

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

INFECCION POR VIH

HISTORIA NATURAL Y MARCADORES DE PROGRESION

Autora: D^a María Antonia Menéndez Martínez

Director: Prof.Dr.D. Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, Septiembre de 1995

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

INFECCION POR VIH

HISTORIA NATURAL Y MARCADORES DE PROGRESION

Autora: D^a María Antonia Menéndez Martínez

Director: Prof.Dr.D. Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, Septiembre de 1995

A mi madre, porque ahora que yo también lo soy, comprendo lo difícil que resulta.

A la memoria de mi padre que, seguro, estaría orgulloso de mí por el esfuerzo realizado.

AGRADECIMIENTOS

Cuando finalizas un trabajo de varios años, como es este, y vuelves la vista atrás, te das cuenta que siempre, afortunadamente, estás rodeada de personas dispuestas a echarte una mano. A algunas de esas personas, porque a todas no sería posible, quiero expresarles aquí mi agradecimiento.

Al Dr. D. José M^a Pastor, jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital "Gómez Ulla" que, hace ya bastantes años, creyó en mí haciendo posible que comenzara mi carrera profesional y apoyándome, desde entonces, en todo momento.

Al Prof. D. Manuel Gomis y a los Drs. D. José Hernández y D. José Barberán, excelentes compañeros y "sin embargo" amigos, en distintas épocas de mi vida.

A todas y cada una de las personas que componen el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital "Gómez Ulla", por su inestimable colaboración y constante dedicación a los enfermos.

A D^a Paloma Rodríguez, secretaria del Servicio, que con su gran eficacia nos facilita la tarea diaria a los médicos y a los pacientes, que acuden a ella buscando soluciones casi para todo.

Al Dr. D. Ricardo Muro, jefe del Servicio de Inmunología del Hospital "Gómez Ulla", y a todo el personal de dicho Servicio, por la realización de los estudios inmunológicos tan necesarios para la evaluación y seguimiento de nuestros pacientes.

A D^a Almudena García, y a los Drs. D. Juan Torres y D. Santiago Villanueva por su ayuda en la ardua tarea de la recogida de datos.

A Guillermo, mi marido, que me condujo con paciencia por el, para mí, intrincado mundo del ordenador personal, y fue el responsable de la edición de esta tesis.

A mis hijos Diego y Celia, que espero sepan perdonarme el tiempo que no les dediqué mientras hacía "mis deberes".

Finalmente, quiero dar las gracias de forma muy especial al Prof. D. Carlos Pérez de Oteyza, director de esta tesis. No se si todos los directores serán iguales, o el suyo es un caso atípico, porque no escatima un segundo de su tiempo ni un ápice de esfuerzo para que las cosas se lleven a cabo. Sin duda alguna, gracias a su entusiasmo y a sus múltiples consejos ha sido posible este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION:	1
- Concepto de Sida	2
- Estructura del VIH	4
- Mecanismos de transmisión	4
- Patogenia	5
- Historia natural de la infección por VIH	10
- Nueva definición de "caso de Sida", clasificación actual de la infección por VIH	12
- Manifestaciones clínicas del Sida	15
- Marcadores pronósticos de evolución a Sida	22
* Marcadores clínicos	23
* Marcadores biológicos	24
OBJETIVOS	38
PACIENTES Y METODO:	40
- Protocolo de seguimiento	40
- Base de datos	42
- Análisis estadístico	43
RESULTADOS:	
1.- Aspectos epidemiológicos y clínicos	49
2.- Caracterización de las diferencias entre las distintas categorías evolutivas de la infección por VIH	71

3.- Valoración de marcadores de progresión a Sida	96
3.1.- Análisis multivariante	96
3.2.- Sensibilidad y especificidad	105
DISCUSION	110
CONCLUSIONES	127
BIBLIOGRAFIA	131
ANEXOS	146

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Hasta hace poco más de una década se pensaba que las enfermedades infecciosas habían dejado de constituir una amenaza para el mundo desarrollado y que los nuevos desafíos a la salud pública vendrían de agresiones no infecciosas, como el cáncer, cardiopatías y enfermedades de tipo degenerativo. Tal confianza se vino abajo a principios de los ochenta con la aparición del Sida.

Los primeros casos del denominado Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se reconocieron en el verano de 1981 en Estados Unidos de América, tras la aparición de un número inusual de informes de neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi en hombres jóvenes, en los que posteriormente se comprobó que eran homosexuales y presentaban marcado deterioro de la inmunidad^{1,2}.

Desde mediados de 1982 hasta la mitad de 1984 se definieron los perfiles de la epidemia, se aisló un nuevo virus, que tras recibir distintos nombres hoy se conoce internacionalmente como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y se demostró que provocaba la enfermedad, se puso a punto un ensayo en sangre para detectarlo y se identificaron los objetivos del virus en el interior del cuerpo humano.

Pero la infección por VIH no es un fenómeno absolutamente nuevo. Se conocen datos de su existencia al examinar bancos de suero almacenados desde 1959 en Africa Central³, así como por el reconocimiento retrospectivo de determinados casos en Europa y EEUU en las últimas dos décadas.

Es, sin embargo, a partir de 1981 cuando se produce un importante crecimiento del número de casos y una penetración en los cinco continentes. Actualmente, el Sida constituye una pandemia altamente letal, que en algunos países se ha convertido en la primera causa de muerte entre los adultos de 25 a 54 años⁴, con importantes costes sociales y económicos.

Por todo lo anterior, podemos afirmar que la infección por VIH constituye uno de los mayores retos de la salud pública mundial, hasta el punto de que todos los médicos y personal sanitario nos veremos relacionados con los problemas planteados por el Sida durante el resto de nuestras vidas profesionales.

CONCEPTO DE SIDA

El Sida es el estadio clínico más avanzado de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se trata de una enfermedad transmisible producida por un retrovirus que afecta, directa y fundamentalmente, entre otros, al Sistema Inmunológico, produciendo su destrucción, y al Sistema Nervioso, presentando un amplio espectro de manifestaciones clínicas que posteriormente comentaremos.

EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El agente causante del Sida, un lentivirus de la familia de los retrovirus, fue descubierto por **Barré-Sinoussi, Montaigner** y cols. en el instituto Pasteur de París en 1983⁵, recibiendo el nombre de virus asociado a linfadenopatía (LAV).

Con el fin de confirmar su hallazgo los investigadores franceses enviaron a EEUU muestras de los virus aislados, y fue allí en 1984, donde **Popovic y Gallo**^{6,7,8} consiguieron cultivar el virus denominándolo HTLV-III, en la línea de los otros dos retrovirus descritos previamente por ellos, el HTLV-I y el HTLV-II.

Tanto el LAV como el HTLV-III y otros virus aislados de pacientes con Sida y complejo relacionado con el Sida en América, Europa y Africa Central, constituyen el mismo virus que hoy en día se conoce como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Aproximadamente en 1985 se describió otro virus distinto del VIH, en pacientes que habían estado en contacto con Africa Occidental⁹. Este virus denominado VIH-2 se halla también asociado al Sida y al complejo relacionado con él, aunque estructuralmente se parece más al retrovirus VIS de los simios que al VIH. El virus de los simios se observa en monos verdes africanos, sin que en ellos origine patología. Sin embargo, en monos rhesus cautivos, produce una enfermedad parecida al Sida. Esta infección por VIH-2 es rara fuera de Africa Occidental.

En el presente trabajo al mencionar la infección por VIH nos referiremos siempre al VIH-1.

Los retrovirus reciben este nombre debido a que sus genomas tienen codificada una enzima poco frecuente, la transcriptasa inversa, que permite la transcripción del ADN a partir del ARN. Dicho "retroceso" en el ciclo genético justifica precisamente la denominación que le ha sido otorgada a estos virus.

ESTRUCTURA DEL VIH

El VIH está compuesto por una envoltura formada por una doble capa lipídica, que procede de la célula infectada, y que contiene las proteínas virales gp120, gp41, e internamente, la gp17. La nucleocápside central (que se denomina "core"), está formada por la proteína p24 y envuelve dos cadenas idénticas de ARN y las enzimas necesarias para la integración en el genoma del huésped (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa)¹⁰.

La estructura genética del VIH está constituida por el ARN viral con una longitud de 10 Kilobases, que comprende unas secuencias repetitivas que se encuentran a ambos extremos del genoma ("Long Terminal Repeat" o LTR) y nueve genes, tres de los cuales son genes estructurales (GAG, POL y ENV), y codifican los componentes de la partícula vírica; mientras que los seis restantes son genes reguladores, que codifican proteínas que actúan a distancia sobre el genoma viral, manteniendo un papel esencial en la replicación del virus.

MECANISMOS DE TRANSMISION

Aunque el VIH se ha aislado en casi todos los fluidos corporales, las evidencias epidemiológicas reconocen únicamente, en el momento actual, tres mecanismos implicados en la transmisión del virus:

1) El contacto sexual a través del semen y las secreciones vaginales. Aunque las primeras descripciones del Sida correspondían a varones homosexuales, a nivel mundial, la mayoría de los casos se producen por contagio heterosexual¹¹. Este mecanismo de contagio es cada vez más frecuente también en algunos países desarrollados.

2) A través de la sangre y sus derivados, como ocurre en los receptores de transfusiones y adictos a drogas por vía parenteral (ADVP). Siendo el papel de la toxicomanía el más importante en nuestro medio¹².

3) Desde la madre infectada al hijo recién nacido. Mecanismo que está aumentando en relación con la transmisión heterosexual y con la drogadicción parenteral. Así, en algunas zonas de África subsahariana, del 10 al 30% de las mujeres embarazadas están infectadas por el VIH. Por todo ello, el incremento del Sida pediátrico está produciendo un aumento de la mortalidad infantil, tanto en países subdesarrollados, como en los industrializados¹³.

No existe evidencia de transmisión por medio de alimentos, agua o insectos, dentro de los ámbitos familiar o social.

PATOGENIA

Es claro que la constelación de infecciones oportunistas que se produce en los enfermos de Sida, es consecuencia de un profundo defecto de la inmunidad.

La primera alteración que se observó fue un descenso significativo de los linfocitos T cooperadores/inductores, que expresan en su superficie moléculas CD4¹⁴, y que juegan un papel fundamental en la regulación de toda la respuesta inmune del individuo.

Tras su introducción en el organismo, el virus debe penetrar en el interior de las células del huésped. Para ello, la proteína gp120 de envoltura del virus interacciona con los receptores CD4, expresados principalmente en los linfocitos T cooperadores/inductores, pero presentes también en menor proporción en células del sistema monocito-macrófago, y en ciertos linfocitos B que muestran un estado de activación crónica¹⁵.

En otros tipos celulares como las células gliales y las de la mucosa intestinal, en los que se ha demostrado infección directa por técnicas de hibridación *in situ*^{16,17} se ha establecido, *in vitro*, la presencia de otro receptor distinto del CD4, la Galactosil ceramida^{18,19}. Lo que plantea la posibilidad de que existan otros receptores diferentes a los conocidos hasta el momento actual.

Sin embargo, a pesar de que por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha demostrado que el número de células infectadas en sangre periférica es superior del que se creyó en un principio, pues alcanza hasta el 1% de linfocitos CD4+ en pacientes con Sida y entre el 0,01 y el 1% en estadios precoces de la infección por VIH^{20,21,22}, no se explica como la infección de un número tan pequeño de células es capaz de destruir todo el sistema inmune.

Este hecho ha llevado a los investigadores a postular la posibilidad de otros mecanismos para explicar la deplección de células T CD4+.

Igualmente, se ha podido comprobar la existencia de reservorios en otros tejidos del organismo, como los ganglios linfáticos, donde la frecuencia de células infectadas es 5 a 10 veces más alta que en sangre periférica²³, y en los que se ha demostrado replicación activa en el periodo de latencia de la infección²⁴.

Distintos son los mecanismos posibles causantes de la disminución progresiva de linfocitos CD4+: muerte celular debida a la acumulación de ADN vírico no integrado, formación de sincitios, lisis de células infectadas secundaria a la lesión de la membrana por la gemación vírica, fenómenos de autoinmunidad, etc.

De entre todos ellos, uno de los más interesantes, sin duda, es el de la **apoptosis** o muerte celular programada. Este término fue acuñado en 1972 por **Kerr, Wyllie y Currie** al describir los cambios ultraestructurales acontecidos en las células muertas²⁵, cuya característica principal es la ausencia de inflamación.

La apoptosis se produce durante la embriogénesis, en el curso del recambio tisular normal y después de la separación de una hormona trófica de su tejido diana²⁶. Pero la regulación defectuosa de esta muerte celular programada puede desempeñar un papel importante en la etiología del cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y el Sida²⁷.

En el caso del Sida, parece que la glucoproteína vírica gp120 purificada marca los linfocitos T en los que va a ser activada la muerte celular, actuando en

cantidades picomolares²⁸. El marcado puede ser directo o indirecto.

Un marcado directo se produce a consecuencia del contacto físico del receptor CD4 y la glucoproteína gp120. La interacción entre un receptor CD4 de un linfocito no infectado y la glucoproteína vírica gp120 circulante en el medio extracelular, o presente en la membrana de la célula infectada, puede hacer que un linfocito no infectado entre en apoptosis. La activación de la apoptosis por marcado indirecto está mediada por otros factores como los superantígenos y las células presentadoras de antígeno.

La investigación sobre la apoptosis puede encontrar aplicaciones terapéuticas, y así se han estudiado nuevos fármacos antiapoptóticos como la memantina, aunque su aplicación en seres humanos es todavía lejana²⁹. Estudios más recientes muestran que los glucocorticoides podrían ser potentes inhibidores de la apoptosis de las células T en pacientes con infección por VIH³⁰.

Por otra parte, el VIH presenta una serie de características exclusivas que le permiten escapar a la respuesta inmunológica del huésped, y que son esenciales a la hora de perpetuar la infección:

- La **variabilidad genética**³¹, detectada poco tiempo después de la descripción de este virus como causante del Sida, debida fundamentalmente al alto porcentaje de error de la transcriptasa inversa viral.

- La **existencia de células reservorio**, definidas por su capacidad para sustentar la replicación viral de forma crónica sin ser destruidas por el virus, y sin

expresar en su superficie antígenos virales, por lo que no serán reconocidas por el sistema inmune del individuo.

Se ha postulado que las células del sistema mononuclear fagocítico podrían cumplir esta misión³². Dichas células al interactuar con otras, como sucede por ejemplo en el proceso de presentación antigénica, podrían producir la diseminación de la infección por contagio célula a célula³³; y la ausencia, en este tipo de interacción, de liberación de partículas virales al medio extracelular, imposibilitaría su neutralización por los anticuerpos del huésped.

- **La existencia de una infección latente**, como ya se ha comentado, con replicación vírica activa en tejido linfático, pero sin expresión de la infección en sangre periférica.

