4 a 10^5 partículas virales muchas de las cuales son defectivas, estimándose que un 1% del total de los linfocitos del organismo se infectan de novo cada día. Con esta dinámica poblacional y estimando la tasa de mutaciones del orden de 10^{-4} a 10^{-5} sustituciones por nucleótido copiado, se regeneran rápidamente distribuciones mutantes que podrían alcanzar los 10^{12} partículas virales circulantes en un individuo infectado.

Por lo tanto en el organismo humano infectado el VIH se encuentra como una mezcla de variantes genéticas estrechamente relacionadas que se denominan cuasiespecies. En el modelo de cuasiespecies se acepta que la secuencia de nucleótidos del virus es indeterminada a nivel individual y sólo se definiría de un modo estadístico. En algunos casos un genoma con una secuencia definida puede ser el mayoritario (secuencia maestra) pero no siempre ocurre así ni tiene por qué coincidir con la secuencia consenso de la población viral. Las familias de virus desarrollan una serie de complejos mecanismos, llamados de escape, para no ser eliminados por la respuesta defensiva del organismo ante su presencia. En el caso de los retrovirus estos mecanismos corresponden básicamente al desarrollo de variabilidad genética debida a la alta tasa de error de la transcriptasa inversa en la retrotranscripción y a la posibilidad de permanecer en estado latente en determinados reservorios. La transcriptasa inversa del VIH tiene una tasa de error similar a la de otros virus ARN y se estima del orden de 10^{-3} a 10^{-5} sustituciones por nucleótido copiado (de cada 1.000 a 100.000 nucleótidos copiados uno es erróneo); consecuencia de esta variabilidad se producen gran cantidad de virus defectivos pero también se da lugar a una alta diversidad de las proteínas virales que teóricamente puede permitirles escapar a los controles inmunitarios específicos y a la presión de los antirretrovirales.

Considerado globalmente el organismo humano infectado por el VIH no se puede hablar de que exista una verdadera fase de latencia, sin embargo esta es posible en células individuales y a pesar de que probablemente no contribuyan a una producción de virus superior al 1% son de gran

transcendencia porque pueden explicar la recidiva tras el fallo del tratamiento antirretroviral. En sangre periférica solo están infectados entre el 1 y el 10% de los linfocitos T CD4 circulantes, sin embargo en los órganos linfoides, especialmente los ganglios linfáticos, se piensa que pueden estar infectados más del 40% de los linfocitos CD4 presentes y que sólo una pequeña proporción de ellos, alrededor del 1%, replican activamente el genoma proviral que contienen produciendo del orden de 10^{10} viriones productivos al día y representarían a la población celular destruida (alrededor de 10^8); los virus producidos infectarían a un número parecido de células (alrededor del 1% del total) y esta población infectada de novo sería mayoritariamente de linfocitos activados para regenerar a los destruidos y en ellos el VIH experimentaría probablemente una replicación rápida sin fase de latencia. Se sabe por otro lado que el porcentaje de macrófagos infectados es muy pequeño, del orden de 1 por cada 15.000-100.000 en los órganos linfoides; a pesar de que la infección de células de las mucosas, células de Langerhans o de los macrófagos de la microglia cerebral suponen probablemente un reservorio muy pequeño del VIH, pueden jugar un papel transcendental en la transmisión sexual del virus y en la afectación del sistema nervioso central.

Reservorios virales en pacientes en terapia antirretroviral máximamente supresiva

La demostración de la existencia de estos reservorios (linfocitos, macrófagos, ganglios linfáticos, células dendríticas), ha impedido validar la teoría de la erradicación viral presentada por vez primera en la XI Conferencia de

Vancouver: dicha teoría se basaba en los resultados demostrados de la terapia antirretroviral en algunos pacientes, que conseguía reducir la replicación viral y los niveles plasmáticos de ARN viral, y utilizando modelos matemáticos basados en la cinética de dichas reducciones sugería que la erradicación viral podría ser posible tras 2-4 años de terapia antirretroviral máximamente supresiva.

En la V CRIO celebrada en Chicago Chun et al. demostraron la existencia de un reservorio viral latente en pacientes con viremia plasmática no detectable que presentaban ADN proviral integrado capaz de producir virus infeccioso tras su activación celular in vitro, y ADN no integrado en células infectadas e inactivas (lo que sugeriría la persistencia de replicación viral activa in vivo). El mismo autor en un estudio publicado en Nature en mayo de 1997 sugería la existencia de esta persistente replicación viral, demostrando que durante la fase asintomática de la infección existe una parte extremadamente pequeña de células CD4 inactivas e infectadas con provirus integrado capaz de replicarse. Serían estas células las causantes de que la infección progrese pese a que en cualquier momento la presencia de ADN viral integrado en los tejidos linfáticos es sólo una fracción mínima de la población potencial. También Wong et al. describían en Science en noviembre de 1.997 que habían hallado virus replicable en pacientes tratados con AZT/3TC/indinavir y que habían logrado la supresión continuada de la viremia en plasma: al no hallar indicios de mutaciones asociadas a resistencia a los fármacos u otras evoluciones en el virus, los autores sugerían la existencia de latencia viral. También Finzi et al. concluyeron en noviembre de 1.997 que una pequeña parte ($0,2-16,4/10^6$

células) de las células CD4 inactivas de pacientes que habían seguido tratamiento antirretroviral durante un largo tiempo contenían virus latente, y recomendaban considerar este hecho antes de decidir suspender el tratamiento en los pacientes que respondían al mismo.

En la XII Conferencia Mundial del SIDA celebrada en Ginebra se han presentado varios estudios que analizan la existencia de reservorios virales en pacientes que siguen tratamiento antirretroviral incluyendo inhibidores de la proteasa.

En un estudio, Finzi et al., intentan determinar la rapidez con que establecen los reservorios virales latentes tras la exposición al VIH así como la tasa de renovación de los mismos, mediante el análisis longitudinal del reservorio en los pacientes avirémicos participantes en el estudio anteriormente mencionado y añadiendo otros pacientes tratados con éxito mediante terapia antirretroviral durante la infección primaria por VIH. Para ello, los autores analizan la presencia de células con infección latente que presentan ADN viral integrado con capacidad de replicación. Se halló virus con capacidad de replicación rutinariamente, y en un análisis longitudinal a lo largo de 6 a 12 meses no se observó ningún decremento del reservorio latente. Además, se detectaron células con infección latente en todos los pacientes que empezaron la terapia antirretroviral durante la infección primaria por VIH.

Harrigan et al. intentan analizar el efecto de reducciones prolongadas en la replicación viral sobre las células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Con datos de 7 pacientes, los autores concluyen que la eliminación del ADN

proviral durante la terapia antirretroviral es lenta (un paciente con carga viral por debajo de 40 copias/ml durante más de 2 años retornó rápidamente a niveles de carga viral superiores a los basales tras interrumpir el tratamiento), a pesar de que exista una marcada supresión de la replicación viral, y sugieren que la erradicación viral puede no ser posible utilizando sólo la terapia antirretroviral.

Utilizando modelos de análisis matemático basados en la cinética del VIH y de las poblaciones linfocitarias, el estudio presentado por Neumann et al. intenta encontrar el origen de la carga viral persistente que presentan aquellos pacientes en los que la terapia antirretroviral logra controlar la replicación del VIH. Diez pacientes recibieron tratamiento antirretroviral con AZT/3TC/indinavir durante un mes, tras el cual se interrumpió la terapia para reanudarla otro mes más tarde. Se midió frecuentemente la carga viral, así como el recuento de células CD4, CD8 y otros marcadores de células T. Los datos cinéticos se analizaron en 3 diferentes modelos: 1) células infectadas de diferente vida media 2) células infectadas con diferente susceptibilidad a la terapia, y 3) células infectadas en dos compartimentos, uno de los cuales es un santuario al que los fármacos no pueden acceder. Iniciada la terapia, la carga viral en plasma registró una caída multifásica con tasas de decrecimiento cada vez menores: los tres modelos analizados se correspondían con este esquema de declive viral. Interrumpida la terapia, la carga viral no volvía a aumentar hasta transcurridos de 4 a 7 días: durante este período se produjo un aumento consistente en los recuentos de células CD4 y CD8. Los modelos matemáticos basados en un comportamiento no pueden explicar este resultado: sólo el

modelo de santuario para los fármacos puede explicar tanto el retraso en el aumento de la carga viral al interrumpir la terapia como el aumento correlacionado de las células T. Los autores concluyen que la existencia de un compartimiento que supone un santuario para los fármacos tiene importantes implicaciones para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas. En una sesión especial, Ho se mostró esperanzado sobre las posibilidades de conseguir la erradicación viral a pesar de la inviabilidad de la teoría tal como fue propuesta por primera vez en la Conferencia de Vancouver. Basándose en datos recientes sobre la eliminación viral y las tasas de decaimiento de las células en los reservorios latentes, el ponente estimó que la terapia antirretroviral podría eliminar todas las células con infección latente en un período de 10 años. Sin embargo, aún en los casos de indetectabilidad de la carga viral con las técnicas más sensibles, siempre se produce cierta replicación viral, lo que resulta en la infección potencial de otras células y en la posibilidad de mutaciones causantes de resistencia a los fármacos y de fallo de la terapia antirretroviral. Por ello, el ponente propone que debe estudiarse cómo acelerar la tasa de decaimiento de las células con infección latente (por ejemplo, estimulando la producción de linfocitos T citotóxicos (CTL), cómo estimular al sistema inmunitario para aumentar su habilidad de controlar la persistente, pero baja, renovación viral presente con la terapia, y cómo intensificar los tratamientos antirretrovirales para impedir toda replicación viral. En la segunda sesión plenaria de la Conferencia, también Fauci describió posibles estrategias de eliminación de estos reservorios, mencionando que en estudios in vitro la combinación de las citoquinas IL-2, IL-6 y TNF podía activar

la producción de virus de los reservorios. Los anticuerpos anti-CD3 también activan la producción de virus en las células con infección latente. Sin embargo, estos estudios in vitro no han llevado a la eliminación completa de estas células.

Cuando un paciente infectado por el VIH-1 deja de tomar la terapia de combinación (HAART) casi invariablemente el virus vuelve a niveles de replicación sustanciales (rebrote), aunque durante el tratamiento se hubiese vuelto indetectable por pruebas convencionales y durante largos periodos de tiempo, incluso de hasta 2 años.

Este rebrote se explica por la presencia de células infectadas en los lugares en los que los medicamentos no logran ejercer bien su acción (reservorios o santuarios del VIH-1 en los que el sistema inmune no es capaz de descubrirlo), principalmente por la presencia de linfocitos CD4+ en reposo infectados latentemente por el virus y que son, probablemente, estimulados por la presencia de factores normales en este ambiente, especialmente, parece ser, por citoquinas que, mediante la estimulación de estas células, serían capaces de activar la replicación viral con la producción de altos niveles del virus circulantes en ausencia de tratamiento antirretroviral efectivo. Se estima que en una persona infectada por el VIH, y por cada millón de ellas, pueden existir en reposo de 1 a 10 CD4+ infectados latentemente por el virus. Experimentos recientes del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) han demostrado que los CD4+ en reposo, e infectados latentemente por el VIH-1, son capaces de producir virus cuando se estimulan con diferentes moléculas presentes en los ganglios linfáticos, pero que en presencia de HAART las

células son incapaces de producir el virus. Entre las moléculas capaces de producir esta estimulación se encuentran las interleucinas 2 y 6 y el factor de necrosis tumoral, citoquinas que ya se había demostrado que eran capaces de inducir in vitro la replicación del VIH-1 en líneas celulares y en algunas células de la sangre.

Estos hallazgos sugieren que podría ser factible la estimulación de las células que contienen virus latentes y éstos, bajo la cobertura de la terapia HAART, ser eliminados; naturalmente se debe asumir que las células con infección latente, antes o después morirían y que los virus producidos puedan ser eliminados por el tratamiento con antirretrovirales.

Durante mucho tiempo se ha observado que algunos sujetos que estaban expuestos al VIH no se infectaban con el virus a pesar de haber estado repetidamente en situaciones de riesgo; estos sujetos, usualmente denominados Expuestos No Infectados (ENI), despertaron la atención de diferentes investigadores que hipotetizaron sobre la posibilidad de que existiese una resistencia natural a la infección por el VIH, posiblemente de naturaleza genética. Estas ideas iniciales se han reforzado con el conocimiento más reciente de los mecanismos patogénicos de la infección, ya que rápido recambio del VIH, al menos en el plasma, podría sugerir que existen mecanismos naturales que son eficaces eliminando al virus aunque su naturaleza completa se desconoce en la actualidad.

Se ha comprobado que algunos ENI poseían linfocitos que 'in vitro' eran muy resistentes a la infección por el virus y que dicha resistencia podría estar

asociada a la presencia de algunas mutaciones en las glucoproteínas de su membrana que podrían actuar como unos 'factores' que serían los que facilitarían la entrada del virus en la célula; estas proteínas se han denominado, con respecto al VIH, correceptores.

De otro lado se tenía el conocimiento que ciertas sustancias de naturaleza proteica soluble eran capaces de mediar e interactuar entre diferentes células. El concepto primario de mediación en los procesos inflamatorios se ha correspondido históricamente con diferentes nombres de estas sustancias; dado que el primer conocimiento que de ellas se obtuvo obedecía fundamentalmente a la realización de ensayos funcionales, las primeras denominaciones que se les dio hacían referencia a las células que las producían; de este modo se hablaba, entre otras, de linfocinas, monocinas o interleucinas según fuesen producidas por los linfocitos, los monocitos-macrófagos o los leucocitos polimorfonucleares. Sin embargo el conocimiento posterior permitió saber que las sustancias eran producidas por muy diferentes tipos celulares y se le aplicó el nombre más amplio de *citoquinas* para designar unos mediadores proteicos producidos por células que regulan la actividad de ellas mismas y de otras células. La aplicación de la genética molecular mediante la tecnología de ADN recombinante ha permitido aislar diferentes genes y obtener el producto que codifican de forma pura. Para algunos autores las citoquinas serían una especie de hormonas celulares. Durante la activación celular que sigue como respuesta a un estímulo se producen y se unen de forma transitoria a receptores específicos de membrana. Funcionalmente presentan retroregulaciones positivas y negativas entre sí y por lo general no

actúan solas sino con otras producidas por la misma célula pudiendo inducir, potenciar o inhibir la producción de otras citoquinas y/o modular negativa o positivamente los efectos de dichas citoquinas. Por otro lado al actuar sobre diferentes tipos celulares ejercen múltiples efectos (pleiotrópicas) e igualmente comparten muchos de ellos (redundantes). Dadas todas estas características se debe tener presente que algunos de los efectos que se atribuyen a ciertas citoquinas en realidad se podrían deber a otras con las que interactúan y éstas incluso ser desconocidas. Las citoquinas juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria e inflamatoria en las que se las puede considerar como un mensajero que rellena el vacío comunicativo entre los linfocitos y otras células del sistema inmunológico. El término de quimioquina que hace referencia a un tipo de citoquinas de bajo peso molecular (811 kD) con función quimiotáctica (de ahí su nombre) y que tienen un papel crítico como iniciadoras y promotoras de las reacciones inflamatorias. Son producidas por una gran variedad de células en respuesta a estímulos exógenos o endógenos, y se caracterizan por tener un efecto quimiotáctico sobre distintos leucocitos u otras células en las que determinan un incremento de su adhesión a las células endoteliales y/o su activación.