Finalmente se ha demostrado que la **activación** por distintos factores **de los linfocitos de sangre periférica**, conlleva un aumento en la replicación del VIH³⁴, y que dicho aumento se realiza por activación de las secuencias reguladoras situadas en el Long Terminal Repeat (LTR) del genoma del virus³⁵.

Los factores capaces de estimular la replicación del VIH son: mitógenos, como la fitohemaglutinina; virus heterólogos como los Herpes virus tipo 1 y 6, Citomegalovirus, virus de la Hepatitis B, virus de Epstein-Barr y el virus de la leucemia humana de células T (HTLV-I)^{36,37,38}; y distintas citocinas segregadas durante la respuesta inmunológica normal como las interleucinas 1 y 6, el factor de necrosis tumoral (TNF) o el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)³⁹.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIH

Tras la infección por VIH, aproximadamente el 50-70% de pacientes pueden presentar entre las dos y cuatro semanas manifestaciones clínicas, caracterizadas por un cuadro febril agudo similar a un síndrome mononucleósico con o sin meningitis aséptica⁴⁰. La duración de estos síntomas es variable y parece estar en relación con la posterior progresión a Sida⁴¹.

En este periodo se puede detectar Ag p24 circulante y altos niveles de viremia. La aparición de anticuerpos se produce entre uno y dos meses después^{42,43} aunque en algunos pacientes se puede retrasar hasta incluso doce meses.

El virus se disemina extensamente en este estadio precoz de la infección, y el curso posterior de la misma parece influido por la siembra del VIH en distintos lugares del organismo, particularmente a nivel de órganos linfoides⁴⁴.

Durante un periodo de tiempo variable, que oscila entre los ocho y diez años, el paciente permanecerá clínicamente asintomático, aunque el número de linfocitos CD4 disminuye de forma progresiva^{45,46} y la actividad replicativa viral persiste, si bien a bajo nivel. Por lo que es probable que nunca haya un verdadero estado de latencia microbiológica en el curso de la infección por VIH.

En este sentido, estudios muy recientes indican que en los sujetos infectados la replicación es continua y muy rápida⁴⁷. El 50% de la viremia se renueva cada dos días o menos y la frecuencia de producción de viriones es de alrededor de un

billón de partículas diarias. Por lo cuál, a lo largo de los diez años que suele durar la infección se calcula que se producen cerca de 10 trillones de virus⁴⁸.

De forma precoz, en algunos pacientes se puede observar la presencia de linfadenopatía generalizada persistente, que se define como la presencia de adenopatías (>1 cm), en dos o más regiones extrainguinales, durante más de tres meses sin una causa evidente. Esta manifestación está causada por una enérgica respuesta inmune contra el VIH en los ganglios linfáticos⁴⁹. Si bien, en un principio la presencia de adenopatías se consideró un signo de mal pronóstico, estudios posteriores evidenciaron que es, precisamente, la desaparición de las mismas lo que indica una inminente progresión de la infección por VIH⁵⁰.

Las primeras manifestaciones de la fase sintomática suelen ser las cutáneo-mucosas. Entre ellas, las más frecuentes son la candidiasis orofaríngea o vaginal, la leucoplasia vellosa, las úlceras aftosas, la dermatitis seborrética y la reactivación de herpes zoster⁵¹.

Posteriormente, el incremento de la actividad replicativa del virus coincide clínicamente con la aparición de una severa alteración del estado general o "wasting syndrome"⁵², de infecciones oportunistas de localización diversa o de cierto tipo de neoplasias. De igual forma, pueden aparecer trastornos neurológicos⁵³, causados por efecto directo del propio VIH sobre el SNC, posiblemente a través de la liberación de óxido nítrico por macrófagos activados⁵⁴, y que conforman el denominado "complejo demencia-Sida". Es a partir de este momento, con la aparición de cualquiera de los procesos anteriormente señalados, cuando consideramos que el paciente tiene un Sida.

NUEVA DEFINICION DE CASO SIDA Y CLASIFICACION ACTUAL DE LA INFECCION POR VIH

En 1992 los "Centers for Disease Control" (CDC) propusieron una nueva definición de "**caso de Sida**" que entró en vigor a partir de Enero de 1993, en ella se considera como tal a todo sujeto adulto o adolescente infectado por el VIH y con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200/uL, tenga o no tenga síntomas⁵⁵.

Esta nueva definición ha creado una gran controversia, no siendo aceptada por el Centro Europeo para el control epidemiológico del Sida, que sin embargo sí acepta los tres nuevos procesos que se añaden a la lista de enfermedades indicativas de Sida: tuberculosis pulmonar, neumonía recurrente (al menos dos en el transcurso de 12 meses), y cancer cervical invasivo (Tabla II)⁵⁶.

Así mismo, el Centro Europeo admite la nueva clasificación propuesta por los mismos CDC, que se puede considerar basada en la elaborada por la OMS en 1990⁵⁷, con poca fortuna en aquél momento, ya que no se llegó a poner en práctica.

Esta clasificación viene a sustituir a la utilizada anteriormente, establecida por los CDC en 1986⁵⁸, e introduce la relativa novedad (puesto que ya se proponía en la clasificación de Walter-Reed⁵⁹) de aunar criterios clínicos e inmunológicos, con el recuento de linfocitos CD4+. Esta decisión se justifica por la utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica de este dato analítico, que se equipara ahora en importancia a las manifestaciones clínicas.

En dicha clasificación (Tabla I) se establecen tres categorías clínicas:

- **Categoría A**, en la que se incluyen la infección aguda, la infección asintomática, y la linfadenopatía generalizada persistente (LGP).

- **Categoría B**, se consideran en esta categoría a los sujetos sintomáticos, que no presenten enfermedades indicativas de Sida, pero que padezcan procesos cuyo curso o tratamiento puede verse alterado por la subyacente infección por el VIH.

- **Categoría C**, se incluyen aquellos pacientes que cumplen criterios de Sida, por padecer alguno de los procesos considerados como indicativos por los CDC (Tabla II).

Dentro de cada una de estas tres categorías clínicas se establecen otras tres categorías analíticas o de laboratorio, dependiendo del nivel de linfocitos CD4+/uL:

- **Categoría 1**, si el nivel de CD4+ es ≥ 500 /uL.

- **Categoría 2**, si los CD4+ están entre 200-499/uL.

- **Categoría 3**, si los CD4+ son < 200 /uL.

Del cruce de ambas categorías, se forman nueve grupos distintos en los que los pacientes se pueden clasificar, además de por las distintas manifestaciones clínicas, por la situación inmunológica desde el punto de vista del laboratorio, lo que da una mejor idea del estado de la infección en cada momento y facilita la toma de actitudes terapéuticas, tanto desde el punto de vista del tratamiento antirretroviral, como de la profilaxis de infecciones oportunistas.

TABLA I: CLASIFICACION DE LA INFECCION POR VIH. CDC-93

CATEGORIAS CELULAS CD4	CATEGORIAS CLINICAS		
	(A) Asintomático, Infección aguda VIH o LGP	(B) Sintomáticos, sin cumplir condiciones (A) o (C)	(C) Enfermedades indicadoras de SIDA
(1) $\geq 500/uL$	A1	B1	C1
(2) 200-499/uL	A2	B2	C2
(3) $< 200/uL$	A3	B3	C3

LGP:Linfadenopatía generalizada persistente.

▨ "Caso de SIDA" según la definición del CDC de 1993 para USA.

TABLA II: LISTA DE ENFERMEDADES INDICADORAS DE SIDA
(1993 European AIDS Surveillance Case Definition)

- Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar.
- Candidiasis esofágica.
- Cáncer cervical invasivo.*
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiosis intestinal con diarrea (duración >1 mes)
- Enfermedad por Citomegalovirus (localización distinta de hígado, bazo o ganglios), en paciente mayor de un mes.
- Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de visión).
- Encefalopatía asociada a VIH.
- Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración); o bronquitis, neumonitis o esofagitis en paciente mayor de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Isosporidiasis intestinal con diarrea (> 1 mes de duración).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt (o término equivalente).
- Linfoma inmunoblástico (o término equivalente).
- Linfoma primario cerebral.
- Micobacteriosis atípicas diseminadas o extrapulmonares.
- Tuberculosis pulmonar en adulto o adolescente (>13 años).*
- Tuberculosis extrapulmonar.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Neumonía recurrente (en 12 meses).*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Septicemia recurrente por Salmonella no Tiph.
- Toxoplasmosis cerebral en paciente mayor de un mes.
- Síndrome constitucional debido al VIH.

* Procesos añadidos en la revisión de 1993.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SIDA

Las manifestaciones clínicas del Sida son múltiples y de naturaleza muy variada. No existe ningún órgano o sistema que no pueda ser afectado por la enfermedad.

En ocasiones los síntomas y signos derivan de la acción directa del VIH; en la mayoría de los casos, sin embargo, obedecen a la existencia de infecciones o tumores oportunistas, aunque también estos pacientes son sensibles a infecciones comunitarias o nosocomiales prevalentes en el resto de la población.

Además, los defectos de la función de linfocitos B contribuyen a una mayor frecuencia de infecciones bacterianas (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*)^{60,61}. Habitualmente coexisten manifestaciones a varios niveles, y por lo general son atribuibles a más de un agente etiológico.

La mayoría de las infecciones oportunistas resultan de una reactivación endógena y no representan un riesgo de transmisión a otras personas, excepto algunas de ellas como la tuberculosis, herpes zoster y salmonelosis⁶².

La respuesta al tratamiento dependerá en gran parte de la prontitud con que se establezca el mismo, por lo que un diagnóstico etiológico precoz en estas infecciones será fundamental para el futuro del paciente.

Las infecciones por virus, hongos y parásitos, se caracterizan porque tras una respuesta favorable a la terapéutica específica, tienden a recidivar, por lo que es preciso mantener un tratamiento supresor o profilaxis secundaria, a veces de por vida⁶³.

Por otra parte, la prevención de muchas de estas infecciones se podrá realizar, en ocasiones, evitando la exposición del enfermo a ciertos patógenos (*Toxoplasma*, CMV), o bien realizando una profilaxis antiinfecciosa específica primaria (por ej: Isoniacida en pacientes con Mantoux positivo)⁶⁴.

Aunque las infecciones oportunistas pueden aparecer en cualquier momento evolutivo de la infección VIH, algunas inciden con más frecuencia en estadios iniciales cuando el grado de inmunosupresión no es tan severo (tuberculosis, candidiasis orofaríngea y esofágica, etc), otras por el contrario, ocurren en estadios más avanzados cuando el grado de inmunosupresión es muy importante (enfermedad invasiva por CMV, infección invasiva por *M. avium*, neumonía por *P. carinii*).

El curso clínico de los pacientes con Sida suele estar constituido por una sucesión de distintas infecciones hasta que una de ellas, o una neoplasia, comporta el fallecimiento.

Como ya se ha mencionado, las **manifestaciones cutáneo-mucosas** suelen aparecer en etapas precoces, pudiendo constituir en ocasiones el primer signo clínico de la infección por VIH⁶⁵. Su naturaleza es muy variada, y el diagnóstico se basa generalmente en la apariencia de las lesiones, aunque la presentación atípica o la no respuesta al tratamiento instaurado puede obligar a la realización de biopsias y cultivos.

La mucosa oral es la localización más frecuente^{66,67}. En ella podemos encontrar candidiasis, leucoplasia vellosa (causada por virus de Epstein-Barr), úlceras aftosas y, en fases más avanzadas, úlceras debidas a citomegalovirus (CMV) que se suelen asociar a enfermedad diseminada por este virus.

El **sarcoma de Kaposi (SK)**, que es la neoplasia más frecuente en pacientes con Sida, puede afectar tanto a piel y mucosas como a órganos internos. Las lesiones cutaneomucosas del SK suelen ser características, pero el diagnóstico se basa en la biopsia de las mismas.

Datos epidemiológicos sugerían una causa infecciosa en la producción de este tumor⁶⁸. Recientemente **Moore y Chang**⁶⁹ han detectado secuencias de DNA de un nuevo herpesvirus humano en células de sarcoma de Kaposi, tanto en pacientes VIH positivos como en VIH negativos, lo que apoyaría el origen infeccioso de dicho sarcoma.

El **tracto respiratorio** es localización frecuente de infecciones y neoplasias en los pacientes VIH. El espectro etiológico de las infecciones pulmonares en estos pacientes es muy amplio abarcando distintas bacterias, virus, hongos y protozoos.

Las **neumonías bacterianas** habitualmente están causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*⁷⁰, aunque también se pueden ver implicadas otras bacterias menos frecuentes.

Aproximadamente el 70-80% de los pacientes con infección por VIH experimentan, al menos, un brote de **neumonía por *Pneumocystis carinii*** en algún momento de la enfermedad⁷¹, si bien, como consecuencia del desarrollo de pautas

eficaces de profilaxis, su incidencia y contribución relativa a la morbimortalidad han disminuido. En este sentido, estudios comparativos han mostrado una mayor eficacia de las pautas con cotrimoxazol que con pentamidina inhalada para prevenir la enfermedad por *P. carinii*⁷²

Los típicos hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares intersticiales difusos, el descenso en la saturación arterial o el ascenso del gradiente alveolo-arterial de oxígeno en los gases sanguíneos, y el frecuente incremento de la lactodeshidrogenasa sérica (LDH), son datos que orientan al diagnóstico de esta infección. La confirmación se realizará mediante estudio del esputo, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar transbronquial^{73,74}.

La **tuberculosis** plantea importantes problemas en los pacientes con infección por VIH, ya que en algunos países entre el 20% y el 50% de los sujetos con Sida desarrolla enfermedad tuberculosa⁷⁵. Si bien, la relación entre ambas enfermedades en Africa ha sido objeto de debate, desde la reciente publicación que demostraba que los tests de inmunosorbencia enzimática y Western blot para el VIH-1 pueden dar resultados falsamente positivos en individuos infectados por *M. leprae* o *M. tuberculosis*⁷⁶.

Generalmente se trata de reactivación de una infección latente, que aparece en fases tempranas de la enfermedad por VIH (cuando las células CD4+ están por encima de 200/uL). Se caracteriza por la modificación de las manifestaciones clínicas clásicas, con un aumento de formas extrapulmonares y atípicas⁷⁷.

La respuesta al tratamiento convencional con tres fármacos de primera línea suele ser buena, siendo los fallos debidos, frecuentemente, a la falta de seguimiento de dicho tratamiento⁷⁸. No obstante, es preciso reseñar la reciente aparición, en pacientes VIH y sus contactos, de brotes de tuberculosis multirresistente a fármacos habituales, con tasas de mortalidad mayores del 80%^{79,80}, lo que complica enormemente el manejo de estos pacientes.