En el ciclo vital del VIH se sabe que necesita penetrar en la célula que infecta para poder replicarse en su interior y producir nuevos viriones. Se conoce que el VIH puede penetrar en las células a través del acoplamiento de los componentes de las membranas de célula y virus. Para ello es necesario la presencia en la célula de receptores de alta afinidad, como la molécula CD4 con la que se produce la fijación de la proteína gp120 de la envoltura del VIH.

También se ha comprobado 'in vitro' que diferentes tipos celulares pueden ser infectados por el VIH y no todos ellos poseen la molécula CD4 (CD4-) y que el VIH no infecta a células de otros animales que si expresan la molécula CD4 (no podían infectarse con el VIH células de ratón que también expresan CD4). Estos hechos han conducido en la última década a una intensa investigación para encontrar correceptores del VIH; fruto de dicha investigación ha sido la identificación de que al menos son necesarios 2 receptores de transporte localizados en la superficie celular de las células inmunológicas que comúnmente ataca el VIH. Los monocitos y macrófagos manifiestan un receptor diferente al de los linfocitos CD4+. Identificar ambos receptores, y varias de las quimioquinas que los estimulan, ha permitido establecer un campo de investigación clínica sobre las quimioquinas.

Desde hace más de 10 años se ha hipotetizado sobre la presencia de un 'factor celular antiviral' (Levy) que inhibiría la replicación del VIH dentro de las células infectadas y que sería producido por los linfocitos CD8 y que podría explicar la evolución lenta, o la falta de progresión, que algunos sujetos infectados presentan. Si bien dicho factor no se ha aislado de momento, ha sido probablemente la base teórica de las investigaciones que han conducido a la caracterización a finales de 1.995 de diferentes quimioquinas (RANTES, MIP-I alfa -MIP-1a- y MIP-I beta -MIP-1b-) que producidas por los linfocitos CD8 son capaces de inhibir la replicación in vitro de algunas cepas del VIH-1. La identificación de personas que estando expuestas persistentemente al VIH no se infectaban condujeron al estudio de las características genéticas que estas personas pudieran presentar. Primeramente se pensó que los genes del

sistema HLA (antígenos leucocitarios humano, *human leukocyte antigens*), uno de los mayores sistemas de histocompatibilidad compuesto por una serie de proteínas de membrana que se hallan codificadas por genes situados en el brazo corto del cromosoma 6, podrían actuar como protectores de la infección VIH. Así se vieron que algunas distribuciones de alelos de clase I y II del sistema HLA se presentaban en ENI, aunque posteriormente estos hallazgos se han relacionado con la actividad de las células T citotóxicas y se pensó que otros factores genéticos no HLA también podrían influir en la susceptibilidad a la infección por el VIH y el curso de la misma.

En 1996-97 algunos estudios aventuraron el papel de protección que frente a la infección VIH tenía un defecto cromosómico, la homocigotidad para una delección de 32 pares de bases en un gen receptor de quimioquinas, el CCR5, o anteriormente CC-CKR5, (CCR5 32). Se habían estudiado más de 60 personas homocigotas para la delección CCR5 32 que no presentaban infección por el VIH a pesar la repetida exposición; sin embargo ya se han descrito algunos casos de gente que presenta esta delección CCR5 y se han infectado con el virus. Aparentemente, a pesar de que se ha sugerido que la infección inicial se produciría por cepas que utilizan este correceptor y no otros, sería lógico pensar que la existencia de otros correceptores permitiría la infección en estos sujetos con cepas CXCR4 trópicas (ver luego) por lo que el papel de la delección CCR5 en la protección no está perfectamente dilucidado. Igualmente se piensa que la presencia de una copia de la delección CCR5 también influye en el curso de la enfermedad y su evolución a SIDA, como ocurre en las personas heterocigotas para el CCR5.

En este estado de conocimientos se sabe que los receptores de las quimioquinas, que son proteínas de la superficie de la célula que ligan las quimioquinas, pueden desempeñar un papel importante en la susceptibilidad al VIH y en la progresión de la enfermedad.

Existen diferentes clasificaciones de las quimioquinas, que pueden variar en función de los continuos conocimientos que se van adquiriendo en este campo de investigación; según el número y la situación de la cisteína las quimioquinas se han clasificado en tres grupos: C, CCP y CXC (la C hace referencia al residuo cistino; por ejemplo las CXC tendrían un solo aminoácido –X- entre dos residuos). Otras clasificaciones, basándose en criterios estructurales y en la localización cromosómica, las ha dividido en dos subfamilias, alfa (cromosoma 4) y beta, (cromosoma 17).

Del mismo modo sus receptores se han agrupado en familias en base al ligando de la quimioquina que unen: CCP, CXC, o ambos. Según se han ido identificando se les ha denominado con la letra R de receptor y un número (así CXCR-1, CXCR-2, etc.) si bien se referencian con nombres, muchas veces, diferentes según las clasificaciones que se utilicen, Algunos receptores fijan diferentes quimioquinas mientras que otros son más selectivos; el hecho de que una quimioquina pueda acoplarse a más de un receptor no significa que los receptores sean redundantes, la quimioquina puede serlo, puesto que los procesos biológicos iniciados después del acoplamiento con pueden ser muy diferentes. Están ampliamente distribuidos en las células hematopoyéticas. También existen receptores de los que no conocen su ligando (receptores

huérfanos), como los identificados recientemente en el gen TER1. Un rasgo característico de todos los receptores de las quimioquinas es tener una estructura como una serpentina que se ha llamado de 'siete dominios transmembrana'. Las partes extracelulares están implicadas en la unión de las quimioquinas mientras que las partes intracelulares están implicadas en el envío de señales a la célula de las que pueden resultar alteraciones de las funciones celulares tales como activación, movimiento o migración, usualmente a lo largo de un gradiente de concentraciones de quimioquinas. Se sabe que algunos receptores de las quimioquinas juegan un papel en la patogénesis o susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. El VIH-1 o el VIH-2 utilizan algunos receptores CCP o CXC como cofactores de entrada en la células. El DARC (antígeno de Duffy de los eritrocitos) es un cofactor para la entrada de *Plasmodium vivax* en los eritrocitos y como en el caso del CCR5 con delección 32 y el VIH, la resistencia a *P. vivax*. en *la malaria está asociada con una falta de expresión DARC; diferentes virus de la familia Herpes (virus de Epstein-Barr, Cytomegalovirus, virus del Herpes)* contienen receptores funcionales homólogos de quimioquinas humanas que hacen pensar que algunos virus pueden usar estos receptores para subvertir los efectos de las quimioquinas del huésped.

En el papel que en la infección VIH desempeñan las quimioquinas y sus receptores es importante recordar los conceptos del tropismo o selección de células que tiene el VIH. En este sentido el VIH que muestra preferencia por infectar las células del sistema monocito-macrófago se dice que es macrófagotrópico o VIH M-trópico. Por el contrario el VIH que tiene preferencia

por los linfocitos T CD4 se dice que linfotrópico o VIH T-trópico. El virus M-trópico se reproduce dentro de las células mononucleares de sangre periférica (linfocitos sanguíneos), pero no induce la formación de sincitios (agrupación de células cuyas membranas se han unido). Se considera que las cepas del VIH que no induce la formación de sincitios (NIS) son menos virulentas que las que si son capaces de inducir la formación de sincitio (IS). Las cepas del VIH IS se han asociado con la progresión rápida de la enfermedad y un pronóstico desfavorable. Las cepas T-trópicas son capaces de inducir la formación de sincitios. Las cepas del VIH M y T-trópicas coexisten dentro del organismo. No se conoce que exista un periodo de la enfermedad durante el cual todo el virus en una persona es completamente M-trópico o T-trópico aunque se piensa que la infección inicial por el virus se establece por la cepa M-trópica, y el cambio a T-trópico ocurre después; se cree que la cepa M-trópica está adaptada para infectar las membranas mucosas, lo que explicaría por qué algunas personas que carecen de receptores para los virus M-trópicos no resultan infectadas a pesar de haber sido expuestas repetidamente al virus. Además, es posible que la falta de estos receptores también proteja a las personas de la infección transmitida por jeringuillas infectadas o productos sanguíneos contaminados. Algunos autores piensan que el cambio viral de NIS a IS refleja un cambio de tropismo y que el VIH que en primer lugar ha seleccionado macrofagos para la infección cambia a la selección de linfocitos T. Se sabe que el correceptor para el virus T-trópico es un receptor de las quimioquinas que se ha denominado fusina, LESTR o CXCR4.

Se conoce que el VIH M-trópico puede emplear los receptores CCR5 y CCR3 para entrar en la célula, y que una parte específica de la gp120 del VIH interactúa con estos receptores después de que la gp120 se ha acoplado con la molécula CD4 a través de un desenrollamiento de la cadena V3 que muestra el componente por la que se une al CCR5.

El receptor CCR5 en respuesta a las quimioquinas CC RANTES, MIP-1a y MIP-1b transduce señales que hacen que el monocito muestre una quimiotaxis hacia las áreas de inflamación. Estas quimioquinas pues inhiben la infección de las cepas M-trópicas primarias del VIH-1 y células facilitadoras T CD4+ (dado que el CCR5 media la entrada de estas cepas en las células después de la unión de la gp120 a la molécula CD4). Sin embargo las cepas T-trópicas, que usan otro receptor CXCR4, no son inhibidas por las quimioquinas CC. De un modo similar el VIH T-trópico después de acoplarse al CD4 desenreda un componente de la gp120 que se une al receptor CXCR4. El ligando natural del receptor CXCR4 o fusina es un factor quimiotáctico aislado a partir de células del estroma y designado por este hecho como SDF1 (stromal derived factor 1). El SDF1 es un potente inhibidor de las cepas T-trópicas porque se une a un receptor natural CXCR4 y bloquea la entrada del VIH en los linfocitos. Otros receptores como CCR1, CCR2a, CCR3 y CCR4 no permiten la fusión, y diferentes quimioquinas como RANTES, MIP-1a y MIP-1b son capaces de bloquearla. CCR3 y CCR2b se piensa que son cofactores de entrada del VIH con tropismo dual. Estudios en células derivadas de la microglía cerebral han demostrado que CCR5 y CCR3 facilitan la entrada del VIH en estas células.

En resumen, el tropismo de las cepas del VIH parece que está determinado en parte por el uso de los receptores de las quimioquinas. En sangre periférica, aunque las células T y los monocitos expresan CXCR4 y CCR5, las cepas del VIH que utilizan CXCR4 tienden a infectar predominantemente a los linfocitos T, mientras que las cepas que utilizan CCR5 infectan a linfocitos T y monocitos-macrófagos. Este tropismo se correlaciona con la habilidad del virus para inducir sincitios en líneas de células T. Los virus IS (a menudo presente en el curso tardío de la infección) tienden a ser CXCR4 trópicos, mientras que los virus NIS (que parecen ser los virus que se transmiten in vivo) tienden al tropismo CCR5. Sin embargo algunos virus IS primarios pueden usar CXCR4 o CCR5 y algunos pueden usar ambos correceptores, así como CCR2b o CCR3. El mecanismo exacto con el que el VIH interactúa con CXCR4 o CCR5 y el por qué esta interrelación, junto con la unión CD4, permite al virus entrar en la célula no se conoce de un modo claro. Parece involucrar interacciones entre el asa V3 y otras partes de la proteína de envoltura gp120 con dominios extracelulares del CCR5 o CCR2b y puede implicar interacciones en múltiples pasos con la molécula CD4, el receptor de la quimioquina y otros componentes de la superficie de la célula. Las quimioquinas pueden inhibir la entrada del VIH por competición con el receptor, insensibilización, secuestro o internalización; a través de la alteración de la afinidad del receptor o inhibiendo pasos postunión, como la fosforilización o a través de mecanismos de acoplamiento

Siendo CCR5 y CCR3 cofactores para la entrada de los virus M-trópicos y no inductores de sincitio, que serían los que preponderantemente infectarían in vivo, se explica parcialmente por qué la ausencia de CCR5 confiere protección

frente a la infección por el VIH-1; esta ausencia se encuentra en aproximadamente el 1% de la población caucasiana de descendencia europea, debido a una delección de 32 pares de bases. Un 15 o 20% de esta misma población sería heterocigótica, lo que podría conferir una protección parcial o una progresión más lenta hacia la enfermedad, siendo susceptibles a la infección pero menos que la población general.

Estos conocimientos dejan posiblemente abiertas las puertas para poder diseñar y ensayar fármacos que ataquen los procesos específicos de acoplamiento viral. Se piensa que el conocimiento más profundo de proceso permitiría poder alterar la estructura del CCR5 para bloquear la penetración del VIH y que la célula pueda seguir reaccionando a las quimioquinas que lo utilicen y podría resultar posible diseñar un compuesto que bloquee el correceptor del VIH sin ocasionar una señal biológica no deseada, como puede ocurrir con una quimioquina natural. La estrategia podría consistir en bloquear todos los correceptores potenciales del VIH con lo que el virus no infectaría nuevas células y dejar que el sistema inmunológico elimine la población celular previamente infectada. En los sujetos con enfermedad avanzada se podría seguir un proceso en tres fases: reducción de la replicación viral a niveles indetectables mediante el tratamiento antirretroviral de combinación, empleo de quimioquinas para bloquear los receptores del VIH y potenciar el sistema inmunológico y finalmente el empleo de vacunas terapéuticas que permitiesen una respuesta orgánica amplia que eliminase los virus restantes. Sin embargo no se debe perder de vista que la función primaria de las quimioquinas es la atracción de monocitos hacia el lugar de la infección, por lo que podrían

estimular la infección de otras células. Los datos actuales sugieren que la activación linfocitaria es a la vez un mecanismo facilitador de la infección y de la replicación del VIH y un mecanismo de protección mediante la inducción de la síntesis de factores protectores.

Qué aportan las clasificaciones ?

Desde el momento que se produce la infección por el VIH el paciente puede estar asintomático o presentar una gran variedad de cuadros clínicos. Con fines epidemiológicos es útil la clasificación más sencilla de pacientes portadores o pacientes con SIDA.

Sin embargo, con fines a establecer comparaciones que permitan evaluar los ensayos clínicos de diferentes tratamientos, establecer el valor pronóstico de determinados marcadores o conocer la historia natural de la infección, se ha hecho necesario la creación de clasificaciones más complejas.

Entre 1986 y 1987 los **CDC** elaboraron una clasificación de la infección por VIH-1 y la definición de caso de SIDA en adultos y en niños menores de 13 años que fue sustituida por otra a principios de 1993. De un modo parejo la **OMS** establece en 1985 la definición de caso de SIDA en Africa.

Clasificación CDC 1986

Adultos

No está actualmente en uso aunque por su carácter eminentemente clínico es citada con cierta frecuencia. Comprende 4 grupos (de I a IV) mutuamente excluyentes y progresivos de evolución de la infección.

- **Grupo I:** Infección aguda demostrada por seroconversión
- **Grupo II:** Infección asintomática.
- **Grupo III:** Adenopatias generalizadas persistentes, clínicamente asintomáticos.
- **Grupo IV:** Otras enfermedades: Manifestaciones clínicas de la infección VIH.

A su vez son posibles subclasificaciones en los grupos II y III atendiendo a la presencia o ausencia de determinados marcadores biológicos (cifra linfocitos CD4, β 2microglobulina, niveles de antígeno p24, cifra de plaquetas). En el grupo IV existen varios subgrupos (de A a E) que no son excluyentes entre sí (se puede clasificar al paciente en varios de estos subgrupos en función de sus síntomas). Por su interés, como enfermedades indicativas de SIDA merece destacarse el subgrupo C (enfermedades infecciosas asociadas al VIH-1), categoría C1, que se recogen en otra tabla.

Los subgrupos del grupo IV se pueden esquematizar en:

- **Subgrupo A:** Enfermedad constitucional.

- **Subgrupo B:** Trastornos neurológicos.
- **Subgrupo C:** Enfermedades infecciosas asociadas al VIH-1.
- **Subgrupo D:** Neoplasias asociadas al VIH-1.
- **Subgrupo E:** Otras enfermedades asociadas con el VIH-1 y no incluidas en los anteriores grupos.

También se incluían en esta clasificación los criterios de diagnóstico de complejo relacionado con el SIDA (CRS) que hoy pueden incluirse en el wasting syndrome y ser por lo tanto un caso de SIDA como se recogía en la clasificación de 1987.

Menores 13 años

Es similar a la de los adultos y comprende tres clases principales (P0, P1 y P2).

La clase **P0** comprende los hijos de madres infectadas que no presentan evidencia cierta de estar ellos infectados. Las otras dos clases son excluyentes entre sí: La clase **P1** comprende los niños infectados asintomáticos y se divide en tres subclases atendiendo al estado de su función inmunológica (subclases A-C); la clase **P2** incluye a los menores de 13 años infectados y con síntomas y se divide en varias subclases (A-F), y algunas de éstas en categorías, similares a las del grupo IV de los adultos.



Clasificación CDC 1993

Es la que sustituye a la clasificación de 1986 y a la definición de caso de SIDA de 1987. Se basa fundamentalmente en el recuento de linfocitos CD4. Añade

nuevas categorías clínicas a las aceptadas con anterioridad. Como en la anterior, las categorías son excluyentes y el enfermo debe clasificarse en la más avanzada de ellas.

Categorías según la cifra de linfocitos CD4 (o porcentaje respecto a los linfocitos totales)

- **Categoría 1:** Más de 500 / microlitro (> 28%) Categorías clínicas: A1, B1 y C1
- **Categoría 2:** Entre 499 y 200 / microlitro (28-14%) Categorías clínicas: A2, B2 y C2
- **Categoría 3:** Menos de 199 / microlitro (< 14%) Categorías clínicas: A3, B3 y C3

La **categoría clínica A** se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente.

La **categoría clínica B** se aplica a los pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por el VIH pero que no se encuadren dentro de la categoría clínica C.

La **categoría clínica C** se aplica a los pacientes que han presentado alguno de los cuadros incluidos en la definición de SIDA de 1987 más otros tres nuevos (ver **situaciones clínicas** diagnósticas de SIDA).

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA. Las dos últimas categorías, basadas en el recuento de CD4, no se aceptan por la OMS para Europa.

Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA

Se aceptan cuando existe una infección por VIH bien documentada y no existe otra causa de inmunodeficiencia.

Son las incluidas en el grupo IV C1 de la clasificación de 1986, la definición de caso de SIDA de 1987 (23 primeras) y la categoría C de la clasificación de 1993.

- 01. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
- 02. Candidiasis esofágica
- 03. Coccidioidomicosis generalizada
- 04. Criptococosis extrapulmonar
- 05. Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
- 06. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos
- 07. Retinitis por citomegalovirus
- 08. Encefalopatía por VIH

- 09. Infección por el virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
- 10. Histoplasmosis diseminada
- 11. Isosporidiasis crónica
- 12. Sarcoma de Kaposi
- 13. Linfoma de Burkitt o equivalente
- 14. Linfoma inmunoblástico o equivalente
- 15. Linfoma cerebral primario
- 16. Infección por MAI o M kansasii diseminada o extrapulmonar
- 17. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
- 18. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
- 19. Neumonía por P carinii
- 20. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 21. Sepsis recurrente por especies de Salmonella que no sean S typhi
- 22. Toxoplasmosis cerebral
- 23. Wasting syndrome (síndrome de desgaste)
- 24. Carcinoma de cérvix invasivo

- 25. Tuberculosis pulmonar
- 26. Neumonía recurrente

Las infecciones por citomegalovirus, herpes simple y toxoplasma si se producen en pacientes con edad superior al mes. Ninguna de estas infecciones o neoplasias son indicativas de SIDA si no están asociadas a una seropositividad VIH demostrada; además deben demostrarse por histología, citología y/o cultivo.

Clasificación de la OMS

Adultos residentes en Africa

Criterios mayores

- Pérdida de al menos el 10% del peso corporal
- Diarrea crónica de más de un mes de evolución
- Fiebre intermitente o constante de más de un mes de evolución
- Astenia y debilidad corporal

Criterios menores

- Tos persistente de más de un mes de evolución
- Dermatitis extensa y pruriginosa
- Herpes zoster recurrente durante los últimos 5 años
- Candidiasis orofaríngea

- Herpes simple crónico diseminado
- Linfadenopatía generalizada

La presencia de sarcoma de Kaposi o de meningitis por criptococo son suficientes por sí solos para aceptar el diagnóstico de SIDA.

Se deben cumplir al menos dos criterios mayores y uno menor en ausencia de cualquier otra causa de inmunosupresión: Neoplasias, malnutrición severa u otros factores.

Generalidades

No existe ninguna manifestación clínica que sea característica de la infección VIH o del SIDA y, aunque la presencia de alguna de ellas puedan sugerir en un contexto determinado la presencia de la infección, no es posible establecer un diagnóstico clínico de la enfermedad por lo que éste solo se puede establecer de un modo definitivo por técnicas de laboratorio. Por medio de ellas es posible detectar al propio virus o algunos de sus componentes, como proteínas y ácidos nucleicos (métodos directos, ya sea mediante cultivo vírico, detección de antígeno viral o la amplificación de una parte del material genético del virus, por ejemplo por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), bDNA (ADN ramificado), etc.).

Sin embargo la práctica habitual es detectar los anticuerpos específicos que el organismo produce como respuesta a la presencia del virus (métodos indirectos) y la mayoría de las técnicas empleadas se basan en el enzimoimmunoanálisis (método ELISA o EIA.) para las pruebas masivas de

cribado o en los inmunoblots para las pruebas de confirmación. Por lo tanto en la mayoría de los casos la seropositividad frente al VIH se detecta a partir de una extracción sanguínea del sujeto con la que se realiza la determinación de anticuerpos anti-VIH por alguna técnica serológica.

Después de la exposición al VIH cerca de la mitad de los pacientes que se infectan desarrollan en las primeras semanas de infección (10-30 días) un cuadro pseudogripal que se conoce como síndrome retroviral agudo y que corresponde a las manifestaciones clínicas de la primoinfección. Aunque después de la infección el primer marcador serológico que se detecta en algunos pacientes es al antígeno p24, algunas semanas después aparecen los anticuerpos que se dirigen frente al VIH y se pueden detectar por las técnicas de cribado actuales en la mayoría de los pacientes infectados antes de transcurridos tres meses de la exposición al virus. Dentro de los 6 meses de la infección por VIH más del 95% de las personas infectadas presentan seroconversión (paso de seronegatividad a seropositividad) por estas técnicas. Sin embargo el tiempo que transcurre entre la infección y la detección de la seropositividad, que también se denomina 'periodo ventana', es variable de unos sujetos a otros y también dependiente de la vía de transmisión por la que se ha adquirido el VIH; así se ha visto que los sujetos que se han infectado a partir de la recepción de sangre contaminada por medio de transfusiones pueden tener anticuerpos detectables en la mayoría de los casos en 3-6 semanas, mientras que los sujetos infectados por vía sexual el periodo de seroconversión es algo más largo.

En general las técnicas que son más sensibles para la detección de anticuerpos dirigidos frente al core del VIH se pueden positivizar antes, al igual que las que detectan anticuerpos de la clase IgM, si bien este tipo de anticuerpos no son específicos solamente de la primoinfección y pueden aparecer en etapas posteriores del desarrollo de la infección. De este modo los primeros anticuerpos que se suelen positivizar son los anti-p24 y anti-gp160, mientras que el resto de los anticuerpos van apareciendo de modo progresivo en las semanas siguientes.

Con el desarrollo de la infección y conforme se acerca la transición a SIDA algunos anticuerpos dejan de ser detectables y en casos excepcionales se ha descrito en adultos la completa negativización (serorreversión) si bien los casos no han sido completamente documentados. También en casos de rápida evolución de la infección se ha observado que los anticuerpos se han desarrollado tardíamente.

A diferencia de otras enfermedades infecciosas, en las que la detección de anticuerpos refleja usualmente una exposición previa al agente patógeno y su erradicación en un tiempo pasado, en la infección VIH/SIDA la presencia de anticuerpos expresa un estado de portador del virus, y por consiguiente la posibilidad de transmitirlo a otros, aún en ausencia de manifestaciones clínicas de la infección.



Pruebas serológicas de cribado y confirmación

La investigación de anticuerpos específicos frente al VIH-1 es la metodología más ampliamente utilizada para detectar a las personas infectadas por este virus. Aunque la muestra que se puede analizar puede ser de diferente naturaleza, en la actualidad lo más frecuente es el empleo del suero o del plasma obtenido de una extracción sanguínea del sujeto; pero también pueden emplearse diferentes líquidos orgánicos, especialmente orina y saliva, con los que también pueden realizarse pruebas confirmatorias, y que pueden ser útiles en cribados de amplios grupos poblacionales, en los sujetos que no desean someterse a una extracción de sangre, además de que no suponen un riesgo adicional para el sujeto que realiza la extracción (punción accidental).

Pruebas de cribado (screening)

Existen diferentes métodos para la realización de las pruebas de cribado para la detección de anticuerpos específicos frente al VIH. Entre ellos las técnicas ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay), pruebas de aglutinación y análisis dot-blot son las más utilizadas, especialmente el ELISA que también se denomina análisis inmunoenzimático (abreviado, EIA).

Los ELISA o EIA

La comercialización de las técnicas EIA para la detección de anticuerpos anti-VIH arranca en 1.985 y en la actualidad se usan de un modo rutinario en todos los laboratorios de Microbiología Clínica y en los Bancos de Sangre o Centros de Transfusiones seguramente de casi todos los países desarrollados del

mundo.

En ellas el antígeno puede proceder del lisado viral de un cultivo (como en los primeros EIA disponibles que se llamaron de 1ª generación) o bien de proteínas recombinantes o péptidos sintéticos de 10-50 aminoácidos específicos del VIH (que se han calificado como EIA de 2ª. y de 3ª. generación). Prácticamente la totalidad de las empresas que ofrecen reactivos diagnósticos tienen su técnica anti VIH que, en España, es aprobada después de un estudio exhaustivo por el Instituto Carlos III.

Según su diseño para reconocer la presencia de anticuerpos se habla fundamentalmente de cuatro tipos de EIA diferentes: indirecto, competitivo, tipo sandwich y de captura. Los dos últimos suelen ser los más sensibles y específicos; dentro de los primeros los indirectos son más sensibles que los competitivos y éstos mas específicos que aquellos. Durante los últimos años se han desarrollado técnicas mixtas que permiten detectar simultáneamente anticuerpos frente al VIH-1 y frente al VIH-2, e incluso frente a otros retrovirus, y se utilizan rutinariamente en la mayoría de los centros de nuestro país. Más recientemente se han desarrollado técnicas duales que permiten la detección simultánea de antígeno y de anticuerpos frente al VIH-1.