El **tracto digestivo** se puede afectar a cualquier nivel en el curso de la infección por VIH. La enfermedad esofágica y la diarrea son las manifestaciones más frecuentes.

La presencia de disfagia u odinofagia sugieren **enfermedad esofágica**, que en la mayoría de los casos estará causada por *Cándida albicans*⁸¹. Otros patógenos implicados son CMV y virus del Herpes simple⁸².

La **diarrea** es el síntoma más común de enfermedad intestinal, que generalmente se acompaña de dolor abdominal. A nivel de intestino delgado los gérmenes más habituales causantes de este proceso son *Cryptosporidium*, *M. avium-complex*, *I. belli* y *Microsporidium*. La afectación del colon se puede manifestar por fiebre, dolor abdominal más intenso y diarrea de pequeño volumen con moco en las heces. La causa más frecuente es CMV, aunque también *Cryptosporidium*, *M. avium-complex* y la toxina de *C. difficile* pueden originar esta afectación⁸³.

El tratamiento de estos procesos es, a menudo, difícil, ya que las resistencias aparecen con rapidez, las recurrencias son muy frecuentes y la terapia debe mantenerse, en general, de por vida.

Alrededor del 40% de los pacientes con infección por VIH presentan **complicaciones neurológicas** durante el desarrollo de su enfermedad, y hasta en el 10% la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) o del Sistema Nervioso Periférico puede ser el síntoma de comienzo⁸⁴.

Algunas de estas complicaciones se pueden achacar a la acción directa del propio VIH sobre estructuras nerviosas, y pueden aparecer tanto de forma precoz, en la fase aguda de la infección, como en fases más tardías. Otras, sin embargo, son secundarias a infecciones oportunistas o neoplasias.

Dentro de las infecciones oportunistas, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*, responsables de encefalitis y meningitis respectivamente, son los gérmenes más frecuentes⁸⁵. En nuestro medio, hay que considerar que *M. tuberculosis* puede afectar al SNC en forma de abscesos o granulomas (tuberculomas) o de meningitis, y representa aproximadamente el 5% del total de los casos de tuberculosis que se observan en los pacientes infectados por VIH⁸⁶.

Diferentes virus como CMV, virus del Herpes simple y Herpes zoster, Adenovirus y virus de Epstein-Barr pueden ser causantes de encefalitis. Otro virus distinto, el virus JC, perteneciente a la familia de los papovavirus, que de forma selectiva destruye los oligodendrocitos y causa una desmielinización de la sustancia blanca cerebral, es el responsable de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que puede aparecer hasta en el 4% de pacientes con Sida⁸⁷.

En el SNC también se pueden desarrollar neoplasias, la más frecuente es

el linfoma cerebral primario, cuyo cuadro clínico es indistinguible del causado por la presencia de cualquier otra masa cerebral. Ocasionalmente, se pueden encontrar metástasis secundarias a linfomas de otra localización, y en este caso, la afectación suele ser a nivel de meninges.

El diagnóstico de estos procesos requiere, en general, la utilización de técnicas de imagen (TC y RMN) y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). En ocasiones, sin embargo, será preciso realizar biopsia de las lesiones.

La afectación del **sistema nervioso periférico** también es frecuente, y puede estar causada por distintos agentes. Pero además, hay que tener en cuenta que los fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección por VIH pueden originar tanto miopatías⁸⁸, como neuropatías periféricas^{89,90}.

En estos momentos, puesto que ya conocemos la causa del Sida y los sucesivos estadios por los que la enfermedad puede progresar, la atención de los médicos e investigadores debe centrarse sobre los comienzos de la infección, que de seguro ocasionará un progresivo y predecible deterioro de la inmunidad, si queremos ganar tiempo para el tratamiento de la enfermedad^{91,92} y la prevención de sus complicaciones⁹³.

En la actualidad, el médico, ahora que dispone de métodos serológicos más eficaces, está obligado a incluir la infección por VIH en el diagnóstico diferencial de cualquier síndrome febril, alteraciones neurológicas, citopenias hemáticas⁹⁴, procesos diarreicos, etc, que afecten a un individuo con riesgo epidemiológico para contraer la infección. El diagnóstico precoz puede ser de gran importancia en el control de la

difusión de la enfermedad en la comunidad, así como para el propio individuo infectado.

MARCADORES PRONOSTICOS DE EVOLUCION A SIDA

Como ya se ha mencionado, tras la infección por el VIH, se produce un largo periodo en que el paciente se encuentra clínicamente asintomático, cuya duración puede variar entre los 7 y 11 años⁹⁵, aunque actualmente está demostrado que el tratamiento con antirretrovirales y la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* pueden prolongar dicho periodo⁹⁶

Sin embargo, el deterioro de la función inmunitaria en estos pacientes es progresivo, y la expresión clínica de la enfermedad se correlaciona íntimamente con esta inmunodeficiencia.

Así se ha comprobado que el valor absoluto de linfocitos CD4+ desciende anualmente en torno a las 40-80 células/mm³. No obstante, algunos pacientes pueden mantener cifras de linfocitos CD4+ relativamente estables durante años, mientras que otros presentan un rápido descenso en el periodo de meses⁹⁷.

La tasa de progresión a Sida, que es de alrededor del 20% a los 5 años, se incrementa hasta el 50% a los 10 años de seguimiento^{98,99}. Este fenómeno se ha podido documentar gracias al estudio de cohortes de hemofílicos, varones homosexuales y receptores de transfusiones, en los que se conocía el momento de la seroconversión. En general, los receptores de transfusión tienden a progresar a Sida más rápidamente que los homosexuales o los hemofílicos¹⁰⁰.

Por todo lo anterior, es indispensable para el clínico poder contar con una serie de parámetros que definan el estado actual de los pacientes infectados y permitan predecir cuales de ellos desarrollarán enfermedad avanzada (marcadores de progresión), a fin de poder adoptar las actitudes terapéuticas adecuadas, no sólo desde el punto de vista de tratamiento antirretroviral, sino también de profilaxis de distintas infecciones oportunistas, lo cual se ha demostrado altamente beneficioso para la supervivencia de estos enfermos⁹⁶.

Estos marcadores de progresión o predictores, pueden ser clínicos o de laboratorio, siendo estos últimos los que en análisis multivariantes han demostrado un mayor valor pronóstico. Existen también una serie de factores que pueden variar, de estar presentes, la evolución de la enfermedad. Todos ellos los analizaremos a continuación.

A) MARCADORES CLINICOS: No todas las manifestaciones clínicas que se pueden presentar tras el periodo asintomático tienen el mismo valor predictivo. De hecho, en la clasificación actual de los CDC, los pacientes con linfadenopatía generalizada persistente (LGP) se encuentran incluidos en la misma categoría que aquellos otros que permanecen asintomáticos, ya que no están sometidos a un mayor riesgo de evolución a Sida.

Sin embargo, otros signos y síntomas son generalmente indicadores de inmunodeficiencia severa. De entre ellos el muguet, la leucoplasia vellosa y el síndrome constitucional son los que han mostrado un mayor poder predictivo de evolución a Sida. La tasa de progresión a los dos años de haber padecido una de estas afecciones se ha

estimado en 39%, 42% y 100% respectivamente, frente a 16% en individuos sin ninguno de estos síntomas¹⁰¹.

El principal inconveniente que presentan estos marcadores es el de su aparición tardía, por lo que en realidad, en el momento actual deberían considerarse más que como predictores de mal pronóstico, como indicadores de fracaso terapéutico tras la instauración de tratamiento antirretrovírico.

Por todo lo anterior, es de gran importancia la identificación de marcadores de laboratorio con capacidad para predecir la progresión clínica de la infección.

B) MARCADORES BIOLÓGICOS: Las condiciones que debería reunir un buen marcador biológico para poder ser utilizado, independientemente de la clínica, en la progresión de la enfermedad son¹⁰²:

1- **Sensibilidad**, el marcador debería reflejar lo más directamente posible, a lo largo del tiempo, el estado replicativo del virus y la situación del estado inmune.

2- **Especificidad**, no debería influirse por eventos distintos a los reseñados o a la manipulación terapéutica sobre ellos.

3- **Precocidad**, el marcador debería predecir el declive inmune con suficiente antelación para permitir la iniciación o modificación del tratamiento con antirretrovíricos.

4- Finalmente, debería ser reproducible, de fácil **disponibilidad** para los

distintos laboratorios y tener un coste razonable.

Desgraciadamente ninguno de los marcadores de que disponemos en el momento actual cumple todos los requisitos previos. Estos marcadores nos indicarán de forma directa o indirecta la acción del VIH sobre el sistema inmunológico del paciente, y podríamos agruparlos en la siguiente forma:

B.1) MARCADORES DE SITUACION INMUNE:

- Linfocitos totales.
- N° y % de linfocitos CD4+.
- N° y % de linfocitos CD8+.
- Cociente CD4/CD8.
- Pruebas cutáneas.
- Anti GAG (Ac frente Ag p24).

B.2) MARCADORES QUE INDICAN LA ACTIVACION DEL SISTEMA INMUNE QUE PRODUCE EL VIH:

- Beta-2 microglobulina.
- Neopterina.
- Inmunoglobulina A (Ig A).
- Receptores de Interleucina-2.
- Factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas.
- Adenosina desaminasa (ADA)

B.3) MARCADORES VIRICOS:

- Ag p24 VIH convencional y disociado.
- ADN y ARN vírico.

B.4) MARCADORES GENERALES INESPECIFICOS:

- Hemoglobina.
- VSG.

B.1) MARCADORES DE SITUACION INMUNE:

Los linfocitos CD4+ constituyen la diana fundamental para el virus de la inmunodeficiencia humana, y tras un descenso transitorio inicial en el momento de la infección aguda, su número absoluto va disminuyendo de forma progresiva. Este número absoluto de linfocitos CD4+ se ha mostrado como el marcador de laboratorio más importante de evolución a Sida¹⁰³, sin que se haya podido demostrar el valor pronóstico superior del porcentaje de linfocitos CD4+ o del cociente CD4+/CD8+, como se sugirió en un principio¹⁰⁴

En pacientes esplenectomizados por trombocitopenia (PTI), se ha comprobado un aumento de los CD4+ en número absoluto como consecuencia del aumento de linfocitos totales, pero el porcentaje de los mismos permanece relativamente estable. Por ello, en estos pacientes debería utilizarse el porcentaje de linfocitos CD4+, y no su valor absoluto, como monitor de progresión y para tomar decisiones terapéuticas^{105,106}.

Sin embargo, en pacientes con similar recuento de linfocitos CD4+ la presencia de signos y síntomas clínicos ensombrece el pronóstico¹⁰⁷.

Por otra parte, es importante considerar las variaciones que el recuento de linfocitos CD4+ puede sufrir en sus determinaciones en distintos laboratorios, e incluso en el mismo laboratorio y en la misma muestra de sangre. Por lo que no se deberían extraer conclusiones pronósticas ni tomar decisiones terapéuticas sobre un recuento aislado.

Habitualmente, cuando el número de células CD4+ está alrededor de 500/mm³ se inicia la terapia antirretrovírica con zidovudina¹⁰⁸, con lo que se consigue un mantenimiento o ligero aumento de sus valores.

En individuos con menos de 300 CD4+/mm³ algunos clínicos inician terapia combinada con zidovudina (ZDV) y didanosina (DDI) o zalcitabina (DDC), ya que hay observaciones que sugieren que esta combinación es más eficaz que ZDV sola para suprimir la replicación vírica^{109,110,111}.

Si bien, en el momento actual el aspecto más controvertido es cuándo y cómo iniciar el tratamiento antirretrovírico, especialmente en los individuos asintomáticos. **Volberding** acaba de publicar los resultados del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el Sida de EEUU, los cuales indican que el tratamiento inmediato con zidovudina, comparado con el tratamiento diferido, en individuos asintomáticos con más de 500 linfocitos CD4+/uL, no prolonga el periodo libre de enfermedad ni confiere una mayor supervivencia¹¹².

Simultáneamente el grupo de **Kinloch de Loës**¹¹³, en Europa y Australia, ha observado que el uso muy precoz de zidovudina en la infección aguda por VIH, mantenido durante seis meses, proporciona una mejoría detectable en el curso clínico así como un incremento del recuento de células CD4+.

A pesar de la aparente contradicción entre los anteriores trabajos, con la información disponible hasta Agosto de 1995, **Ho**¹¹⁴ editorializa en New England que el tratamiento de la infección VIH debería ser precoz e intenso, empleando una combinación de múltiples y potentes agentes antirretrovíricos, que incluiría nucleósidos

inhibidores de la retrotranscriptasa junto con inhibidores de la proteasa y quizás otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

En cambio, sí existe unanimidad en iniciar la profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis carinii*¹¹⁵ cuando los niveles de linfocitos CD4+ descienden por debajo de 200 cél/mm³.

También se ha comprobado que pueden existir alteraciones funcionales importantes de los linfocitos CD4+ con una cifra relativamente conservada de los mismos. Así, en distintos estudios^{116,117} se han encontrado niveles disminuidos de interferón gamma, una de las linfoquinas que producen las células T en respuesta frente a estímulos antigénicos, en aquellos pacientes que evolucionaron rápidamente a Sida, a pesar de permanecer estable la cifra de linfocitos CD4+.

Otros autores¹¹⁸ han sugerido incluso, que a lo largo de la infección por VIH se produce un cambio en el patrón de secreción de diversas citocinas, que puede tener valor pronóstico.

B.2) MARCADORES DE ACTIVACION DEL SISTEMA INMUNE POR EL VIH:

La B2 microglobulina (B2-M) es una proteína de bajo peso molecular, cuya secuencia de aminoácidos es semejante a la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas y que forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad clase I. Es producida por todas las células nucleadas, incluyendo

linfocitos y macrófagos. Su incremento refleja la activación de estas células.

Los niveles séricos de B2-M se pueden encontrar elevados en pacientes que presentan trastornos linfoproliferativos, autoinmunes, fallo renal y distintas infecciones víricas, por lo que no es un marcador específico de la infección por VIH.

Diversos estudios prospectivos^{119,120,101} han demostrado que en pacientes VIH positivos, los niveles séricos aumentados de B2-M (>3 mg/L) se asocian a un mayor riesgo de progresión a Sida, e incluso el rápido incremento de dichos niveles séricos se considera predictor de muerte en mujeres africanas¹²¹.

La determinación de B2-M junto a la IgA y la velocidad de sedimentación globular, mejora el valor predictivo del recuento de linfocitos CD4+, sobre todo en aquellos pacientes con niveles inferiores a 500 cél/uL¹²². Sin embargo, en pacientes ADVP, en los que la B2-M puede estar aumentada por razones distintas de la infección por VIH, el valor predictivo de este marcador es más débil¹²³.