De un modo esquemático, la muestra, suero normalmente, se enfrenta en un soporte, generalmente un pocillo de una placa de microtitulación, a un componente vírico que actúa como antígeno. Si en el suero existen anticuerpos específicos, éstos se unen con el antígeno formando un complejo que se pone

en evidencia mediante una reacción enzimo-cromática que puede ser visualizada a simple vista o medida con un fotómetro. Por lo general, en las técnicas ELISA no competitivas, la muestra es positiva cuando se desarrolla color. Métodos más modernos emplean técnicas de quimioluminiscencia. Las técnicas EIA, por lo general muy sensibles, detectan mínimas cantidades de anticuerpos por lo que pequeñas interferencias de sustancias similares podrían conducir a un resultado positivo falso. La probabilidad de un resultado falsamente positivo es mayor cuanto más baja es la prevalencia de la infección en la población estudiada. En contraposición y en la actualidad también son técnicas muy específicas, pero la práctica habitual de los centros que obtienen resultados positivos es utilizar al menos otra técnica ELISA para reafirmar la positividad, a ser posible con un diseño de reconocimiento de anticuerpos diferente; cuando la positividad se repite con un segundo EIA se confirman los resultados con otras técnicas de alta especificidad, usualmente con técnicas de inmunoblot o IFI. Además se suele solicitar siempre una segunda muestra del paciente para evitar posibles equivocaciones en la manipulación de los sueros con lo que la probabilidad de emitir resultados erróneos queda muy reducida. A pesar de todo hay descritas posibles causas de resultados **falsos**, positivos y negativos, de las pruebas EIA que se recogen en la siguiente tabla.

FALSOS POSITIVOS DE LOS EIA	FALSOS NEGATIVOS DE LOS EIA
<p>Interferencia de</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos como los que se dirigen frente antígenos de músculo liso, células parietales, mitocondriales, nucleares, leucocitarios y de células T. • Presencia de anticuerpos IgM frente al core del virus B de la hepatitis y frente al virus A de la hepatitis • Anticuerpos frente a antígenos leucocitarios de clase II de células H9 que pueden estar presentes en mujeres embarazadas multiparas y sujetos politransfundidos. 	<p>Periodo de incubación de la infección o enfermedad aguda antes de la seroconversión (periodo ventana)</p>
<p>Enfermedades del hígado como hepatopatía alcohólica grave, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante</p>	<p>Tratamientos inmunosupresores intensivos o prolongados</p>
<p>Inactivación del suero por calor o positividad a RPR (reaginas plasmáticas)</p>	<p>Procesos malignos</p>
<p>Procesos hematológicos malignos, como linfomas</p>	<p>Transfusión de reposición</p>
<p>Infección por VIH-2 u otros retrovirus</p>	<p>Transplante de médula ósea</p>
<p>Infecciones agudas por virus ADN</p>	<p>Disfunciones de las células B</p>
<p>Vacunación contra la gripe</p>	<p>Interferencia de factores reumatoideos</p>
<p>Insuficiencia renal crónica y transplante renal</p>	<p>Equipos que detectan principalmente anti-p24</p>
<p>Síndrome de Steve-Johnson</p>	<p>Pérdida de estabilidad de los componentes del equipo de reactivos</p>
<p>Anticuerpos anti-VIH-1 adquiridos de forma pasiva, por ejemplo mediante inmunoglobulinas.</p>	

Otras técnicas de cribado

Las técnicas de aglutinación suelen emplear péptidos sintéticos o proteínas recombinantes del VIH como fuente de antígeno y se realizan con partículas de látex o hematíes entre otros. Por lo general son técnicas menos complejas

metodologicamente que los EIA, más rápidas y baratas por lo que en algunas situaciones, como países en desarrollo, pueden ser una alternativa válida a pesar de que también su sensibilidad y especificidad son menores. Las técnicas de inmunoadherencia suelen ser de fácil y rápida realización técnica por lo que se han empleado algunas veces en procedimientos de urgencia ya que poseen una sensibilidad alta. Sin embargo en muchos centros se han desplazado por técnicas EIA que se pueden realizar con aparatos automatizados y que permiten obtener resultados en poco menos de una hora.

Pruebas de confirmación

Las pruebas llamadas de confirmación tienen como objeto verificar (confirmar) que los resultados obtenidos con las pruebas de cribado son correctos.

Western blot

El fundamento de la principal prueba confirmatoria de la actualidad, o Western blot (WB), es una discriminación de los antígenos del VIH frente a los que se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra.

Básicamente se basa en la separación de las proteínas (antígenos) obtenidas del VIH-1 procedentes del lisado del cultivo del virus y purificadas por centrifugación. La proteína viral así obtenida se coloca en un gel de poliacrilamida en forma de láminas delgadas y luego se efectúa una electroforesis con la que las proteínas de menor peso molecular (p17, p24) emigran más lejos en el gel mientras que las de mayor peso molecular se mantienen cerca de su lugar de depósito. Después se transfieren a una tira de

nitrocelulosa y se cortan en tiras de unos 5 mm de ancho. Estas son las tiras que se exponen al suero humano diluido, después de una incubación se lavan y se vuelven a incubar con una IgG antihumana marcada con una enzima que con la exposición a un revelador enzimático producirá una banda coloreada en las zonas correspondientes a los anticuerpos específicos que contenga la muestra.

Por lo general cada uno de los diferentes equipos comerciales que existen para la realización de la prueba contienen instrucciones precisas de cómo interpretar los resultados obtenidos con unos criterios de positividad más o menos restrictivos y sus tiras pueden contener un número variable de bandas; las principales bandas del WB se recogen en la tabla.

Principales bandas del Western blot		
Denominación	Proteína	Gen
gp160	Precursora de la envoltura	env
gp120	Glucoproteína externa	
gp41	Glucoproteína transmembrana	
p55	Precursora del core	gag
p40		
p24	Proteína principal	
p17	Proteína de la matriz	
p66	Transcriptasa inversa	pol
p51		
p31	Endonucleasa	

De otro lado desde 1.987 diferentes organismos internacionales y especialmente de EE.UU han propuesto criterios diferentes de interpretación del WB que se recogen en la tabla.

Criterios mínimos de positividad del Western blot	
FDA	Existencia por lo menos de tres bandas: p24, p31 y gp41 u otra glucoproteína
ARC	Existencia de al menos 3 bandas una por cada uno de los 3 genes estructurales
CDC	Al menos dos bandas: p24, gp41 y gp160/120
CRSS	Al menos una banda del core (gag/pol) y otra de envoltura (env)
OMS	Al menos dos bandas de envoltura

Por lo general se considera que el WB es una prueba sensible para las proteínas del core y algo menos para las de la envoltura. Por ello durante la primoinfección por la escasez de anti-p24 o anti-gp41 es una prueba poco sensible como los EIA; algo similar ocurre en las fases terminales por la pérdida de anti-p24. En conjunto se considera que es una prueba altamente específica con menos de 1 falso positivo (en relación a la IFI o RIPA) por cada 20.000 mientras que la tasa de falsos negativos es, en población donante de sangre, de 1 por cada 250.000 o más.

De un modo muy esquemático se puede decir que el WB puede ofrecer tres tipos de resultados diferentes:

Positivo: Cuando cumple los criterios de positividad adoptados por la técnica que se está empleando (presencia de ciertas bandas).

Negativo: Cuando ninguna de las bandas presenta reacción.

Indeterminado: Cuando no es positivo o negativo.

En general para la positividad del WB al VIH-1 se requieren al menos 2 bandas de envoltura que se consideran las más específicas y la negatividad se obtiene por la ausencia de bandas. Muchos autores consideran los criterios de la OMS como los más específicos teniendo en cuenta que: (1) la presencia aislada de p17 se suele considerar como negativa y no requiere seguimiento ulterior, (2) la presencia de una sola banda de la envoltura es un patrón infrecuente que puede observarse en la seroconversión y en la infección VIH-2 por lo que se recomienda repetir en WB y en caso de persistencia analizar una nueva muestra en 15 días, y (3) que los patrones de gag/pol sin env pueden deberse también a una seroconversión por lo que se recomienda hacer un seguimiento periódico durante 6-12 meses tras los cuales si persiste el WB indeterminado y no concurren factores de riesgo en el paciente se puede considerar negativo. El mayor problema que probablemente presentan los WB es la reactividad indeterminada de bandas p24, p55 o p66. En poblaciones con bajo riesgo de infección VIH el WB indeterminado no se asocia por lo general con infección mientras que en las poblaciones con riesgo alto los WB indeterminados se siguen con seroconversiones en proporciones variables. Las principales causas de WB indeterminado suelen obedecer a:

- Reactividad inespecífica (ver falsos positivos)

- Infección por VIH-2 u otros retrovirus humanos
- Seroconversión al VIH-1
- Estado avanzado de infección VIH-1
- Hijo de madre seropositiva
- Divergencias genéticas de la cepa del VIH-1 (africanos)

Aunque se han descrito diferentes causas de reacciones de WB falsas positivas para antígenos del VIH-1 las principales son similares a las que acontecen en los EIA y se suelen deber a reacciones cruzadas con ribonucleoproteínas humanas, otros retrovirus, anticuerpos frente a antígenos mitocondriales, nucleares, de células T y leucocitarios, anticuerpos frente a antígenos HLA clases I y II y globulinas en una gammopatía monoclonal.

Además de ser una técnica de una complejidad variable que requiere el adiestramiento en su realización e interpretación, otra de las principales desventajas del WB es su elevado precio que lo hace inviable como prueba de confirmación en algunos países pobres. A ello se puede sumar como inconvenientes del método la variabilidad reaccional que existe entre las bandas según el tipo de ensayo, el tipo de las muestras y las condiciones técnicas y la subjetividad de la interpretación de la intensidad de las bandas que siempre dependen del observador, aunque en la actualidad existen sistemas automatizados e informatizados que permiten optimizar las condiciones técnicas y la semicuantificación de las bandas del WB lo que contribuye a objetivar mejor la interpretación final de la técnica. En un intento

de mejorar y garantizar la sensibilidad del WB frente a los anticuerpos de las proteínas de la envoltura algunos WB comerciales han incorporado péptidos sintéticos o proteínas recombinantes al lisado viral.

En la actualidad existen otras pruebas accesorias para la discriminación y confirmación de las muestras positivas en el cribado, varias de las cuales se basan en el análisis inmunoenzimático de tipo lineal (LIA) y que suelen incorporar en un soporte plano ,equivalente a la tira, varias proteínas recombinantes o péptidos sintéticos correspondientes a diferentes proteínas del VIH-1 y en algunos casos del VIH-2. Estas pruebas que son sensibles y específicas pueden considerarse como pruebas confirmatorias y en algunos sitios reemplazan al WB, aunque la presencia de péptidos sintéticos puede ocasionar resultados falsos negativos en la infección VIH aguda y en niños. En algunos países se ha considerado la posibilidad de confirmación con un segundo EIA de las muestras reactivas a otro EIA inicial diferente.

Otras técnicas de confirmación

Dentro de las pruebas de confirmación el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI o IFA) utiliza normalmente células H9 infectadas y no infectadas por el VIH-1 fijadas en pocillos de un portaobjetos. Aplicada una dilución de la muestra y el conjugado fluorescente (una anti IgG humana con isotiocianato de fluoresceína) se observa con un microscopio de fluorescencia y se evalúa en función de la intensidad de la fluorescencia y el porcentaje entre células infectadas y no infectadas. En general se acepta que la IFI requiere menos

experiencia técnica y menos tiempo y dinero que el WB frente al que presenta una sensibilidad y especificidad similar.

El ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA) es una técnica limitada a laboratorios capaces de lograr la propagación del VIH-1 en cultivos celulares. El virus que crece en células H9 se expone, al alcanzar un crecimiento exponencial, a una sustancia radiomarcada que tras el procesamiento permite detectar por autorradiografía los inmunoprecipitados que se han formado. Se considera más sensible que el WB frente a las proteínas de alto peso molecular aunque puede detectar peor la p24. En general es una técnica limitada a los laboratorios de investigación.

Detección de antígeno p24

La detección del antígeno del VIH-1, usualmente la proteína p24, es un marcador directo de la presencia del virus en el organismo a diferencia de las pruebas de detección de anticuerpos previamente vistas.

Aunque teóricamente el antígeno debería detectarse en cualquier fase de la infección la presencia de anticuerpos anti-p24 con los que forma inmunocomplejos suele enmascarlo, por lo que su utilidad ha quedado reducida a unas cuantas situaciones entre las que destaca la detección de la infección antes de la seroconversión. Con los datos disponibles parece que su detección no ofrece una ventaja sustancial para minimizar el periodo ventana de la fase aguda de la infección, antes de la seroconversión y la aparición de anticuerpos, y aunque la proteína p24 es el primer marcador serológico que se positiviza después de la infección posiblemente lo hace durante un periodo breve, que

puede ser mayor en los sujetos cuyas manifestaciones clínicas de primoinfección obedecen a cuadros más graves reflejados en sus niveles altos de viremia y antigenemia.

Por lo tanto en el diagnóstico de una posible infección VIH tras una exposición, una determinación con un resultado negativo para el antígeno del VIH-1 no excluye la posibilidad de estar infectado y puede resultar más fiable la detección de anticuerpos dentro de los seis meses que siguen a la exposición.

Disponibles diferentes pruebas comerciales desde 1.987, en la actualidad el empleo de la carga viral como marcador de progresión y control de los tratamientos ha relegado su utilización al diagnóstico precoz de la infección VIH y en algunos casos al reconocimiento de la replicación viral en cultivos celulares; prácticamente no se utiliza como monitorización de la respuesta a los antirretrovirales ni para establecer el valor predictivo de la evolución clínica de la infección en los pacientes asintomáticos. Igualmente su utilidad es dudosa para el reconocimiento de los sujetos seropositivos con alta infectividad y en el diagnóstico de la infección vertical.

Las métodos de detección del antígeno p24 del VIH-1 son fundamentalmente técnicas ELISA con anticuerpos específicos fijados en su fase sólida y con sensibilidades diferentes. En algunas pruebas comerciales se realiza una disociación (de carácter ácido o básico) que busca la liberación del antígeno p24 de los inmunocomplejos formados con su anticuerpo y que ofrece buenos resultados, fundamentalmente con las muestras de pacientes asintomáticos con altos niveles de anti p24.

Entre los factores que se ha visto que pueden condicionar la detección de antígeno p24 se encuentran la sensibilidad de las diferentes pruebas comerciales, el estadio evolutivo de la infección, así como la presencia de infecciones oportunistas que indirectamente condicionan una mayor replicación viral, y la administración de antirretrovirales. No se sabe por qué pero en sujetos de raza negra se presenta antigenemia con menor frecuencia que en los de raza blanca. En general solo es posible detectar antígeno p24 entre el 10-25% de los pacientes seropositivos asintomáticos y en el 70% de los pacientes con SIDA. En la primoinfección no se detecta en más del 25% de los casos.