La concentración sérica de B2-M ha sido también estudiada como posible marcador útil en el seguimiento de la terapia antivírica, encontrándose un descenso de su nivel entre las cuatro y ocho semanas de iniciado el tratamiento, con posterior regreso al valor basal a las 24 semanas¹²⁴. A pesar de ello, su papel en este sentido no está todavía bien establecido.

La neopterina es un metabolito del trifosfato de guanosina. Se produce en linfocitos y macrófagos, al ser estimulados por interferón gamma. Sus niveles elevados en sangre y orina se consideran como buen marcador de evolución a SIDA.

Cifras superiores a 20 nmol/L de neopterinina en suero, indicarían progresión a SIDA en un año. En estudios en homosexuales se ha observado que el poder predictivo de evolución a Sida del nivel sérico de neopterinina está próximo al del número absoluto de linfocitos CD4+, y es similar al de la B2-M¹¹⁹.

El nivel sérico de **inmunoglobulina A (IgA)** se eleva en estos pacientes como reflejo de la activación que sufren los linfocitos B. En un principio se pensó que este ascenso tenía escaso valor predictivo, no obstante, en estudios realizados con un largo tiempo de seguimiento se ha comprobado que el aumento del nivel sérico de IgA tiene un importante valor pronóstico de predicción a Sida, independiente del número de linfocitos CD4+¹²⁵.

Para algunos autores¹²², el valor predictivo de este parámetro es superior en pacientes con más de 500 linfocitos CD4+; si bien, el ascenso en estos pacientes podría deberse más a infecciones mucosas tempranas que al estímulo no específico del sistema inmune humoral, sobre todo en pacientes homosexuales.

Receptor soluble de Interleucina-2 (sIL-2R): La activación linfocitaria induce la expresión en la membrana celular del receptor de IL-2, con la subsiguiente liberación del sIL-2R, que constituye una parte mayoritaria de la molécula CD25. El aumento del nivel sérico de este receptor, como reflejo de la activación inespecífica del sistema inmune, ha mostrado una buena correlación con el estadio clínico y el recuento de linfocitos CD4+¹²⁶. Sin embargo, el valor predictivo de este marcador es inferior al de la B2-M y al de la neopterinina.

Diversas citocinas, que probablemente desempeñan un importante papel

en la patogenia de la infección por VIH, así como sus receptores, podrían constituir en un futuro variables que se asocien a activación de la infección y a progresión a Sida, tal como se ha observado recientemente con el receptor soluble para el factor de necrosis tumoral (TNF)¹²⁷.

La Adenosina desaminasa (ADA) es un enzima esencial del catabolismo de las purinas, que interviene en los procesos de proliferación y diferenciación de linfocitos T y monocitos¹²⁸.

Se ha observado hiperactividad de ADA en líquidos biológicos de diversos procesos que cursan con alteraciones de la inmunidad celular^{129,130} y más recientemente, en suero de pacientes con diversas infecciones de carácter intracelular como fiebre botonosa mediterránea¹³¹, tifoidea¹³², brucelosis¹³³, etc.

Con respecto a la infección por VIH, se han descrito niveles séricos de ADA elevados en aquellos pacientes que progresan a Sida^{134,135}. En esta hiperactividad de ADA, se discute el papel de las infecciones asociadas, así se ha querido relacionar, por ejemplo, con la presencia de tuberculosis¹³⁶. Pero, a pesar de que la elevación enzimática es superior en pacientes en los que coexiste infección tuberculosa, esta hiperactividad de ADA parece estar más en relación con el estado inmunitario de los pacientes VIH que con la propia tuberculosis¹³⁷

En este sentido, mediante experimentación animal, se ha demostrado que en las células infectadas por el VIH, este virus modifica la expresión de algunos genes, incluida la región promotora de la síntesis de ADA, cuya actividad resulta aumentada¹³⁸.

B.3) MARCADORES VIRICOS:

Otra serie de marcadores van a mostrar directamente la actividad del propio virus dentro del organismo.

La detección de Ag p24, proteína de la nucleocápside del VIH, refleja la actividad de replicación vírica. La antigenemia se produce inmediatamente después de la adquisición del VIH, antes del desarrollo de los anticuerpos frente a este virus y, posteriormente, en los últimos estadios de la infección, en los que la replicación del virus supera la producción de dichos anticuerpos.

La incidencia de antigenemia es muy baja (7%) en pacientes con más de 600 linfocitos CD4+/mm³, y muy alta (75%) en los que tienen menos de 200/mm³¹³⁹. La progresión a Sida en estos últimos aumenta entre 4 y 20 veces^{140,141}.

Se ha observado que la formación de inmunocomplejos circulantes (ICC) impide la detección de Ag p24 libre en suero, por lo que la disociación de estos ICC mediante tratamiento ácido del suero incrementa notablemente la frecuencia de casos positivos para el Ag p24¹⁴², aumentando también su utilidad como posible marcador predictivo de progresión a Sida.

La determinación de la carga vírica por cultivo cuantitativo¹⁴³ o, detección mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN provírico y ARN VIH en células mononucleares de sangre periférica y de ARN VIH en plasma, parecen útiles como marcador de progresión de la enfermedad^{144,145,146}. Así

mismo, son prometedores en cuanto a la valoración de la respuesta al tratamiento con antirretrovíricos.

No obstante, los problemas de necesidad de infraestructura, personal especializado y falta de reproductividad en los resultados, no permiten el uso rutinario de las técnicas mencionadas en la asistencia clínica.

Recientemente se ha evaluado el valor pronóstico de cambios en el **fenotipo del virus**. Así, **Koot y cols.**¹⁴⁷ han observado un 70% de evolución a Sida en 30 meses en pacientes que tienen virus formador de sincitios (FS), frente al 15,8% en pacientes con virus no formadores de sincitios (NFS), en el mismo periodo de tiempo. Parece, según los mismos autores, que existe una clara relación entre la carga viral y la formación de sincitios, y que, probablemente, el cambio de fenotipo vírico de NFS a FS ocurre cuando los linfocitos CD4+ se encuentran entre 400-480 cél/mm³.

B.4) MARCADORES GENERALES INESPECIFICOS:

Distintos estudios han intentado relacionar diversos parámetros inespecíficos de laboratorio con la tasa de progresión a Sida. Así se ha observado que el descenso de hemoglobina, el incremento de la velocidad de sedimentación^{101,118} y la hipertrigliceridemia¹⁴⁸, entre otros, tienen valor pronóstico para predecir la evolución a Sida.

COFACTORES: Edad, sexo y práctica de riesgo

Desde la publicación del estudio realizado por **Bacchetti**¹⁴⁹, parece claro que la edad en el momento de la seroconversión es un factor predictor independiente de progresión a Sida; este dato ha sido confirmado más recientemente por distintos autores^{150,151}. Por el contrario, no se han demostrado diferencias claras respecto a la raza y al sexo de los pacientes, ya que la menor supervivencia en mujeres y en sujetos de raza negra observada en EEUU, parece relacionarse con una mayor dificultad de acceso de estos grupos de población a los cuidados médicos en dicho país (utilización de tratamientos antirretrovíricos y profilaxis de infecciones oportunistas)¹⁵².

En cuanto a la vía de transmisión sexual, se ha observado una mayor progresión en pacientes homosexuales con respecto a los heterosexuales, que persiste a pesar del ajuste según la edad¹⁵⁰. Es posible que en los homosexuales juegue algún papel la repetida exposición al VIH y a otros patógenos transmitidos sexualmente. Así mismo, el elevado riesgo de progresión a Sida y la menor supervivencia de los varones homosexuales podría estar relacionada con la mayor probabilidad de desarrollar un sarcoma de Kaposi¹⁵¹.

Respecto a otras prácticas de riesgo, distintos autores^{153,154} encuentran relación entre la drogadicción activa y el progreso de la infección por VIH. Hay estudios que demuestran una mayor tasa de progresión en los drogadictos que en los restantes grupos de riesgo¹⁵⁵, incluso se hacen distinciones pronósticas entre los drogadictos activos y aquellos que abandonaron la toxicomanía¹⁵⁶. Sin embargo el tema es controvertido, por la gran cantidad de factores adversos asociados a la drogadicción intravenosa.

Resumiendo todo lo anterior, podemos afirmar que a pesar de que el nivel absoluto de linfocitos CD4+ sigue siendo el marcador de progresión más aceptado, el clínico en ocasiones precisa apoyarse en otros datos que le permitan individualizar la toma de decisiones en cada caso concreto. Por ello, nos hemos propuesto a la luz de nuestra propia experiencia, valorar la utilidad de diversos parámetros de laboratorio, más accesibles y baratos, como posibles marcadores de progresión alternativos o complementarios de los linfocitos CD4+.

Por otra parte, tras nueve años de seguimiento personal de pacientes con infección por VIH o Sida, hemos observado ciertas peculiaridades epidemiológicas y clínicas en los individuos atendidos en la Unidad VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Gómez Ulla, que parecen diferir de las comunicadas por otros centros hospitalarios de nuestro entorno y por ello pretendemos describirlas en el presente trabajo.

OBJETIVOS

OBJETIVOS:

1.- **Describir** las características epidemiológicas y clínicas de la infección por VIH, tal como la hemos observado en la "Unidad VIH" del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Militar Universitario "Gómez Ulla".

2.- **Caracterizar** las diferencias entre las distintas categorías evolutivas de la infección por VIH, según la clasificación CDC-93, en cuanto a diversos parámetros biológicos.

3.- **Valorar** la utilidad de algunos de estos parámetros biológicos como **marcadores pronósticos** (predictores) de progresión a Sida.

PACIENTES Y METODO

PACIENTES Y METODO:

Hemos estudiado de forma prospectiva los primeros 118 pacientes adultos con infección por VIH, seguidos desde 1986 hasta Abril de 1995 en la "Unidad VIH" del Servicio de Enfermedades Infecciosas, en el Hospital Militar Central Universitario "Gómez Ulla" de Madrid.

El diagnóstico de la infección por VIH se realizó mediante determinación de anticuerpos por ELISA en dos ocasiones separadas, y confirmación por Western blot.

En todos los pacientes se efectuaron controles clínico-biológicos trimestrales.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO:

El protocolo de seguimiento incluyó:

1º **Historia clínica** detallada y **exploración clínica** general en el momento del ingreso y en cada revisión trimestral.

2º **Estudio analítico básico**, realizado en el laboratorio de Análisis Clínicos, que comprende hematimetría, bioquímica (20 parámetros), sistemático de orina.

3º **Estudio serológico y microbiológico**, realizado en el laboratorio de Microbiología, con serología para virus, lues y toxoplasma; microbiología: micobacterias,

hongos y protozoos, en diversos fluidos corporales (sangre, orina, heces, esputo, LCR, líquido ascítico y pleural), según las manifestaciones clínicas.

4° **Estudio inmunológico**, realizado en el laboratorio del Servicio de Inmunología del HMC "Gómez Ulla", comprendiendo las siguientes determinaciones:

Poblaciones linfocitarias en sangre periférica: CD3+ (Linfocitos T totales, Normal: 68-85%), CD4+ (Linfocitos T colaboradores, Normal: 29-59%), CD8+ (Linfocitos T supresores/ citotóxicos, Normal: 19-48%), CD19+ (Linfocitos B totales, Normal: 7-23%), DR+ (Linfocitos B y T activados, Normal: 7-25%), CD3+,DR+ (Linfocitos T activados, Normal: 2-10%) por citometría de flujo con el citómetro FACSCAN (BECTON DICKINSON) y anticuerpos monoclonales.

Inmunoglobulinas séricas: IgG (Normal: 564-1765 mg/dL), IgA (Normal: 85-385 mg/dL) e IgM (Normal: 45-250 mg/dL), por nefelometría.

Complemento sérico: C3 (Normal: 70-176 mg/dL) y C4 (Normal: 16-45 mg/dL), por nefelometría.

Beta-2 microglobulina (B2M): por fluoroinmunoensayo (Normal: 0,9-3 mg/L).

Multitest IMC y/o Mantoux.

5° **Estudio radiológico**: Rx de tórax y simple de abdomen, y cuando fue preciso, otras técnicas de imagen necesarias para el diagnóstico (Ecografía, TAC, RNM,

Gammagrafías, etc.)

En las sucesivas revisiones de cada paciente se anotaron todas las manifestaciones clínicas habidas desde la consulta anterior; así como los distintos tratamientos antirretrovirales y de profilaxis de infecciones oportunistas instaurados.

Finalmente, se registró el motivo de la salida del protocolo (abandono o fallecimiento), y la causa del fallecimiento cuando este se produjo.

Concluido el estudio, se clasificó retrospectivamente a cada paciente en un grupo inicial y otro final, con los datos de la valoración clínica y de laboratorio realizadas al ingreso y salida del protocolo, según el sistema de CDC de 1993⁵⁵.

BASE DE DATOS:

Mediante el programa bioestadístico RSIGMA-1990 (Horus Hardware SA), se diseñaron dos bases de datos: "SIDATES" y "EVOLVIH1".

La primera de ellas ("SIDATES") con 42 variables que incluían los datos de filiación, prácticas de riesgo, el motivo de la primera consulta, los datos de laboratorio iniciales de cada paciente y las poblaciones linfocitarias (CD4+ y CD8+), realizadas al inicio y al final del protocolo. Así mismo se incluyeron las principales manifestaciones clínicas, criterio diagnóstico de Sida, tratamientos efectuados, causa de muerte y comentario final (ANEXO I).

La segunda base de datos (EVOLVIH1), se diseñó para recoger los resultados clínicos y de laboratorio de cada revisión trimestral, de tal modo que por cada paciente existen tantas fichas como estudios inmunológicos se efectuaron: 332 estudios correspondientes a los 118 pacientes.

Esta segunda base de datos consta de 32 variables, que incluyen la fecha y número de consulta, principales datos inmunológicos, bioquímicos y hematológicos, así como la categoría clínica e inmunológica del paciente, dentro de la clasificación CDC-93, en el momento de la consulta (ANEXO II).

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó en un ordenador INVES PC X30 (microprocesador 8088), con el paquete bioestadístico RSIGMA 1990, según el manual de referencia y la obra de JL.CARRASCO¹⁵⁷, obteniendo:

1.- La **estadística básica** de cada variable. En el caso de las variables numéricas se calculó la media, desviación típica, mínimo, máximo, tamaño de la muestra, intervalo de confianza para la media con nivel de seguridad del 95%, y el intervalo de confianza para la desviación típica con el mismo nivel de seguridad. Así mismo, se comprobó la bondad de ajuste a una distribución normal mediante la prueba de **KOLMOGOROV-SMIRNOV**.

En el caso de las variables cualitativas, se obtuvo la distribución de las frecuencias de aparición en las diferentes categorías de la muestra, así como los porcentajes (frecuencias relativas) con un intervalo de confianza del 95%.

2.- **Comparación de las medias** de las variables cuantitativas, con los pacientes agrupados por prácticas de riesgo, motivos de consulta y estadios evolutivos (CDC-93), mediante **análisis de la varianza en bloque (ANOVA)** para un factor al nivel de significación: $p < 0,05$. Dicho factor viene representado, en la mayoría de los casos, por las tres categorías clínicas (A, B y C) o las tres inmunológicas ("1", "2" y "3") según los valores absolutos de linfocitos CD4+ en sangre periférica.

3.- **Prueba de Newman-Keuls:** si por ANOVA el contraste resultó significativo, se realizó la determinación particularizada de la diferencia entre las medias de todos los grupos (NEWMAN-KEULS).

4.- **Prueba de "chi cuadrado":** se realizó comparación de las diferencias de los porcentajes en las variables cualitativas, entre las distintas categorías clínicas e inmunológicas (CDC-93), mediante " χ^2 ".

5.- **Análisis estadístico multivariante:** engloba aquellos métodos y técnicas estadísticas que permiten estudiar y tratar en bloque un conjunto de variables medidas u observadas en una colección de individuos¹⁵⁸.

Con el fin de seleccionar de entre todas las variables recogidas en la base de datos SIDATES, las de mayor capacidad de predicción o discriminación de progresión a Sida, hemos realizado análisis de **regresión logística múltiple** y análisis **discriminante lineal** entre dos grupos, utilizando como variable dependiente: la presencia o ausencia de Sida (CASOSIDA=SI, CASOSIDA=NO).

Como variables independientes o **PREDICTORAS** se han empleado las siguientes: CD4+, CD8+, IgG, IgA, IgM, Hb, Leucocitos, Plaquetas, B2M y VSG, con los valores obtenidos a la entrada en el protocolo de seguimiento, almacenados en la base de datos SIDATES.

5.1.- **Regresión logística múltiple:** esta técnica, que estudia la dependencia entre el proceso analizado y un conjunto de más de una variable explicativa, nos permite estimar una ecuación para calcular la probabilidad de aparición de un suceso (Sida), en función de unas variables predictoras.

La ecuación que nos determina la probabilidad de padecer Sida es la siguiente:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_k * x_k)}}$$

Donde **p** es la probabilidad de aparición del suceso; **x** es el valor de la variable predictora; **a** y **b** son coeficientes que se estimarán y **e** es la base de los logaritmos naturales (2,7183).

Los coeficientes (**a** y **b**) de la ecuación de regresión nos permiten cuantificar la contribución o peso de cada variable en el cálculo de la probabilidad de detectar "**caso de Sida**".

Así mismo, hemos obtenido la **razón de verosimilitud** de la ecuación logística, con su probabilidad asociada y nivel de significación, que nos sirve de contraste del modelo global.

Igualmente, se ha obtenido la **razón de predominio** para cada variable predictora, con los límites inferior y superior de su intervalo de confianza ($p < 0,05$).

5.2.- Comparación multivariante de medias (prueba T2 de HOTELLING): hemos realizado esta prueba multivariante, que es análoga a la "t" de Student, pues nos permite comparar un vector de medias en dos muestras independientes de pacientes con infección por VIH:

Muestra 1: CASOSIDA=SI

Muestra 2: CASOSIDA=NO

Se estudian así de forma global varios parámetros en cada muestra de pacientes, al nivel de significación $p < 0,05$.

5.3.- Análisis discriminante lineal: constituye una alternativa a la regresión logística, pues también nos permite clasificar los pacientes con infección por VIH en dos grupos: aparición o no de Sida, en función de unas variables dadas.

El objetivo es obtener una regla de decisión, lo más fiable posible, para asignar cada nuevo paciente que entre en el seguimiento a uno de los grupos diagnósticos (CASOSIDA=SI; CASOSIDA=NO) basándonos en las variables predictoras seleccionadas.

Mediante el programa RSIGMA, se obtiene la **función discriminante** calculada a partir de los datos del fichero SIDATES, el valor límite "**Zo**" de discriminación, los tamaños de ambos grupos, la **distancia generalizada** y una estimación de la **probabilidad de clasificación errónea**.

La distancia generalizada "**D**" es una medida de la bondad de la función discriminante, que indica en cuantas desviaciones estandard difieren las medias de ambos grupos. La estimación de la probabilidad de clasificación errónea también nos da una medida de la precisión de la función discriminante.

6.- **Fiabilidad de las variables predictoras:** se ha calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para detectar "caso de Sida", de las variables seleccionadas, para distintos puntos de corte empleando la siguiente fórmula¹⁵⁹:

		CASOSIDA	
		PRESENTE	AUSENTE
VARIABLE	Positivo	a	b
	Negativo	c	d

a= verdadero positivo; b= falso positivo

c= falso negativo; d= verdadero negativo

$$\text{Sensibilidad} = a / a+c$$

$$\text{Especificidad} = d / b+d$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = a / a+b$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = d / c+d$$

RESULTADOS

RESULTADOS:

1.- ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS (fichero "SIDATES"):

Edad y sexo: desde 1986 hasta Abril de 1995 hemos estudiado 118 pacientes con edades comprendidas entre 17 y 68 años (media: $31,99 \pm 11,02$). De ellos, 91 (77%) eran varones, con una media de edad de $32,52 \pm 11,57$ años y 27 (23%) mujeres con edad media de $30,18 \pm 8,88$ años (**Tabla 1**).

Prácticas de riesgo: un 29% de nuestros pacientes se habían contagiado a través de relaciones heterosexuales, el 53% eran adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), el 17% homosexuales, y sólo un paciente había recibido hemoderivados postransplante de médula ósea por aplasia medular (**Fig. 1**). La edad media de los ADVP ($27,60 \pm 5,92$), fue significativamente menor ($p < 0,01$) que la de los pacientes homosexuales ($36,6 \pm 11,76$) y que la de los infectados por vía heterosexual ($37,85 \pm 13,9$) (**Tabla 2**).

Motivo de la primera consulta: (**Fig.2**) el principal motivo por el que los pacientes acudieron a nuestra consulta fue la fiebre, que apareció en 46 casos (39%) sola o combinada con otros síntomas, seguida de afectación cutáneomucosa en 40 (34%), pérdida de peso en 39 (33%), neumonía en 21 (18%), diarrea en 21 (18%), trombopenias en 13 (11%), adenomegalias en 12 (10%) y manifestaciones neurológicas en 6 (5%).

Por otra parte, 36 pacientes (30,5%) se encontraban asintomáticos al ingreso en el protocolo, siendo remitidos por hallazgo casual de seropositividad en un reconocimiento médico, o por su búsqueda intencionada al tener antecedentes de prácticas de riesgo.

Valoración clínica inicial según categorías CDC-93 (Fig. 3): Al aplicar los criterios del nuevo sistema de clasificación del CDC de 1993, sobre los datos relativos a la valoración clínica inicial de todos los pacientes estudiados, encontramos que 48 de ellos (41%) podían incluirse en la Categoría A; es decir, estaban asintomáticos, presentaron infección aguda o manifestaciones de linfadenopatía generalizada persistente (LGP).

Otros 32 pacientes (27%) tenían síntomas relacionados con la infección VIH no incluidos en la nueva definición de Sida, por lo que se clasificaron en la categoría B.

Por último, 37 de los enfermos estudiados (32%) cumplían alguno de los criterios definatorios de Sida aceptados por el comité de expertos de la OMS para Europa a partir de 1993, quedando así incluidos en la categoría C.

Los datos relativos a la distribución de estos mismos pacientes en las categorías 1, 2 y 3, según el recuento de células CD4⁺/uL, figuran en la **Tabla 3**.

Con respecto a la infección aguda, sólo observamos tres pacientes (2,5%) con manifestaciones clínicas de seroconversión. En dos casos se trató de un síndrome mononucleósico, con fiebre, adenomegalias y exantema morbiliforme, y en el otro, de una

encefalopatía aguda, con cambio de la personalidad, alteración mental y convulsiones tónico-clónicas que remitió espontáneamente en el plazo de dos semanas.

Datos de laboratorio al entrar en el protocolo: en la **Tabla 4**, figura la estadística básica (media \pm Desviación Típica) de cada una de las variables cuantitativas en el conjunto de pacientes estudiados.

Hemos comparado dichos parámetros en las tres categorías clínicas evolutivas (A, B y C) del sistema CDC-93, mediante análisis de la varianza en bloque: ANOVA (**Tabla 5**), y en los casos en que ésta fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) se realizó determinación particularizada de la diferencia entre las medias: NEWMAN-KEULS (**Tablas 6-11**).

Se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los tres grupos de la clasificación CDC-93: descenso de Hb, leucocitos y linfocitos CD4+ y CD8+ en estadios clínicos más avanzados de la infección por VIH. En cuanto al recuento plaquetario la diferencia entre los tres grupos no es significativa ($p < 0,1$).

Por el contrario, la velocidad de sedimentación (VSG) muestra una muy significativa elevación ($p < 0,001$) en los pacientes con infección más avanzada.

La Beta-2 microglobulina (B2M), a la entrada de los pacientes en el protocolo, se encuentra también significativamente elevada ($p < 0,01$) en los casos en que la enfermedad ha progresado, siendo el valor medio de B2M inferior a 3,0 mg/L en los individuos asintomáticos (categoría A) y superior a 3,5 mg/L en los casos de Sida (categoría C).

Con respecto a las inmunoglobulinas, la IgG aparece elevada en la mayoría de los pacientes, en torno a 2000 mg/dL, con distribución policlonal, sin diferencias significativas entre las distintas categorías clínicas. Por el contrario, la IgA sólo muestra elevación significativa ($p < 0,01$) en los pacientes con manifestaciones clínicas (categorías B y C) respecto a los asintomáticos. La IgM, en nuestros pacientes, no presenta alteraciones de interés a la entrada en protocolo.

Las **manifestaciones clínicas** presentadas por los pacientes durante el periodo de seguimiento son las que se reflejan en la **Tabla 12**. De ellas, las más frecuentes fueron las infecciones oportunistas no definitorias de Sida, de las que se observaron 73 episodios en 59 enfermos, coincidiendo a menudo varias infecciones en un mismo paciente. Es decir, el 50% de nuestros enfermos presentaron alguna de estas infecciones. La detectada con mayor frecuencia fue la candidiasis orofaríngea en su forma membranosa (muguet), que apareció en 54 sujetos (45,7%), seguida del herpes zoster metamérico en 14 casos (11,8%).

Así mismo, se detectaron manifestaciones de síndrome constitucional (fiebre, diarrea o adelgazamiento) en 50 (42%) de los 118 pacientes incluidos en el protocolo. La más frecuente de dichas manifestaciones fue la fiebre, que apareció en 44 pacientes (37%), seguida por la pérdida de peso (31%) y la diarrea (24%).

Diagnóstico de Sida: 51 de los 118 pacientes (43,2%) cumplieron criterios de "caso de Sida", bien a la entrada en el protocolo o durante el tiempo de seguimiento.

El criterio diagnóstico de Sida (**Fig. 4**) de más frecuente aparición (13/51 casos: 25%) fue la neumonía por *P.carinii*, aunque dicho proceso se presentó en algún

momento de la evolución en 16 de los 118 pacientes (13,5%). Los siguientes procesos definitorios de Sida, en orden de frecuencia, fueron: tuberculosis (7/51 casos: 14%), caquexia (7/51 casos: 14%), candidiasis esofágica (6/51 casos: 12%) y los tumores (5/51 casos: 10%).

El herpes simple apareció en el curso de la evolución en 12 pacientes (10%), pero en todos los casos se detectó después del diagnóstico de "caso de Sida" por otro proceso diferente.

Como ya se ha mencionado, la **tuberculosis** ocasionó el 14% de los 51 diagnósticos de Sida; sin embargo, su incidencia real en el conjunto de los 118 pacientes fue de 13 casos documentados: 11 con afectación pulmonar y 2 exclusivamente extrapulmonar, aunque en la mayoría de los casos coexistían la forma pulmonar con participación de otros órganos (hígado, ganglios, etc.)

La reacción de Mantoux se practicó en 101 de los 118 casos estudiados, siendo positiva (>5 mm) en 19 pacientes (19%) y negativa en los 82 restantes.

Hemos analizado la incidencia de positividad del Mantoux en relación con los niveles de CD4+ de cada paciente en el momento de la prueba.

Tomando como punto de corte 500 células/uL, la diferencia no es significativa, mientras que la significación es muy alta ($p < 0,01$) cuando el punto de corte está en 200 células/uL. Es decir, que en los sujetos más inmunodeprimidos la positividad del Mantoux es muy baja: 2 de 44 pacientes (5%), y en cambio es alta: 17 de 73 pacientes (23%) cuando la inmunodepresión es menor (por encima de 200 linfocitos CD4+/uL).

La serología de hepatitis se realizó sólo en 86 pacientes, siendo negativa en 20 de ellos (23%). Los 66 casos restantes presentaban positividad para uno o varios virus: B (59%), A (27%), C (25%) y Delta (1%). No obstante, la mayoría de las veces no había manifestaciones clínicas de hepatitis.

La serología luética realizada en 87 de los pacientes estudiados, fue negativa en el 93% de los casos.

Tratamiento efectuado: 95 pacientes recibieron terapéutica antirretroviral con zidovudina (AZT) sólo o en combinación con DDI (16 casos: 17%) o DDC (8 casos: 7%). En el 57% de los sujetos se instauró profilaxis para distintas infecciones oportunistas, de acuerdo con el consenso generalizado.

Duración del seguimiento: el promedio en meses a partir de la inclusión en el protocolo fue de $17,62 \pm 19,71$ (Rango: 1-96 meses). La duración del seguimiento fue prácticamente el doble en los individuos que estaban asintomáticos a su ingreso (22,54 meses) con respecto a los que ya presentaban Sida (11,91 meses), las diferencias entre ambos grupos evolutivos (A y C) son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Sin embargo, no son significativas las diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes agrupados por prácticas de riesgo.

Motivo de salida del protocolo: (Fig. 5) todos los pacientes fueron seguidos en nuestra Unidad hasta que fallecieron (22/118 casos: 19%) o abandonaron (42/118 casos: 35%).

Se consideró abandono el traslado del paciente a otra institución (por

razones administrativas) y/o el no acudir a las revisiones en los tres meses siguientes a la última consulta. El porcentaje de abandonos fue mayor entre los ADVP (43%) que entre los homosexuales (25%) y los heterosexuales (29%), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Del total de 118 enfermos que iniciaron el seguimiento, 54 (46%) permanecían vivos en el momento de cerrar la recogida de datos (Abril 1995) y continuaban acudiendo regularmente a la consulta.