En algunos países es obligatorio el cribado de las donaciones de sangre frente al antígeno en un intento de detectar los donantes en el periodo ventana de la infección; sin embargo no se ha demostrado que esta medida obtenga beneficios de reducción del riesgo de transmisión por sangre contaminada.

cultivo viral y las pruebas de biología molecular

Las pruebas de diagnóstico directo de la infección VIH proporcionan mayor certeza que las pruebas indirectas.

El cultivo viral queda restringido a laboratorios especializados y se considera como la técnica más específica para el diagnóstico de la infección VIH aunque en la actualidad su utilización puede quedar relegada a estudios de variabilidad genética, sensibilidad a antirretrovirales y epidemiología molecular, además de que puede ser necesario en el diagnóstico de la infección en el recién nacido y en las infecciones silentes. La principal muestra a partir de la que es posible el

aislamiento del VIH-1 la constituye la sangre periférica, específicamente las células mononucleares que se extraen de ella, linfocitos y monocitos, por centrifugación en un gradiente de Ficol. Sin embargo el VIH-1 se ha cultivado a partir de otros muchos tipos de muestras diferentes (orina, semen, lágrimas, leche materna, tejidos, etc.).

Es frecuente la realización de cocultivos que básicamente consisten en la aportación de células mononucleares de sujetos no infectados a los cultivos con las células a estudio o con líquidos acelulares que podrían contener viriones; con ello se pretende, además de ser una aportación de nuevas dianas para la infección y replicación del virus, una interacción entre estímulos antigénicos. El medio de cultivo adecuado con la línea celular seleccionada se mantiene en incubación durante un mes y el crecimiento del VIH-1 se mide indirectamente por la detección de la antigenemia p24 en el sobrenadante, la actividad de la transcriptasa inversa o mediante la detección de ARN o ADN por técnicas de amplificación genética, pero también es posible la determinación del efecto citopático del virus mediante microscopía óptica invertida (dicho efecto se caracteriza por la presencia de sincitios como resultado de la fusión de al menos dos células y que se utiliza para la clasificación fenotípica de los VIH-1 en inductores y no inductores de sincitios) o de partículas virales por microscopía electrónica.

La detección de material genético del VIH puede hacerse a partir de moléculas de ADN o de ARN que ofrecen información diferente de acuerdo con sus características funcionales. El ADN detectado se trata de ADN proviral presente

en las células infectadas (principalmente en linfocitos T) y dado que las células se infectan de un modo irreversible es traducción de la incorporación del VIH a los cromosomas de la célula, mientras que el ARN expresaría el grado de la replicación viral e indirectamente permite valorar la funcionalidad de las células infectadas en cuanto a la producción de viriones o quiescencia del virus. El material genético puede recuperarse a partir de células o tejidos y también de líquidos acelulares que contienen partículas víricas circulantes.

Las pruebas de amplificación genética permiten la multiplicación exponencial (amplificación) de una zona de ADN simulando in vitro lo que ocasiona la replicación viral in vivo. La detección de secuencias de ARN del VIH-1 requiere que previamente a la amplificación el ARN se convierta en ADN lo que se consigue por una transcripción inversa que lleva a cabo una enzima denominada retrotranscriptasa.

Bajo determinadas condiciones la presencia de una cadena de ADN diana puede permitir la síntesis enzimática de una cadena de ADN complementaria. La cadena diana actúa como molde de una enzima ADN polimerasa cuando la doble hélice se desnaturaliza por calor y en presencia de secuencias complementarias de oligonucleótidos, que actúan como 'cebadores', deoxinucleótidos trifosfatos y ciertos elementos tampón, (como Mg^{++}) que ayudan a estabilizar el proceso, son capaces de producir múltiples copias de la cadena original. Para ello es necesario producir una serie de ciclos, en número variable, que agrupan tres hechos básicos que se deben desarrollar a diferentes temperaturas: desnaturalización del ADN diana a 92-96 °C,

hibridación de los oligonucleótidos a un sitio complementario a 45-72 °C y extensión o copia de los oligonucleótidos a 72 °C por adición de los dNTP. Las diferentes aportaciones de cada uno de los elementos necesarios, las temperaturas y los diferentes ciclos necesarios así como su duración y oscilación dan lugar a múltiples variantes de la metodología que pueden conducir a resultados no comparables y condicionar la sensibilidad y especificidad de la técnica.

Una vez amplificado el material genético se debe detectar y existen también diferentes procedimientos de detección como la electroforesis en gel y visualización con luz ultravioleta tras tinción con bromuro de etidio, la visualización por autorradiografía tras hibridación con una sonda marcada radioactivamente, o técnicas de hibridación con sondas marcadas con biotina o quimioluminiscentes que se ponen de manifiesto por metodología similar a los EIA .

Con la metodología de la PCR es posible también la cuantificación tanto de ADN como de ARN del VIH (carga proviral y carga viral) cuyo fundamento y utilidad se discute en otras páginas.

En la tabla que sigue se reflejan las causas más frecuentes de resultados discordantes entre la PCR y marcadores de anticuerpos específicos.

PCR + en sujetos seronegativos	PCR - en sujetos seropositivos
Periodo ventana de la infección	Transmisión pasiva de anticuerpos
Infección por virus defectivos	Error técnico
Infección por cepas de virus poco replicativas	Técnicas de baja sensibilidad
Secuencias de otros retrovirus	Mutaciones de zonas críticas
Hipogammaglobulinemia	Reactividad cruzada en pacientes con lupus eritematoso, fibrosis quística o vacuna de la gripe (falsos + de los EIA)
Contaminación de laboratorio	

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

El compromiso de este sistema puede ser por:

- acción directa del VIH: encefalopatía, neuropatía periférica y miopatías
- infecciones o neoplasias oportunistas
- trastornos autoinmunitarios
- fenómenos vasculares, metabólicos o psiquiátricos
- toxicidad de los medicamentos durante el tratamiento.

Podemos clasificar las manifestaciones neurológicas en:

- tempranas y tardías de acuerdo a la etapa de presentación
- difusa y focal según la extensión del compromiso
- periférica.

ENCEFALOPATIA GENERALIZADA O DIFUSA

- * Encefalopatía por VIH
- * Meningitis por Cryptococcus

- * Meningitis por Mycobacterium. tuberculosis
- * Meningitis por micobacterias no tuberculosas
- * Meningitis por VIH
- * Neurosífilis
- * Encefalitis por herpes simple
- * Encefalitis por citomegalovirus
- * Encefalopatía metabólica

MENINGITIS POR CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS

El criptococcus es el agente etiológico más frecuente en la meningitis de los pacientes con VIH. Es el cuarto patógeno oportunista a nivel sistémico en el SIDA, luego de Pneumocystis carinii, citomegalovirus y micobacterias y el segundo en el SNC. Es la primera complicación indicadora de SIDA en el 6% de los pacientes infectados por el VIH. La infección se manifiesta cuando el recuento de linfocitos T CD4 es menor de 100.

La forma de presentación es subaguda, con cefaleas, náuseas, vómitos, fiebre, repercusión general y en etapas avanzadas obnubilación y coma. A veces se puede presentar con crisis convulsivas. Menos del 30% se manifiestan como síndrome meníngeo. Si existen manifestaciones focales se deberá descartar criptococoma.

El diagnóstico se basa en:

-estudio del LCR donde el citoquímico evidencia glucosa baja y proteínas normales con linfocitos escasos siendo el patrón de oro, la evidencia de levaduras capsuladas (80 %) con tinción de tinta china.

-TAC con doble contraste que evidencia la existencia de criptocomas. Debe realizarse diagnóstico diferencial con TBC, listeria, toxoplasmosis encefálica, encefalitis virales, linfoma primario del SNC y otros tumores. El tratamiento se realiza en base fundamentalmente a anfotericina B, controlando toxicidad renal, hematológica (trombocitopenia) e hipopotasemia. Existe una alta frecuencia de recaídas 50 a 90%, por lo general fatales, por cual se debe realizar profilaxis secundaria de por vida con fluconazol 200mg por día.

El pronóstico es malo, sobre todo cuando presentan depresión de conciencia e hidrocefalia.

MENINGITIS POR VIH

La meningitis por VIH o meningitis aséptica ocurre desde el inicio de la infección sistémica y en 25% de los pacientes se manifiesta durante la seroconversión.

Es de instalación aguda precedida o acompañada de síndrome poliadenomegálico, con cefalea moderada, escasa participación meníngea y a

veces con participación de nervios craneales VI, VII y VIII. La punción lumbar (PL) evidencia: aumento de la presión, discreta pleocitosis linfocítica e hiperproteínorraquia, con glucosa normal. Evoluciona en general en forma benigna aunque persiste durante toda la enfermedad con algunas exacerbaciones.

NEUROSIFILIS

El compromiso meníngeo por sífilis debe sospecharse en todos los pacientes seropositivos, que presentan compromiso neurológico y serología positiva para sífilis aunque tengan VDRL negativo en LCR.

La Neurosífilis puede causar meningitis, infarto cerebral, neuritis óptica, polirradiculopatía, mielitis transversa, entre otras.

OTRAS CAUSAS DE MENINGITIS

Tuberculosis

La tuberculosis como causa de meningitis debe tenerse siempre presente, el LCR evidencia glucosa baja y proteínas elevadas, celularidad moderada. Es frecuente que no haya manifestaciones pulmonares que sugieran la TBC.

Bacterias encapsuladas

Otros agentes etiológicos de meningitis bacteriana son neumococo, haemophilus y micobacterias no tuberculosas.

Herpes virus

La encefalitis por herpes virus, se manifiesta por una afectación multifocal de la sustancia blanca, vasculitis cerebral o mielopatía.

CMV

Un 30% de los pacientes con infección sistémica por CMV, presentan encefalitis. Es pausisintomática y se puede manifestar por depresión del estado de conciencia, crisis convulsivas o radiculomielitis. La RNM puede evidenciar ependimitis ventricular. El diagnóstico se confirma por biopsia, aislamiento del virus o serología.

Tripanosoma cruzi

En nuestro país han sido descriptos pocos casos de meningoencefalitis chagásica.

La forma puede ser difusa o pseudotumoral. El curso clínico es subagudo. En zonas endémicas debe tenerse en cuenta como otro patógeno oportunista.

COMPLEJO DEMENCIA-SIDA

El síndrome clínico-neurológico producido por la infección cerebral por el VIH ha sido denominado de distintas formas. En 1990 la OMS propuso la denominación "complejo cognitivo-motor asociado al VIH" Lo que caracteriza el cuadro clínico-neurológico psiquiátrico es un déficit cognitivo progresivo. La

OMS determinó una incidencia aproximada del 70% en un estudio multicéntrico en 6 hospitales especializados de Tailandia, Africa, Alemania y EEUU. Esta tasa de incidencia ha disminuido con el tratamiento con zidovudina.

Clínica

El diagnóstico se basa en tres elementos fundamentales:

- 1) Evidencias de infecciones por VIH-1
- 2) Signos de déficit neurológico adquirido
- 3) Exclusión de otras causas de compromiso neuropsiquiátrico.

El inmunocompromiso severo es la regla en estos pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 menor de 200 y con diagnóstico de SIDA. Un pequeño porcentaje de enfermos afectados tiene CD4 mayor de 400 y en ellos el cuadro demencial es la primera manifestación de la enfermedad. Los síntomas son pérdida de la memoria, dificultades en la atención y concentración y dificultad para la lectura, lentitud en las respuestas verbales, alteraciones motoras, lentitud, hiperreflexia, hipertonía, dificultad en la marcha con ataxia.

Modificaciones conductuales. apatía, pérdida de la espontaneidad, cambios en la personalidad, comportamientos atípicos y tendencia al abandono, que son graduales llevándolos a un estado de dependencia con paraparesia,

incontinencia urinaria y fecal, como consecuencia del compromiso de la médula espinal (mielopatía vacuolar asociada al VIH-1)

Evolución

Muy variable. En general tienen rápida progresividad y el promedio de supervivencia desde el diagnóstico a la muerte es de 5-6 meses (1). La causa de muerte es la neumonía aspirativa y el estado de caquexia o consunción. En cuanto a la severidad del cuadro demencial varía de un paciente a otro. Dado que el síndrome demencial puede presentarse en cualquier momento de la evolución se aconseja practicar una evaluación neuropsicológica temprana. Podemos estadificar el complejo demencial tomando en cuenta trastornos cognitivos, síntomas motores y trastornos de la conducta desde estadio cero o normal a 4 ó final, de acuerdo a la gravedad de los síntomas. En el estadio o fase 1 el déficit cognitivo es leve y es indicación para el inicio de la terapéutica antirretroviral. En las etapas 3 y 4 está constituida una demencia subcortical completa, con paraparesia, mutismo e incontinencia. Respecto al diagnóstico debemos puntualizar que no hay actualmente ningún examen de certeza, siendo fundamental excluir las infecciones oportunistas y los tumores. La TAC evidencia dilatación del sistema ventricular y atrofia en general. La RNM es más sensible para detectar lesiones de la sustancia blanca, revela áreas bilaterales de intensidad aumentada en T2. En general se ven tres patrones de anomalías:

- compromiso difuso de grandes áreas
- compromiso localizado en "parches"

- lesiones puntiformes focales, menores de 1 cm de diámetro.

ENCEFALOPATIA FOCAL

TOXOPLASMOSIS ENCEFALICA

LINFOMA PRIMARIO

CRIOCOCOMA

TUBERCULOMA

NOCARDIA

ENFERMEDAD CEREBRAVASCULAR

VASCULITIS

El diagnóstico diferencial ante un cuadro neurológico focal debe incluir en primer lugar toxoplasma gondii, que es la primera causa de infección oportunista del SNC en pacientes con SIDA (5-10%), en segundo lugar el linfoma primario, bacterias o nocardia, leucoencefalopatía multifocal progresiva, accidentes cerebrovasculares, vasculitis, etc.

TOXOPLASMOSIS ENCEFALICA

La infección por toxoplasma Gondii es una zoonosis producida por un protozooario, que en seres humanos produce la enfermedad en forma aguda,

crónica, sintomática o asintomática, congénita o adquirida, tanto en inmunocompetentes como en inmunodeprimidos.