Valoración clínica final: de los 118 pacientes que se incluyeron inicialmente en el protocolo, sólo 95 tienen sucesivas determinaciones de poblaciones linfocitarias. Al hacer la valoración clínica final de estos 95 pacientes seguidos durante meses en nuestra unidad VIH, la tercera parte (28 casos) permanecían asintomáticos (Categoría A) al final del estudio. Mientras que 21 (22%) se incluyeron en la categoría clínica "B" y 46 enfermos (48%) en la categoría "C" (procesos definitivos de Sida) (**Fig. 6**).

Causa de muerte: (**Fig. 7**) de los 22 pacientes fallecidos (18%), 13 casos presentaron graves trastornos de conciencia (59%), acompañados o no de alteraciones cardiopulmonares severas en 9 casos (41%), o importante desnutrición en 7 enfermos (32%).

El mayor índice de mortalidad en nuestra serie corresponde a los homosexuales (30%), seguido de los heterosexuales (18%) y de los ADVP (16%), aunque las diferencias de mortalidad por prácticas de riesgo no son significativas.

RESULTADOS TABLA 1:
Distribución de pacientes según edad y sexo

SEXOS	Nº CASOS	%	EDAD MEDIA	DESV. TIPICA	MINIMO	MAXIMO
HOMBRE	91	77,11	32,52	± 11,57	17	68
MUJER	27	22,88	30,18	± 8,84	20	57
TOTAL	118	100	31,99	± 11,02	17	68

RESULTADOS TABLA 2:
Distribución de frecuencias por prácticas de riesgo y edades medias.

PRAC. RIESGO	Nº CASOS	%	EDAD MEDIA	DESV. TIPICA	MINIMO	MAXIMO
ADVP	63	53,38	27,60	± 5,92	19	51
HOMOSEX	20	16,94	36,60	±11,76	18	65
HETEROS	34	28,81	37,85	±13,90	21	68
OTROS	1	0,84	17	--	--	--

Figura 1:

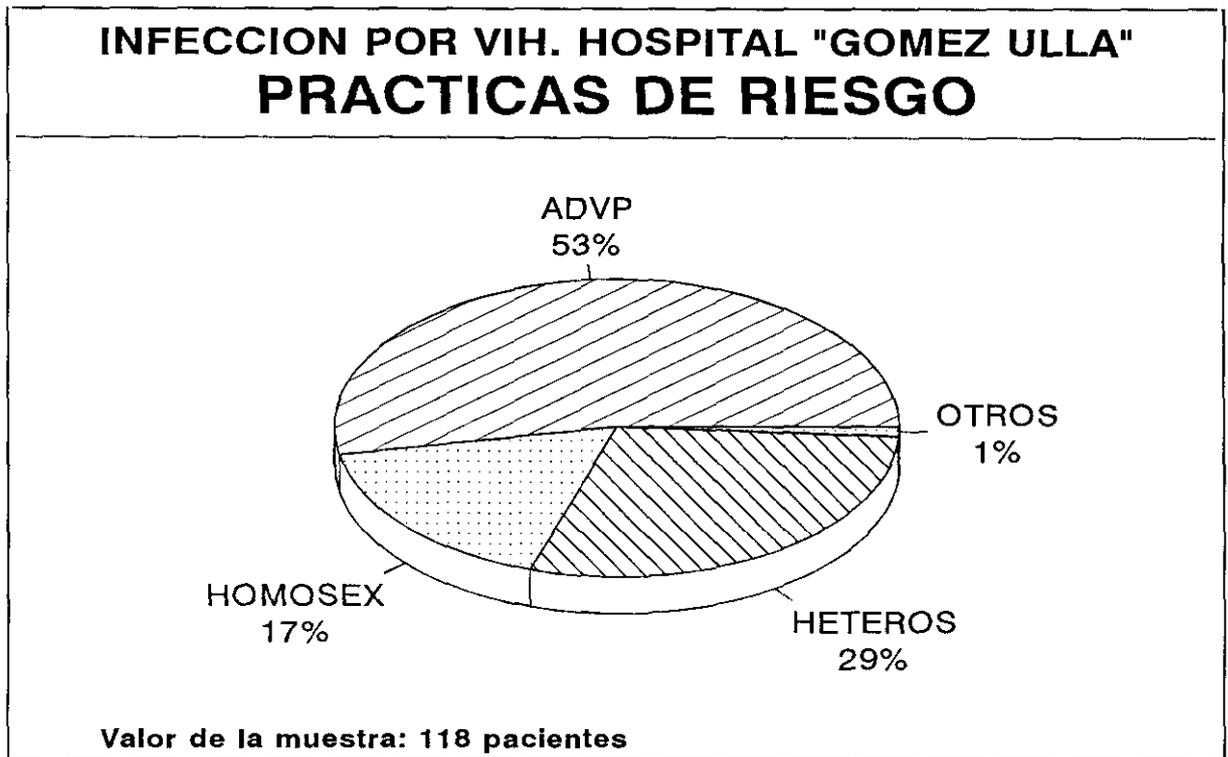


Figura 2:

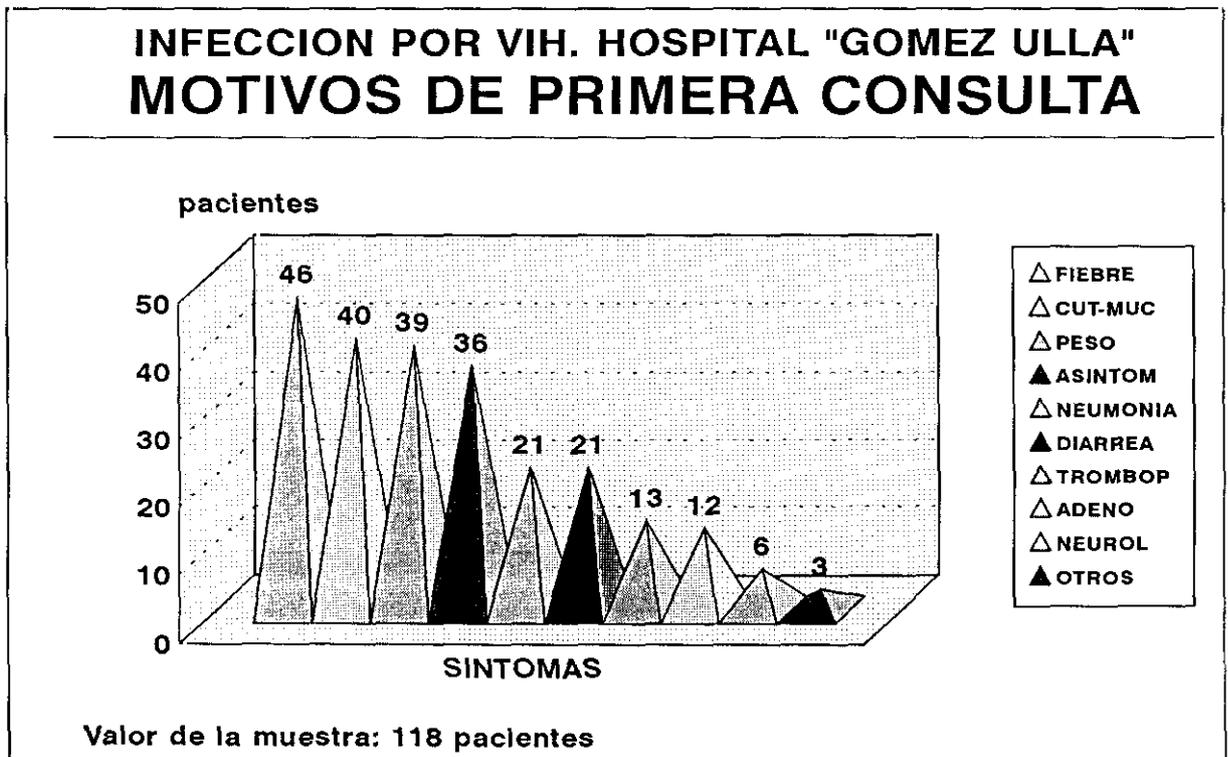
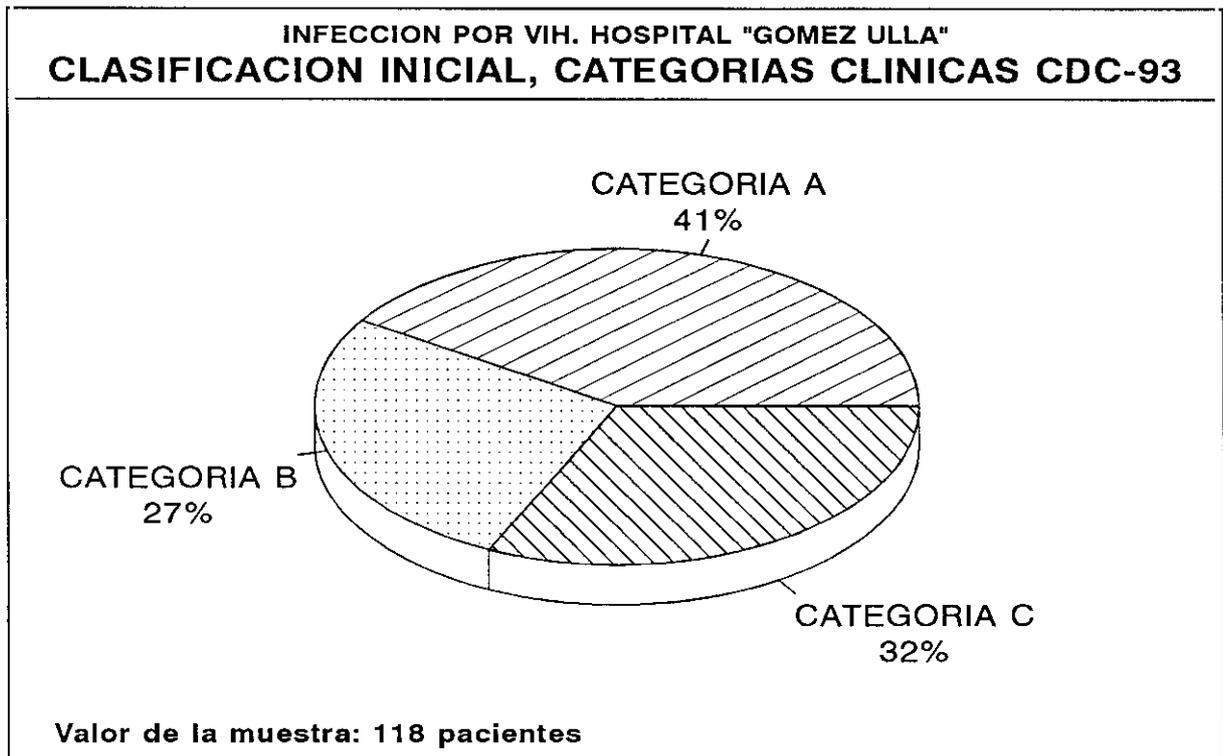


Figura 3:



RESULTADOS TABLA 3:

Valoración clínica inicial: distribución de pacientes en categorías según el sistema CDC-93.

CATEGORIAS CELULAS CD4	CATEGORIAS CLINICAS CDC-93			TOTAL
	(A) Asintomático, Infección aguda o LGP	(B) Sintomáticos sin cumplir condiciones A o C	(C) Enfermedades indicadoras de SIDA	
(1) $\geq 500/\mu\text{L}$	29 (25%)	4 (3%)	3 (3%)	36 (31%)
(2) 499-200/ μL	15 (13%)	17 (14%)	4 (3%)	36 (31%)
(3) $< 200/\mu\text{L}$	4 (3%)	11 (9%)	31 (26%)	46 (39%)
TOTAL	48 (41%)	32 (27%)	38 (32%)	118(100%)

RESULTADOS TABLA 4:

Datos de laboratorio: estadística básica del total de la muestra

VARIABLE	MEDIA	DESV.TIP.	MINIMO	MAXIMO
Hemoglob g/dL	13,35	± 2,20	6,6	17,2
Leucocitos cél/uL	5.608	± 2.106	1.390	14.000
Plaquetas 10 ³ cél/uL	194,63	± 82,25	2,87	440
VSG mm 1 ^a hora	29,56	± 27,06	1	141
B2M mg/L	3,20	± 1,38	0,5	7,8
CD4 cél/uL	381,48	± 335,86	0	1,872
CD8 cél/uL	935,82	± 509,09	115	2,631
IgG mg/dL	2.057,56	± 744,19	613	4.843
IgA mg/dL	340,05	± 229,88	45,3	1,240
IgM mg/dL	189,32	± 103,92	21,1	650

RESULTADOS TABLA 5:

Parámetros de laboratorio (media \pm D.T.) en las categorías clínicas de la clasificación CDC-93. Comparación por ANOVA.

VARIABLES	CATEGORIAS CDC-93			ANOVA
	ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	SIDA (C)	
Hemoglob. g/dL	14,04 \pm 1,82	13,10 \pm 2,37	12,66 \pm 2,31	p<0,05
Leucocitos cel/uL	6.664 \pm 2.184	5.015 \pm 1.414	4.751 \pm 1.946	p<0,001
Plaquetas 10 ³ cel/uL	209,2 \pm 68,3	165,1 \pm 85,5	199,2 \pm 94,7	p<0,1
VSG mm 1 ^a h.	17,82 \pm 19,44	32 \pm 34,40	42,37 \pm 21,96	p<0,001
B2M mg/L	2,58 \pm 1,09	3,15 \pm 1,00	3,88 \pm 1,40	p<0,01
CD4 cel/uL	616,87 \pm 351,97	288,68 \pm 147,84	156,36 \pm 222,03	p<0,001
CD8 cél/ul	1070,04 \pm 547,11	848,46 \pm 330,15	837,27 \pm 556,49	p<0,1
IgG mg/dL	1976,22 \pm 719,22	2095,83 \pm 598,00	2122,21 \pm 882,10	N.S.
IgA mg/dL	232,33 \pm 131,48	369,41 \pm 273,34	443,56 \pm 232,56	p<0,001
IgM mg/dL	191,90 \pm 106,22	203,07 \pm 106,24	174,75 \pm 100,14	N.S.

RESULTADOS TABLA 6:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de Hb en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 4,588 ; gl = 114)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	1,3762	4,153	3	p<0,05	3,364
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	0,9343	2,703	2	N.S.	2,803
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	0,4418	1,208	2	N.S.	2,803

RESULTADOS TABLA 7:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de leucocitos en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 3707685,66 ; gl = 114)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	1912,8	6,422	3	p<0,01	4,208
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	1649,7	5,309	2	p<0,01	3,706
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	263,1	0,8004	2	N.S.	2,803

RESULTADOS TABLA 8:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de VSG en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 632,48 ; gl = 113)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	24,548	6,2809	3	p<0,01	4,209
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	10,378	2,4175	2	N.S.	2,803
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	14,170	3,4768	2	p<0,05	2,803

RESULTADOS TABLA 9:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de B2M en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 1,3636 ; gl = 63)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	1,299	5,2537	3	p<0,01	4,276
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	0,729	2,7566	2	N.S.	2,828
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	0,569	2,3391	2	N.S.	2,825

RESULTADOS TABLA 10:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de IgA en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 45247,98 ; gl = 109)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	211,23	6,296	3	p<0,01	4,214
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	74,14	2,024	2	N.S.	2,805
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	137,08	3,886	2	p<0,01	3,711

RESULTADOS TABLA 11:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de CD4+ en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 72589,05 ; gl = 114)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	460,51	11,049	3	p<0,01	4,208
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	328,18	7,548	2	p<0,01	3,706
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	132,32	2,877	2	p<0,05	2,8

RESULTADOS TABLA 12:

Manifestaciones clínicas observadas durante la evolución de los 118 pacientes.

	ENFERMEDADES	Nº	%	TOTAL#
Síndrome constituc.	Casos*	50	100%	42%
	Respuestas**:	109	-	-
	Fiebre,	44	88%	37%
	P. peso y/o	37	74%	31%
	Diarrea	28	56%	24%
Manifestac. neurológicas	Casos*	11	100%	9%
	Respuestas**:	16	-	-
	Demencia	11	73%	9%
	Mielopatía	2	13%	2%
Infecciones definitivas de SIDA	Casos*	42	100%	36%
	Respuestas**:	75	-	-
	P. carinii	16	38%	13%
	Tuberculosis	13	31%	11%
	Cand.esof.	11	26%	9%
	Mycobact.	2	5%	2%
	Citomegal.	8	19%	7%
	Herpes	12	29%	10%
	Toxoplasm.	6	14%	5%
	Salmonelosis	2	5%	2%
	Criptospor.	2	5%	2%
	Criptococo	2	5%	2%
Leucoen.M.P.	1	2%	1%	
Otras Infec. oportunistas	Casos*	59	100%	50%
	Respuestas**:	73	-	-
	Muguet	54	91%	46%
	H. Zoster	14	24%	12%
Leucoplasia	5	8%	4%	
Tumores	Casos*	7	100%	6%
	Respuestas** S.	7	-	-
	Kaposi	5	71%	4%
	Linfoma NH	1	14%	1%
	Otros	1	14%	1%

* Casos: número de pacientes que presentaron una o varias de las manifestaciones en el subgrupo correspondiente.

** Respuestas: frecuencia de aparición de cada proceso en el subgrupo.

TOTAL: porcentaje referido al total de la muestra (118 pacientes).

Figura 4:

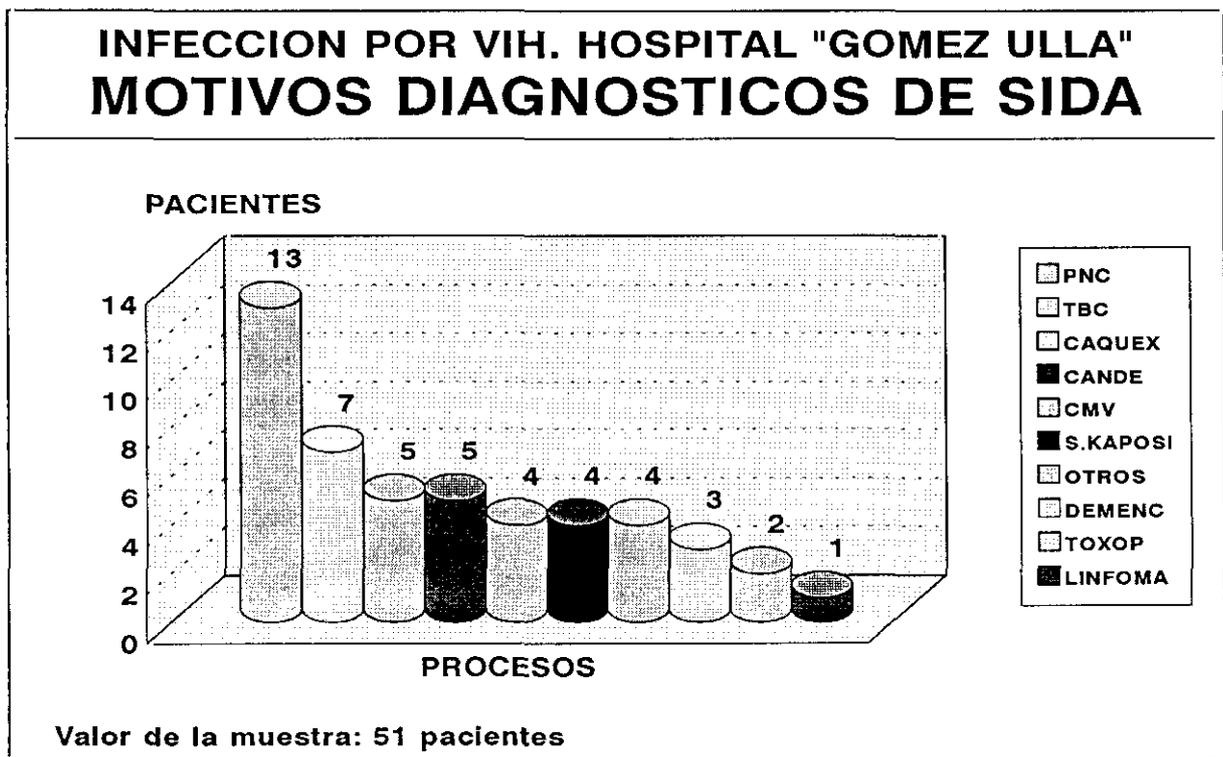


Figura 5:

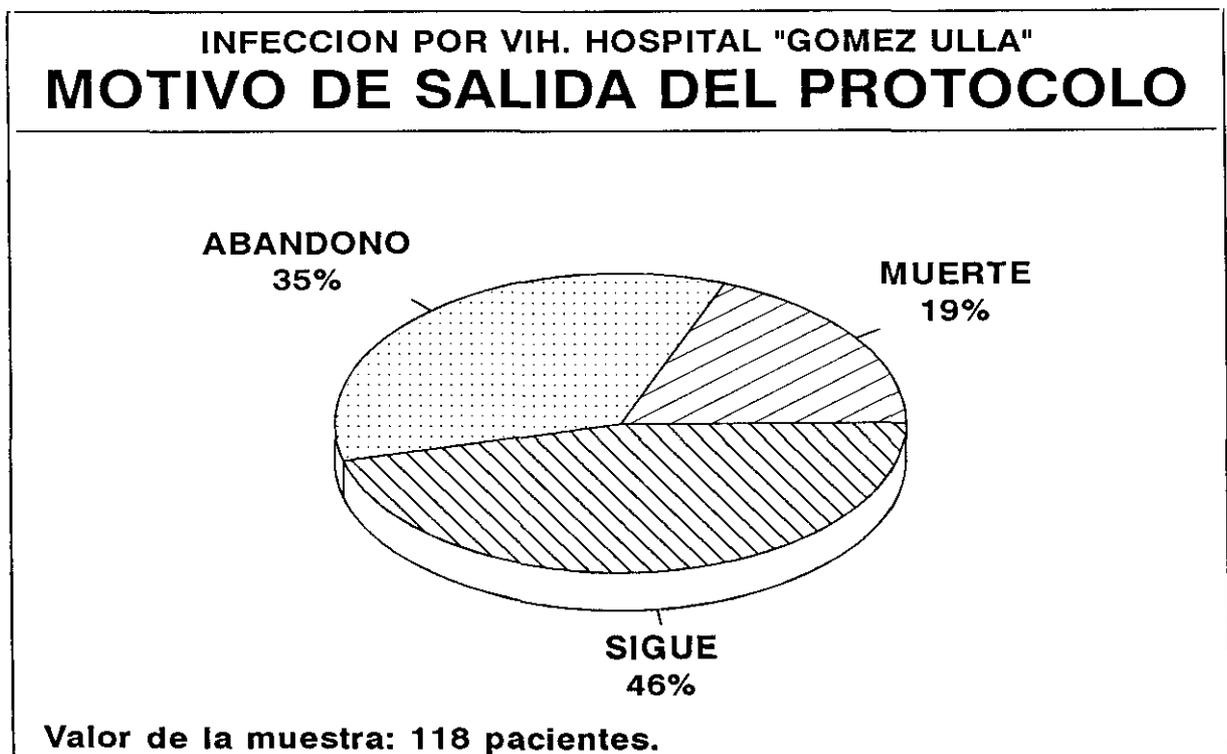


Figura 6:

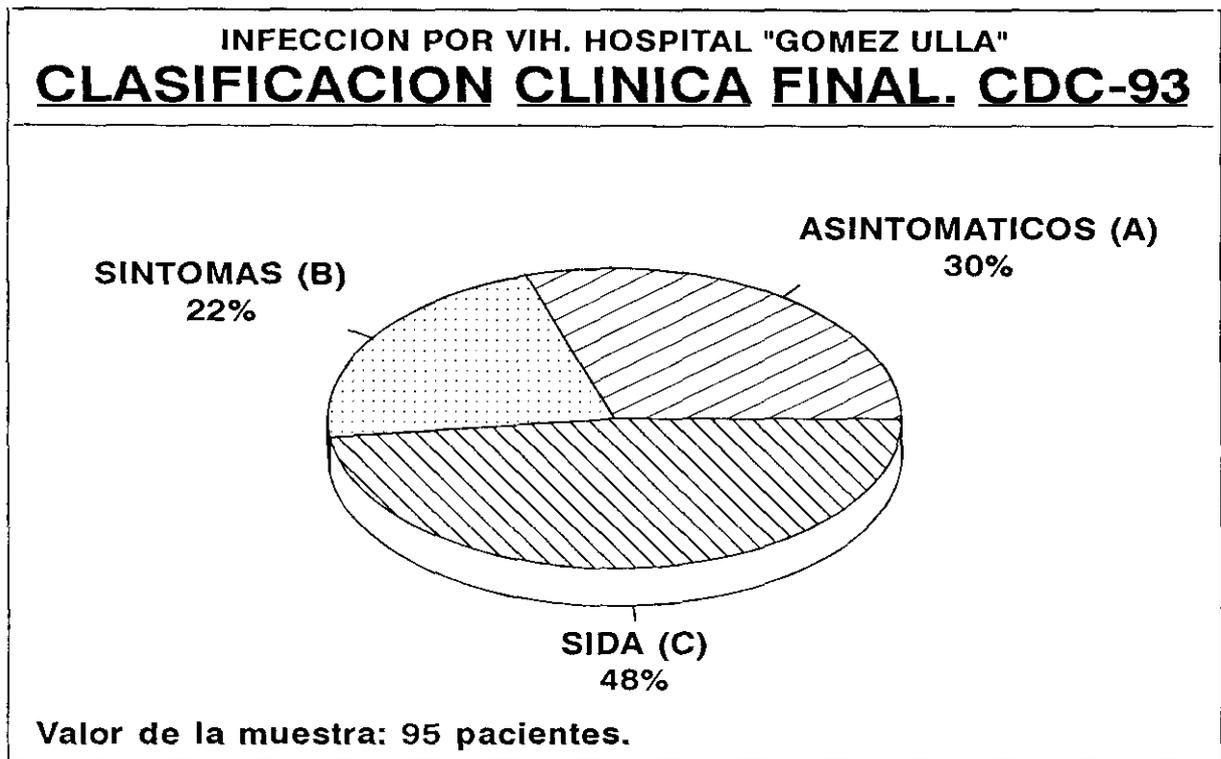
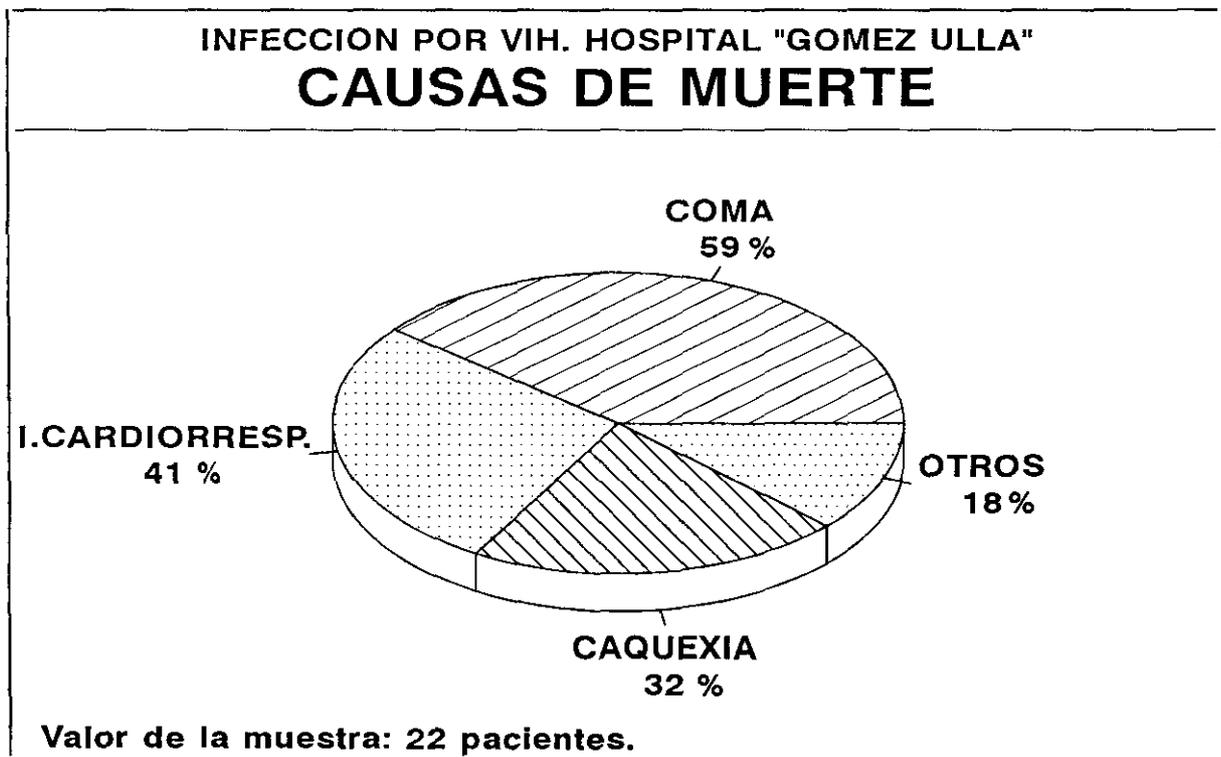


Figura 7:



**2.- CARACTERIZACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS
DISTINTAS CATEGORIAS EVOLUTIVAS DE LA INFECCION POR
VIH:**

Durante el periodo de seguimiento de los 118 pacientes se realizaron revisiones clínicas y de laboratorio trimestralmente. En cada una de ellas se efectuó una nueva valoración con los datos obtenidos en ese momento, reclasificando así a los pacientes según criterios del CDC-93.