Epidemiología: En nuestro país un 50% de la población está infectada. La transmisión es por vía oral o congénita.

En los pacientes VIH positivos en etapa SIDA con CD 4 menores de 150, se produce encefalitis por reactivación de infección crónica. También se ve afectación ocular o pulmonar. La encefalitis por toxoplasma es la causa más frecuente de proceso expansivo intracraneano en estadio SIDA. Los más frecuentes son los abscesos encefálicos.

La TAC evidencia imágenes características hipodensas con área central, rodeadas de infiltrado perilesional que luego del contraste adquieren un refuerzo anular con efecto de masa. La afectación en general es multifocal. Puede verse zona de edema, vasculitis, hemorragia e infarto. La topografía más habitual en la encefalitis son los ganglios basales, los abscesos en cerebelo, tronco encefálico y menos frecuentemente en médula espinal. La RNM está indicada sólo si las imágenes de TAC dejan dudas. En el SIDA la afectación predominante por toxoplasmosis es la encefálica que en general se presenta en forma subaguda, focal o difusa, con compromiso del estado de conciencia, signos meníngeos y trastornos psiquiátricos. En la mayoría de los pacientes se manifiesta como disfunción generalizada (encefalitis) que en pocos días se focaliza (50%), acompañada de fiebre (10 a 74%) y cefalea en alrededor del 50% de los pacientes. El estudio citoquímico del líquido cefalo-raquídeo es inespecífico.

Tratamiento.

Se realiza sólo cuando tienen manifestaciones clínicas, o cuando permanecen asintomáticos pero presentan títulos de IgM elevados. Las drogas indicadas son pirimetamina y sulfadiazina.

Profilaxis-

Es de fundamental importancia en inmunodeprimidos y consiste básicamente en:

- consumir carne bien cocida
- correcto lavado de alimentos
- evitar contacto con emuntorios de gatos
- lavado de manos
- screening serológico en embarazadas
- CD4 menor de 200 profilaxis primaria con trimetoprin-sulfametoxazol, a la misma dosis que para Pn. Carini
- en los pacientes que ya tuvieron enfermedad por toxoplasma se agrega además ácido fólico.

LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

Es la segunda causa de lesión focal en pacientes infectados por VIH, se da en 5% de los pacientes con SIDA. Se origina en los linfocitos B y se manifiesta por disfunción neurológica focal inespecífica.

La imagenología evidencia una o dos lesiones densas, localizadas en la sustancia blanca, con refuerzo irregular o escaso con el medio de contraste. El diagnóstico definitivo requiere biopsia cerebral, luego de tratamiento antitoxoplasma.

El tratamiento convencional consiste en radioterapia, metrotexate intratecal. La sobrevida no va más allá de los 11 meses.

TUBERCULOSIS CEREBRAL

La afectación por M.Tuberculosis es poco frecuente, la sospecha se basa en: enfermedad TBC en otro sitio. Puede manifestarse como disfunción focal progresiva, con o sin afectación meníngea. La TAC evidencia lesión focal con refuerzo homogéneo , el diagnóstico definitivo es microbiológico.

MIELOPATIA VACUOLAR

La mielopatía vacuolar es un hallazgo frecuente de los exámenes neuropatológicos. La anatomía patológica evidencia vacuolización simétrica a nivel de la sustancia blanca de los cordones espinales. La severidad de las lesiones se correlaciona con los síntomas y signos del

compromiso de los cordones medulares (ataxia y paraparesia espástica) y con el grado de encefalopatía.

Clínicamente se caracteriza por paraparesia espástica lentamente progresiva, sin nivel sensitivo definido, ataxia y trastornos esfinterianos. la pérdida de la sensibilidad es de tipo cordonal posterior con alteraciones de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria.

El trastorno suele coexistir con la demencia por lo que resulta difícil establecer clínicamente si las manifestaciones son por compromiso medular o encefálico. La respuesta al tratamiento antirretroviral es en general pobre.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Un 15 a 40% de los seropositivos tienen manifestaciones neuromusculares y casi el 100% evidencian neuropatía periférica en las autopsias. La alteración puede afectar a todas las estructuras periféricas, desde el asta anterior de la médula hasta el músculo esquelético. La forma de presentación como en todas las neuropatías incluyen:

- polineuropatía
- mononeuropatía
- mononeuritis múltiple

- neuritis
- radiculopatía

La más frecuente es la forma polineuropática desmielinizante inflamatoria aguda y las mononeuropatías de pares craneanos, sobre todo parálisis periféricas. La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, puede ser expresión de seroconversión. La clínica es indistinguible del Guillain-Barré.

Algunos pacientes seropositivos pueden presentar neuropatía periférica subclínica con arreflexia y disminución de la sensibilidad al dolor, y tienen alto riesgo de desarrollar formas sintomáticas cuando reciben drogas neurotóxicas.

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE DISEÑO

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, de las historia clínicas de los pacientes que se encontraron hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido entre 1 de Enero del 2001 a 31 de Diciembre del 2003

4.2 POBLACION

Se tomaron la totalidad de las Historias Clínicas de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, que ingresaran con diagnostico de HIV positivo y presentan sintomatología neurológica en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2001 a 31 de Diciembre del 2003 siendo un total de historias clínicas en este periodo de tiempo.

4.3 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

La identificación de las historias clínicas de las pacientes se realizó a partir de los Registros Estadísticos del Servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Neiva en el periodo referido, que permitió la ubicación de los pacientes que fueron hospitalizados en este periodo de tiempo.

Se utilizará como instrumento de recolección de datos el Anexo 1 y la información se procesará mediante la aplicación del sistema EPI- INFO 2002 .

4.4 ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados se analizarán de forma cuantitativa y cualitativa. Los datos cuantitativos en forma descriptiva, utilizando medidas estadísticas como promedios, tasas de incidencia y prevalencia, proporciones y razones. Estos datos serán presentados en tablas y gráficas comparativas.

Además se dará interpretación de las observaciones en comparación con otros trabajos y las estadísticas conocidas de otras instituciones.

5. ANALISIS DE RESULTADOS.

Los datos obtenidos en la presente investigación fueron analizados de manera descriptiva, utilizando frecuencias y distribuciones, realizando comparaciones entre las variables y encontrando las características sociodemográficas, clínicas, factores de riesgo y tratamiento de los pacientes que ingresan al servicio de medicina interna con diagnóstico de HIV y que presenten alteraciones neurológicas en el periodo comprendido entre 1 de Enero del 2001 a 31 de Diciembre del 2003.

Se encontraron registrados en la base de datos del servicio de medicina interna 92 pacientes con diagnóstico de HIV, de estas se encontraron en archivo 86 historias clínicas, el 93% del total, de estas 86 historias clínicas revisadas previamente 67 pacientes, el 78% de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas de su patología.

En el año de 2001 se registraron 24 pacientes, de estos 19 presentaron manifestaciones neurológicas, en 2002 de 32 pacientes 22 presentaron estas manifestaciones y en el año del 2003 26 pacientes de 30 presentaron estas alteraciones.

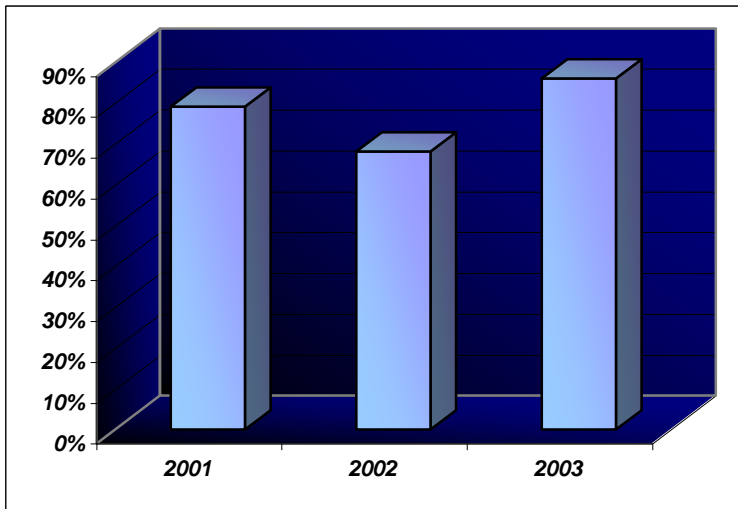


GRAFICO 1. Distribución de la población teniendo en cuenta el año de diagnóstico de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

Teniendo en cuenta la edad el 3% son menores de 20 años, el 22% presentan de 21 a 30 años, el principal valor lo presenta el grupo comprendido entre 31 a 40 años con un 45%, luego con iguales porcentajes del 15% los grupos etéreos de 41 a 50 y de 51 a 60.

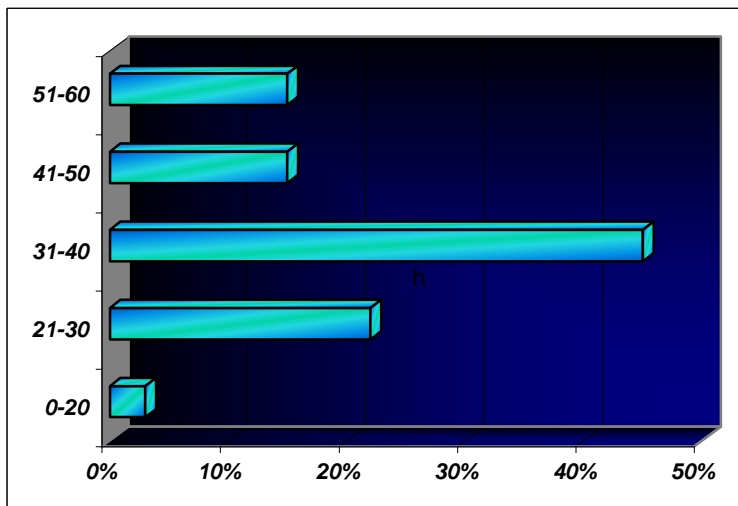


GRAFICO 2. Distribución de la población teniendo en cuenta la edad de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

Teniendo en cuenta el sexo de los pacientes el 11% fueron pacientes femeninas y el 89% pacientes masculinos.

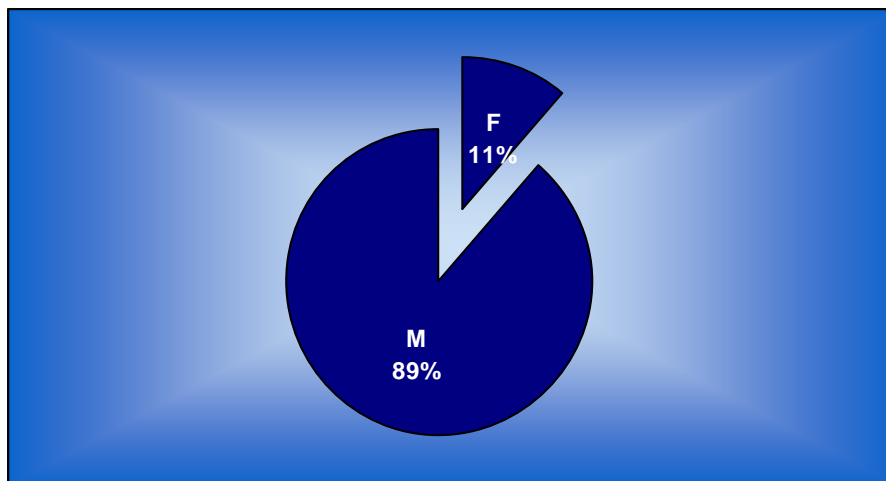


GRAFICO 3. Distribución de la población teniendo en cuenta el sexo de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

Teniendo en cuenta la procedencia el 53% de todos los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas son procedentes de Neiva, les sigue en porcentaje el Pital y Santamaría con un 7,4% respectivamente.

TABLA 1. Distribución de la población teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

PROCEDENCIA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
EL PITAL	5	7,4%	7,4%
FLORENCIA	3	4,5%	11,9%
GIGANTE	3	4,5%	16,4%
LA PLATA	3	4,5%	20,9%
NEIVA	36	53,7%	74,6%
PALERMO	3	4,5%	79,1%
PUERTO LEGUIZAMO	3	4,5%	83,6%
SANTA MARIA	5	7,4%	91%
TELLO	3	4,5%	95,5%
TIMANA	3	4,5%	100,0%
Total	67	100,0%	100,0%

Teniendo en cuenta el estado civil de los pacientes se encontró que el 76% de los pacientes viven en unión libre, el 12% de la distribución son solteros, el 8% son casados y el 4% separados

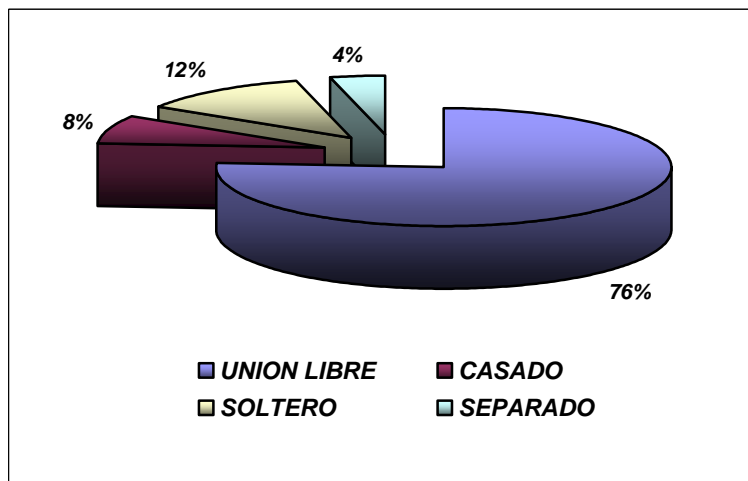


GRAFICO 4. Distribución de la población teniendo en cuenta el estado civil de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

Se encontró la ocupación solamente del 61% de la población, de estos el 21,9% son agricultores, un 26,8% son cesantes, el 12,3% son amas de casa, y en porcentajes similares los comerciantes, estilistas, independientes, latoneros etc.

TABLA 2. Distribución de la población teniendo en cuenta la ocupación de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

OCUPACION	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
AGRICULTOR	9	21,9%	21,9%
ALBAÑIL	2	4,8%	26,7%
AMA DE CASA	5	12,3%	39%
CESANTE	11	26,8%	65,8%
COMERCIANTE	2	4,8%	70,6%
ESTILISTA	2	4,8%	75,4%
INDEPENDIENTE	2	4,8%	80,2%
LATONERO	2	4,8%	85%
PLOMERO	2	4,8%	89,8%
PROFESOR	2	4,8%	94,6%
PROFESOR DE ARTE	2	4,8%	100,0%
Total	41	100,0%	100,0%

Teniendo en cuenta la seguridad social, el 64,7% son vinculados, el 26,5% son subsidiados, el 8,8% restante pertenecen al régimen contributivo.

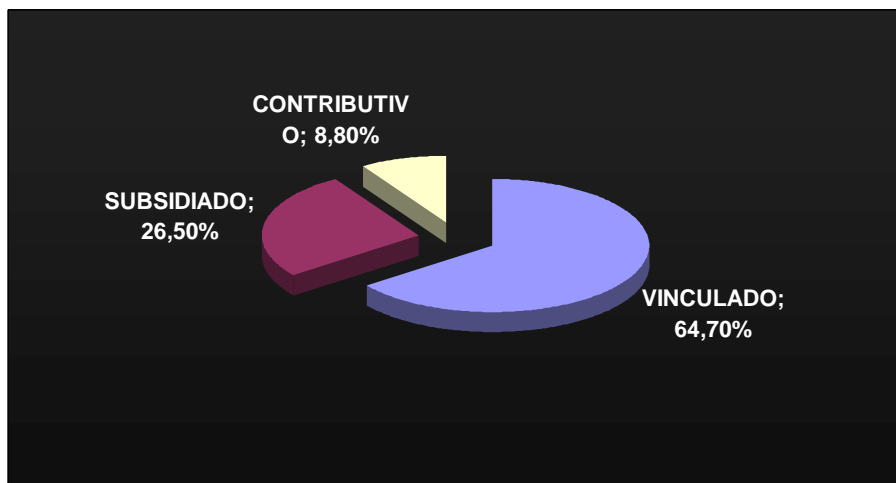


GRAFICO 5. Distribución de la población teniendo en cuenta la seguridad social de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

Al 56% de la población se le había diagnosticado el HIV 1 mes antes de las manifestaciones neurológicas, en un 10% de 1 mes a 3 meses, el 32,5% restante el diagnóstico se había realizado antes de los 3 meses previos a la manifestación neurológica.

TABLA3. Distribución de la población teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

TIEMPO DE DX VIH	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0 – 1 M	38	56,7%	56,7 %
1- 3 M	7	10,8%	67,5%
3- 1 AñoD	4	5,9%	73,4%
1 Año - 2Años	4	5,9%	79,3%
2 Años- 4 Años	4	5,9%	85,2%
4 Años- 6 años	6	8,9%	94,1%
6 Años- 8 Años	4	5,9%	100%%
Total	67	100,0%	100,0%

En el 89% de los casos, los pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas cursaban con otra patología asociada a su cuadro neurológico, el 11% restante presentaron el cuadro neurológico sin otra asociación

TABLA 4. Distribución de la población teniendo en cuenta la patología asociada de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

PATOLOGIAS CONCOMITANTES	Frecuencia	Porcentaje
ACV	4	6,6 %
ANEMIA	4	6,6%
CA FARINGEO	2	3,3%
CANDIDIASIS OROFARINGEA	8	13,4%
DEMENCIA	3	5%
DIARREA	7	11,6%
EMB 28 SEM	1	1,6%
EMPIEMA	1	1,6%
ESQUIZOFRENIA	4	6.6%
MOLUSCO CONTAGIOSO	2	3,3%
NEUMONIA	8	13,4%
NEUMONIA FULMINANTE	1	1,6%
NEUMONIA-ARTRITIS DE RODILLA	3	5%
NEUROPATIA	4	6,6%
NEUROPATIA SENSITIVA	3	5%
PTI	2	3,3%
TAPONAMIENTO CARDIACO	1	1,6%
TBC MILIAR	1	1,6%
TOS	1	1,6%
Total	60	100,0%

Solamente el 20% de los pacientes con manifestaciones neurológicas tenían el antecedente de terapia antiretroviral previa.

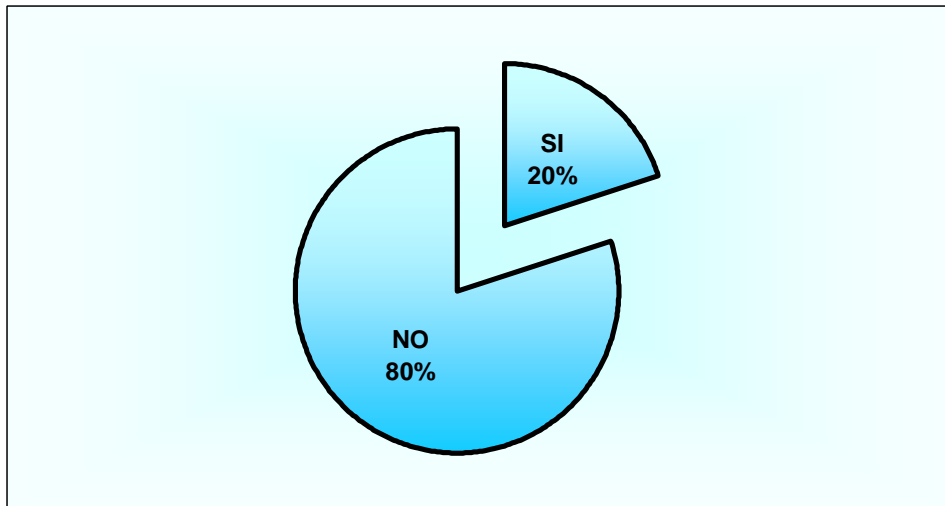


GRAFICO 6. Distribución de la población teniendo en cuenta la terapia antiretroviral previa de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas de los pacientes la fiebre y la cefalea son los principales síntomas con un 60% y 57% respectivamente, seguido de meningismo con un 42%, otros síntomas constitucionales importantes son la tmesis (37%), tos (34%), y cambios en el comportamiento (31%).

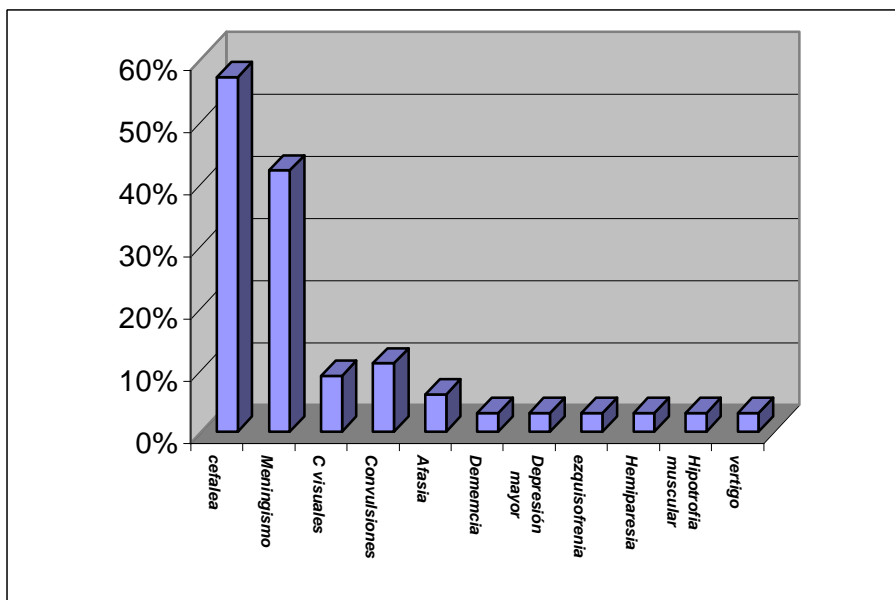


GRAFICO 7. Distribución de la población teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

De los pacientes con HIV que presentaron alteraciones neurológicas, al 20% se les realizo carga viral.

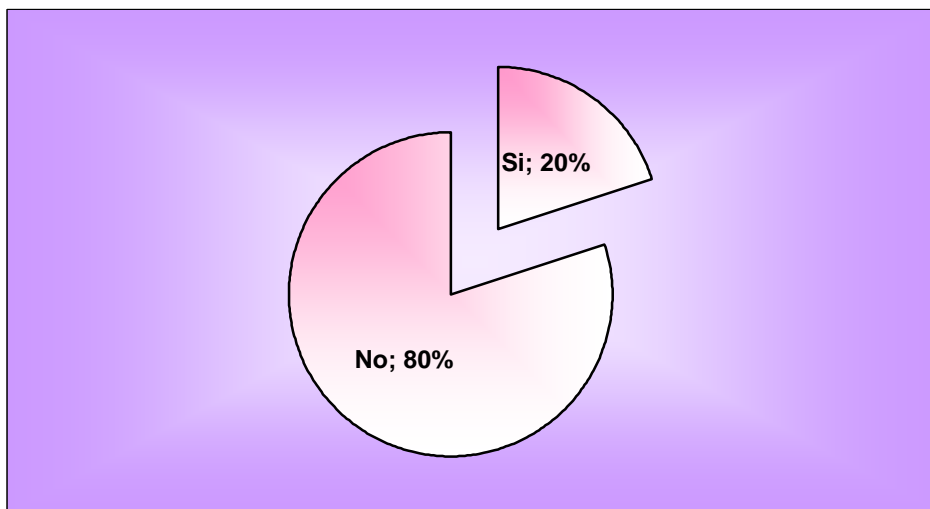


GRAFICO 8. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizo o no carga viral.

Del total de la población que presento alteraciones neurológicas, al 17% se les realizo conteo de CD4.

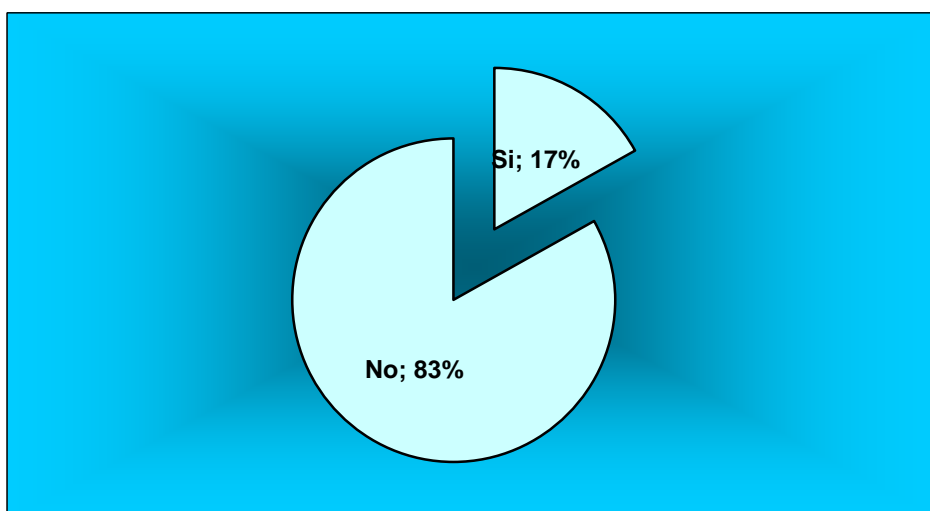


GRAFICO 9. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizo o no recuento de CD4.

Teniendo en cuenta los métodos diagnósticos utilizados se encontró que al 65% de los pacientes se les realizó estudio imagenológico adicional para identificar la patología neurológica asociada al HIV.

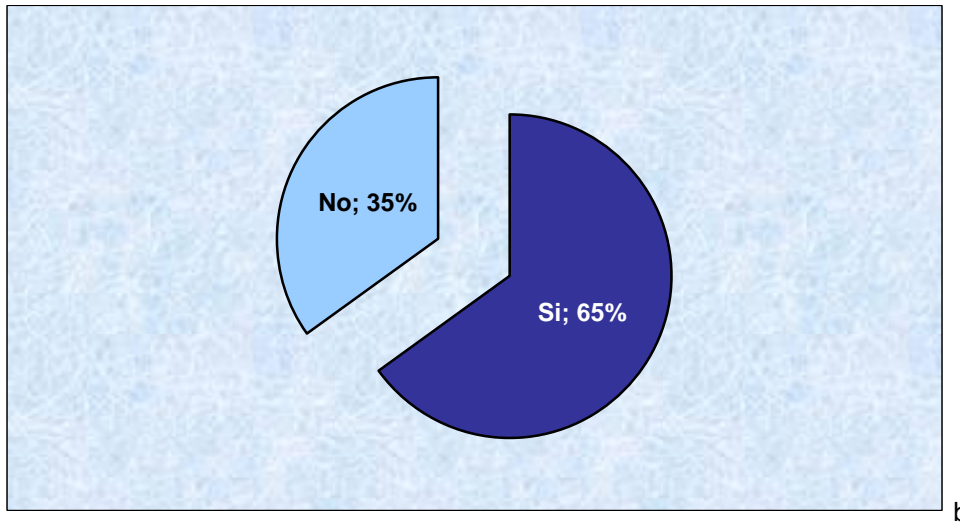


GRAFICO 10. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizó o no estudios imagenológicos asociados.

Teniendo en cuenta el diagnóstico al terminar la hospitalización, el 37% de los pacientes presentaron toxoplasmosis cerebral, en el 22% de los casos no fue posible determinar la causa, en un 16% los pacientes presentaron criptococosis cerebral, y el porcentaje de pacientes con tuberculosis a nivel cerebral fue del 12%.

TABLA 5. Distribución de la población teniendo en cuenta el diagnóstico al ingreso de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

	Frecuencia	Porcentaje
TOXOPLASMOSIS CEREBRAL	25	37%
NEUROINFECCION INESPECIFICA	15	22%
CRIPTOCOCOSIS CEREBRAL	11	16%
TBC CEREBRAL	8	12%
DEMENCIA	5	8%
NEUROPATIA SENSITIVA	3	5%
Total	67	100%

El 44% de los pacientes presentaron síntomas entre 16 y 31 días de evolución, seguida con un 31% entre 1 y 15 días, con una media de 18 días, un valor mínimo de 1 día y un valor máximo de 210 días.

TABLA 6. Distribución de la población teniendo en cuenta el tiempo de evolución de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

TIEMPO ENF ACTUAL	Frecuencia	Porcentaje
1d-15d	20	31%
16d-31d	30	44%
1m-3m	13	20%
3m-7m	4	5%
Total	67	100%

El tiempo de hospitalización entre los pacientes que ingresaron con HIV y con manifestaciones neurológicas duro en un 36% entre 1 y 15 días, en un 30% entre 16 y 30 días, seguido por un 26% entre 31 y 45 días, con un valor máximo de 80 días y un valor mínimo de 4 días.

TABLA 7. Distribución de la población teniendo en cuenta el tiempo de hospitalización de los con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas

TIEMPO DE HOSPITALIZACION	Frecuencia	Porcentaje
1-15días	24	36%
16-30 días	20	30%
31-45 días	18	26%
46-60 días	3	5%
61-80 días	2	3%
Total	67	100%

Teniendo en cuenta el numero de hospitalizaciones se encontró que el 70% de los pacientes presentaron solamente una hospitalización, el 21% presentaron 2 hospitalizaciones, el 6% tres hospitalizaciones y el 3% cuatro hospitalizaciones.

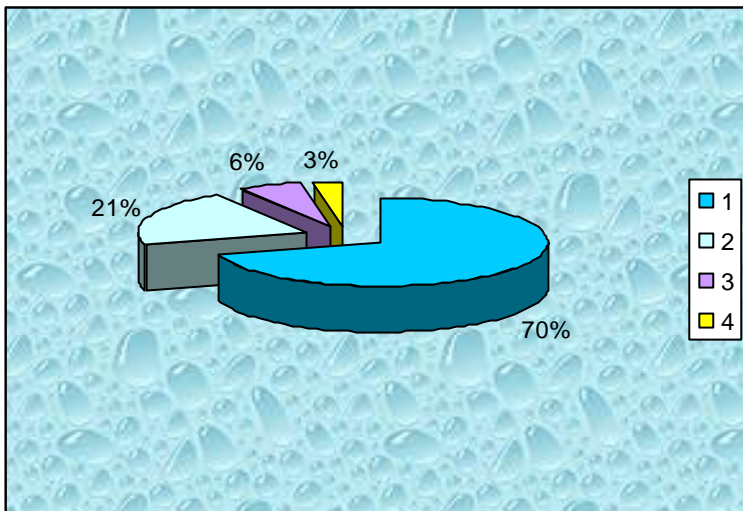
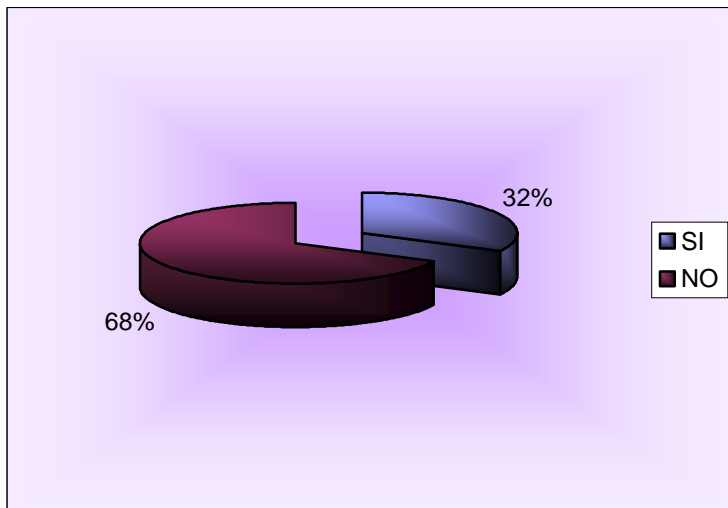
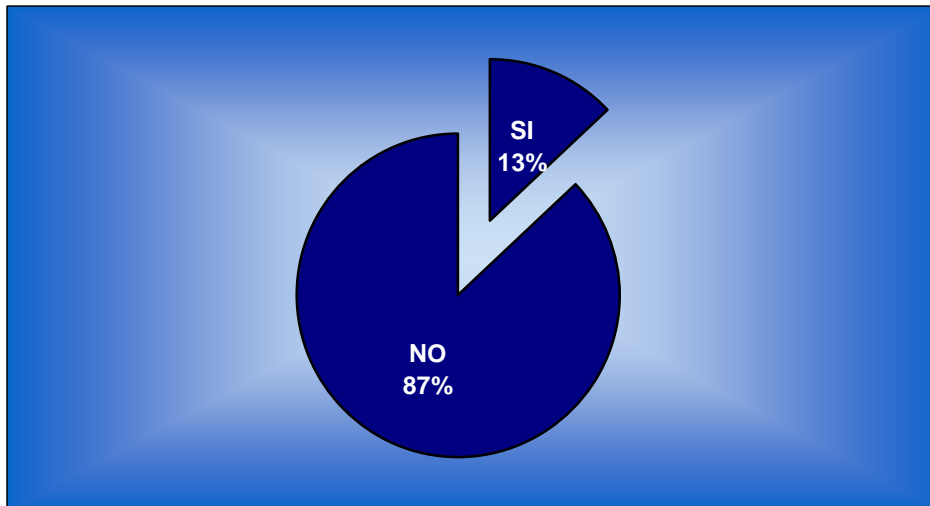


GRAFICO 11. Distribución de la población teniendo en cuenta el número de hospitalizaciones.



FUNCION.

De los pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas el 13% se aisló el microorganismo asociado al proceso, al 87% de los pacientes no se les diagnosticó el microorganismo.



Teniendo en cuenta el diagnóstico y el tratamiento instaurado, el 32% si respondió al tratamiento, el 67% no respondió.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Frecuencia	Porcentaje
Yes	11	32,4%
No	23	67,6%
Total	34	100,0%

La mortalidad encontrada en los pacientes con HIV diagnosticado y que presentan alteraciones neurológicas es del 45%.

MORTALIDAD	Frecuencia	Porcentaje
Yes	15	45,5%
No	18	54,5%
Total	33	100,0%

CONCLUSIONES

En el estudio realizado la Neuroinfección más frecuente encontrada en los 86 pacientes analizados con VIH fue la Toxoplasmosis Cerebral en 37% de los casos contrario a lo que se reporta en la Literatura Mundial.

La Literatura Mundial determina que las alteraciones Neurológicas mas comunes observadas son el complejo demencia SIDA, encefalopatía progresiva y encefalitis aguda.

En la población analizada el grupo etareo afectado fue de 31 – 40 años con mayor predominio de hombres en 89% de los casos; y los síntomas mas frecuentes fueron fiebre en el 60% de los casos y cefalea en el 57%.

BIBLIOGRAFIA

AKSAMIT, AJ, Gendelman HE, et al; AIDS associated progressive multifocal encephalopathy (PML): Comparison to non AIDS PML with in situ hybridization and immunohistochemistry. *Neurology* 40:1073-1078, 1990

ALVARADO F, HERNANDEZ C, CUERVO S, DAMIAN J, Toxoplasmosis cerebral en el hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogota, Resumen C1 Cuarto congreso colombiano de infectología. *Infect* 1999; 3:35.

AYLWARD EH, Henderer BS, et al: Reduce basal ganglia volume in HIV-1 associate dementia . *Neurology* 43:2099-2104, 1993.

BAILEY RO, et al, Sensory motor neuropathy associated with AIDS. *Neurology* 38:886-891; 1997.

BEHAR R, Wiley C: Citomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immune deficiency syndrome. *J Neurosurg* 73: 206-211, 1990

BERGER JR, Moskowitz L, Fisch M, et al:Neurologic disease as the presenting manifestation of acquired immune deficiency syndrome. *South Med J* 80:683-686, 1996

BISHBURG E, Sunderam G, et al; Central nervous system tuberculosis with the acquired immune deficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 105:210-213, 1994.

CAHN P; Belloso, et al, *Infect Dis Clin Am del norte Sida en América latina* ; 2000 : 14-1 :185-209

CIRICILLO SF, Rosenblum ML: Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patient. *J Neurosurg* 73;720-724, 1990

COHN JA, McMeeking A, Cohen W, et al: Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected toxoplasma encephalitis in patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 86:521-527, 1999

DEVITA Hellmann S, Rosenberg et al (eds). *AIDS: etiology, diagnosis, treatment, and prevention*. 3rd ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992

EIDELBERG D, Sotrel A, Vogel H, et al: Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 36:912-916, 1997.

EPSTEIN LG, Gendelman HE: Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: Pathogenetic mechanisms. *Ann Neurol* 33:429-436, 1993.

FALANGOLA MF, Petito CK: Choroid plexus infection in cerebral toxoplasmosis in AIDS patient. *Neurology* 43:2035-2040, 1993

FARRERAS – ROZMAN y col, complicaciones neurológicas del SIDA, ED CD-Room, decimotercera edición., 1996; p. 1428-1430

GOMEZ MARIN JE, Corredor A, et al, Evaluación de la respuesta humoral contra toxoplasma gondii en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana .Resumen 23. Cuarto congreso colombiano de infectología. *Infectio* 1999;3:35.

GOZLAN J, Salor JM, et al: Rapid detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neurologic disorders. *J Infect Dis* 166: 1416-1421, 1992

GRAY F, Gherardi: The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 111:245-266, 1998

HERSKOVITZ S, Siegel SE, et al: Spinal Cord toxoplasmosis in AIDS *Neurology* 39: 1552-1553, 1999

JANSSEN RS; Nwanyanwu OC, Selik RM, et al: Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 42:1472-1476, 1992

McARTHUR JC: Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 66:407-437,1997

MICHAELS J, Sharer LR, Epstein LG: Human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection of the nervous system: A review. *Immunodeficiency Rev* 1:71-104, 1998

PONS VG, Jacobs RA, Hollander H: Nonviral infections of the central nervous system in patients with acquired immunodeficiency syndrome. New York, Raven Press, 1998 p 263-286

PORTER SB, Sande MA: Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 327:1643-1648, 1992

SANCHEZ Soriano, Almaraz JI, *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Diagnostico de toxoplasmosis cerebral en un paciente inmunocompetente, 2000, 18:46.

SEGURA MJ, MIRANDA MA. Recomendaciones para el manejo de pacientes HIV + con masas intracraneales en nuestro medio: *Rev neurologia Arg.* 1999; 24:36-42

SOTO- HERNANDEZ JL, SIDA y lesiones focales. Revista del Instituto Nacional de Neurologia Manuel Velazco Suarez Mexico, D.F. 1997; 48:161-169.

SO YT , Abrams DI, et al: Peripheal neuropathy associated with AIDS. Arch Neurol 45:945-948, 1998

WOLF DG, Spector SA: diagnosis of human cytomegalovirus in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. J Infect Dis 166:1412-1415, 1992.

.

TABLAS

	Pág.
TABLA 1. Distribución de la población teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	92
TABLA 2. Distribución de la población teniendo en cuenta la ocupación de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	93
TABLA 3. Distribución de la población teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	94
TABLA 4. Distribución de la población teniendo en cuenta la patología asociada de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	95
TABLA 5. Distribución de la población teniendo en cuenta el diagnóstico al ingreso de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	98
TABLA 6. Distribución de la población teniendo en cuenta el tiempo de evolución de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	99

TABLA 7. Distribución de la población teniendo en cuenta el tiempo de hospitalización de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.

99

GRAFICOS

	Pág.
GRAFICO1. Distribución de la población teniendo en cuenta el año de diagnostico de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	91
GRAFICO 2. Distribución de la población teniendo en cuenta la edad de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	91
GRAFICO 3. Distribución de la población teniendo en cuenta el sexo de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	92
GRAFICO 4. Distribución de la población teniendo en cuenta el estado civil de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	93
GRAFICO 5. Distribución de la población teniendo en cuenta la seguridad social de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	94
GRAFICO 6. Distribución de la población teniendo en cuenta la terapia antiretroviral previa de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	96

GRAFICO 7. Distribución de la población teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas de los pacientes con HIV que presentaron manifestaciones neurológicas.	96
GRAFICO 8. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizó o no carga viral.	97
GRAFICO 9. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizó o no recuento de CD4.	97
GRAFICO 10. Distribución de la población teniendo en cuenta si se les realizó o no estudios imagenológicos asociados.	98
GRAFICO 11. Distribución de la población teniendo en cuenta el número de hospitalizaciones.	100

ANEXOS

Pág.

ANEXO 1. Encuesta: características más relevantes en los pacientes que ingresan a la UCI del hospital universitario de Neiva - Hernando Moncaleano Perdomo - con diagnóstico de sepsis. Diciembre 1998 - Diciembre 2002.

103

ANEXO 1.

**ENCUESTA: CARACTERISTICAS MÁS RELEVANTES EN LOS PACIENTES QUE
INGRESAN A LA UCI DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA - HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO - CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS.
DICIEMBRE 1998 - DICIEMBRE 2002.**

VARIABLES SOCIO-DEMOGRAFICAS:

EDAD:

SEXO: M: _____ F_____.

PROCEDEDNCIA: 1° NIVEL___ 2°NIVEL___ 3°NIVEL___.

VARIABLES CLINICAS:

SERVICIO TRATANTE: _____.

INGRESO DESDE: URGENCIAS: SI_____ NO_____

TIEMPO DE ESTANCIA _____

PISO: SI_____ NO_____ TIEMPO DE ESTANCIA_____.

TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI: HORAS_____ DIAS_____.

Dx DE INGRESO: _____ CONFIRMADO: SI___ NO___.

Dx DE EGRESO: _____.

CRITERIOS Dx DE SEPSIS: UTILIZADOS: SI___ NO___.

1 CRITERIO___

2 CRITERIOS___.

NINGUNO___

FOCO INFECCIOSO _____

GERMEN AISLADO: SI___ NO___, METODO Dx. GRAM_____

CULTIVO_____.

ESCALA APACHE: AL INGRESO: SI_____ NO_____

AL EGERSO: SI_____ NO_____.

PATOLOGIAS ASOCIADAS: SI ___ NO___.

COMPLICACIONES: SI___ NO___ CUAL_____.

MEDIDAS DE SOPORTE: VM-_____ INOTROPIA_____

NUTRICION: ENTERAL___ PARENTERAL_____

CONDICION AL EGRESO: VIVO_____ MUERTO_____