De esta forma, obtuvimos 332 valoraciones clínico-biológicas de los 118 pacientes (fichero "EVOLVIH1"), que se distribuyen de la siguiente manera:

Categorías clínicas:

- A (asintomáticos): 127 casos (38,2%)
- B (síntomas): 95 casos (28,6%)
- C (Sida): 110 casos (33,1%)

Categorías inmunológicas:

- "1" (CD4 \geq 500): 81 casos (24,4%)
- "2" (CD4 = 499-200): 116 casos (34,9%)
- "3" (CD4 < 200): 135 casos (40,6%)

La distribución combinada de ambas categorías se puede observar en la **Tabla 13.**

Hemos realizado análisis de la varianza en bloque (ANOVA) (Tablas 14, 15, 30, 31) y determinación particularizada de las diferencias entre las medias (NEWMAN-KEULS), para comparar en las tres categorías clínicas y en las tres de laboratorio las medias de los diversos parámetros biológicos (hematimetría, bioquímica e inmunología) obtenidos en cada revisión.

Los resultados de estas comparaciones se muestran en las páginas siguientes (Tablas 14 - 47), con sus correspondientes niveles de significación estadística. Se han representado gráficamente (Figuras 8-15) las medias \pm error típico sólo de aquellas variables que en los estudios estadísticos posteriores (análisis multivariante) mostraron un mayor valor predictor de progresión a "caso de Sida".

2.1.- HEMATIMETRIA:

Con respecto a la **hemoglobina (Hb)** se aprecian diferencias significativas ($p < 0,001$) tanto entre las categorías clínicas como entre las inmunológicas, comprobándose un significativo descenso en los grupos más evolucionados: C y "3" (Tablas 16 y 17).

En relación con los **leucocitos**, también se aprecian diferencias muy significativas ($p < 0,001$) en la comparación en bloque (ANOVA). Se observa un claro y significativo ($p < 0,01$) descenso del recuento leucocitario a lo largo de la evolución en los tres grupos inmunológicos: "1", "2" y "3". En cambio en las categorías clínicas el descenso de leucocitos sólo es significativo ($p < 0,01$) entre el grupo A y los restantes grupos: B y C (Tablas 18 y 19).

El **recuento plaquetario**, que se encuentra dentro del rango de normalidad en los grupos A y "1", disminuye de forma significativa ($p < 0,05$) en los grupos C y "3" (Tablas 20 y 21).

La **velocidad de sedimentación (VSG)** aumenta de forma clara y significativa ($p < 0,001$) tanto en los tres grupos clínicos (Fig.8) como en los inmunológicos (Fig.9), ver Tablas 22 y 23.

2.2.- BIOQUIMICA:

Albúmina: disminuye de forma muy significativa ($p < 0,001$) a lo largo de la evolución, de modo más evidente en las categorías avanzadas de la infección por el VIH: C y "3" (Tablas 24 y 25).

Triglicéridos: se aprecia un progresivo aumento del valor medio de triglicéridos conforme evoluciona la infección, alcanzándose las cifras más altas en los grupos C y "3", siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por el contrario, no se encuentran diferencias significativas en los valores medios de colesterol plasmático de las diversas categorías (Tablas 26 y 27).

Lácticodeshidrogenasa (LDH): se produce un elevación significativa ($p < 0,001$) de LDH tanto en las categorías clínicas como en las inmunológicas, que es más acusada en los grupos C y "3" (Tablas 28 y 29).

2.3.- INMUNOLOGIA:

Linfocitos CD4+: como es obvio descienden a lo largo de la infección por

VIH, no obstante se demuestra este progresivo y significativo descenso ($p < 0,001$), no sólo en las categorías inmunológicas ("1", "2" y "3": **Fig. 10**), sino también en las categorías clínicas: A, B y C: **Fig. 11 (Tablas 32 y 33)**.

Linfocitos CD8+: están anormalmente elevados en estadios clínicos precoces (A y "1"), observándose una significativa ($p < 0,01$) disminución hacia valores normales en las fases más avanzadas: C y "3" (**Tablas 34 y 35**).

Linfocitos CD3+: representan al conjunto de los linfocitos T, y se detectan diferencias muy significativas ($p < 0,001$) entre los distintos grupos clínicos e inmunológicos, con descenso progresivo (**Tablas 36 y 37**)

Linfocitos CD19+: representan los linfocitos B y también muestran significativas diferencias ($p < 0,001$) entre las diversas categorías, con descenso progresivo al evolucionar la infección (**Tablas 38 y 39**). Algo semejante ocurre con los **linfocitos DR+** (Linfocitos B y T activados) y **CD3+DR+** (Linfocitos T activados), como puede apreciarse en las tablas correspondientes (**Tablas 40,41,42 y 43**).

Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM): sólo se observan diferencias significativas ($p < 0,001$) entre las diversas categorías con respecto a la IgA, que está muy elevada (entorno a 400 mg/dL) en los grupos C (**Fig. 12**) y "3" (**Fig. 13**), ver **Tablas 44 y 45**. La IgG también está elevada en todos los grupos, pero sólo de forma significativa en las categorías inmunológicas "2" y "3". La IgM, por contrario, desciende en las categorías más evolucionadas de la infección por VIH, pero las diferencias no son significativas estadísticamente.

Beta 2 Microglobulina (B2M): Aumenta más significativamente en las categorías clínicas ($p < 0,001$, **Fig. 14**) que en las inmunológicas ($p < 0,01$, **Fig. 15**), mostrando valores medios por encima de 3mg/L en los grupos C y "3" (**Tablas 46 y 47**).

Figura 8:

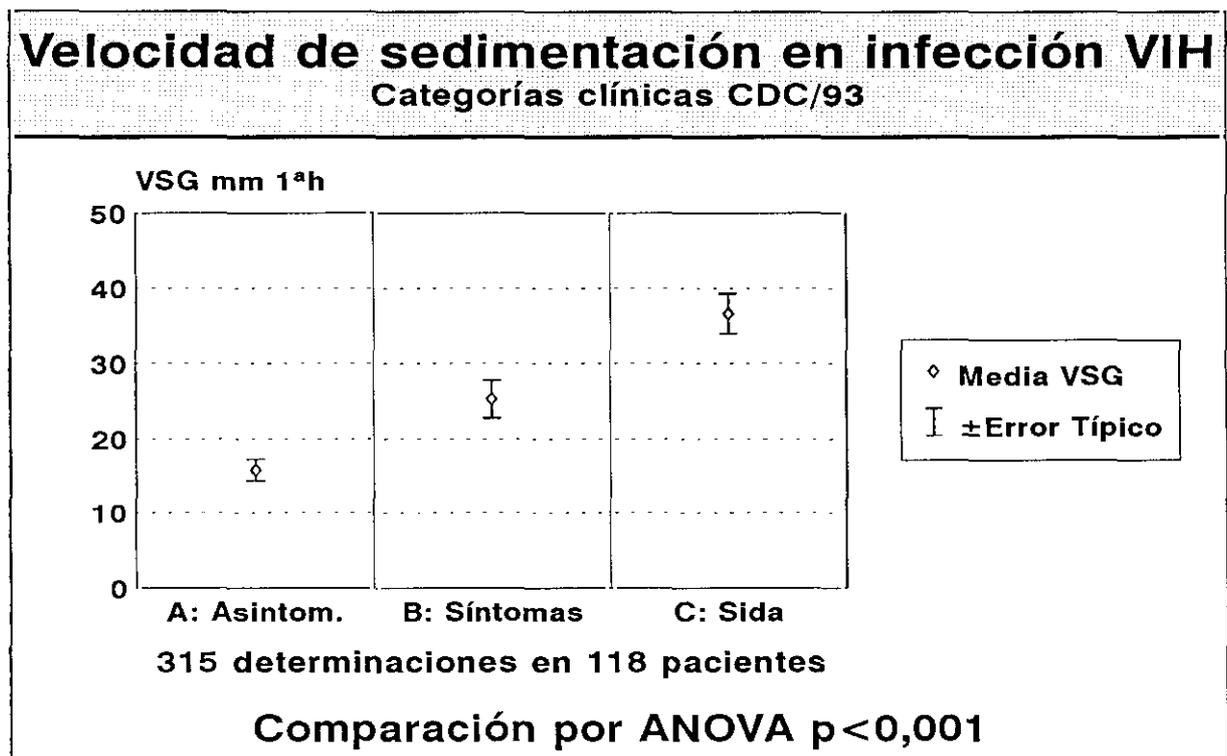


Figura 9:

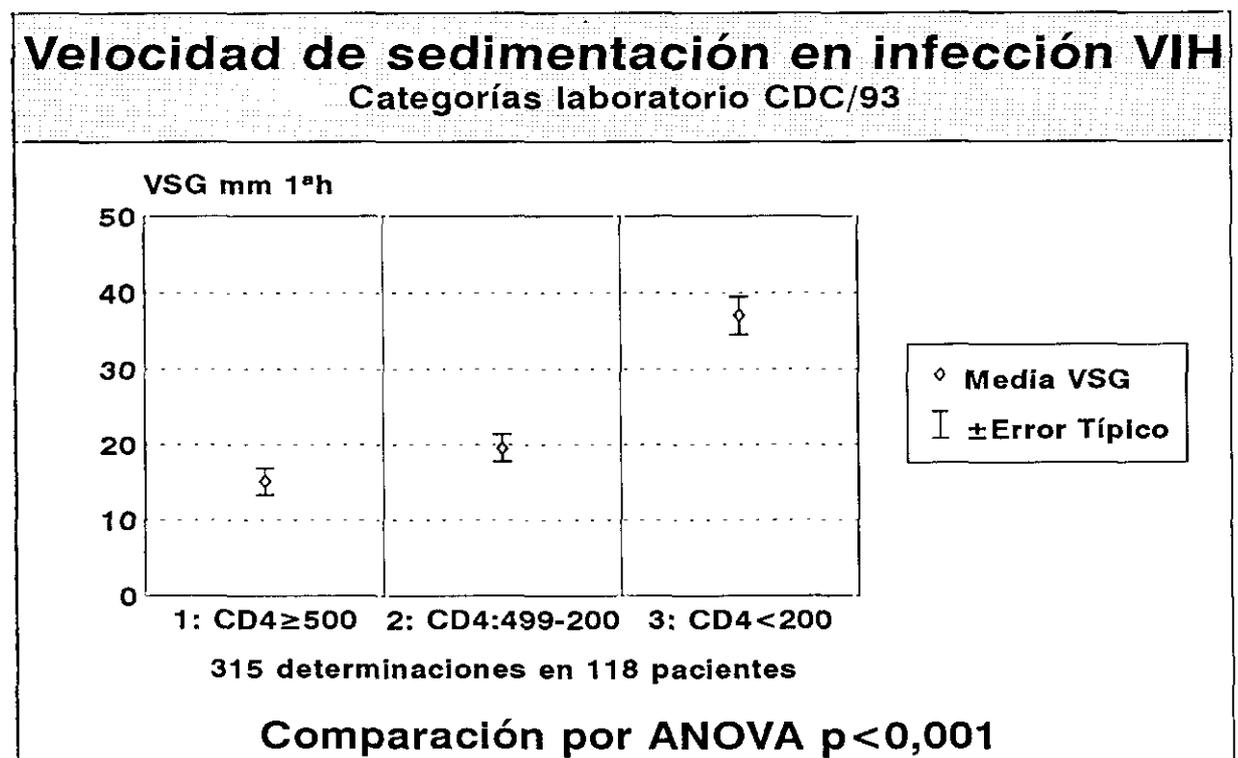


Figura 10:

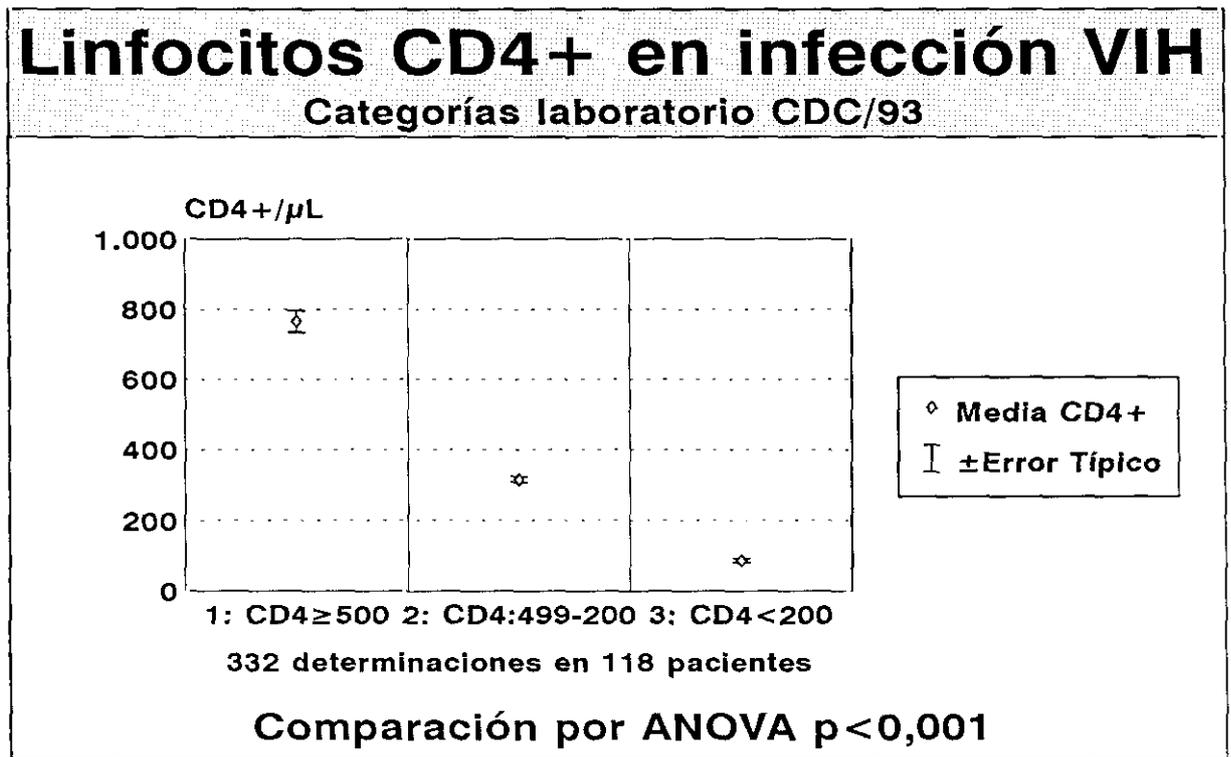


Figura 11:

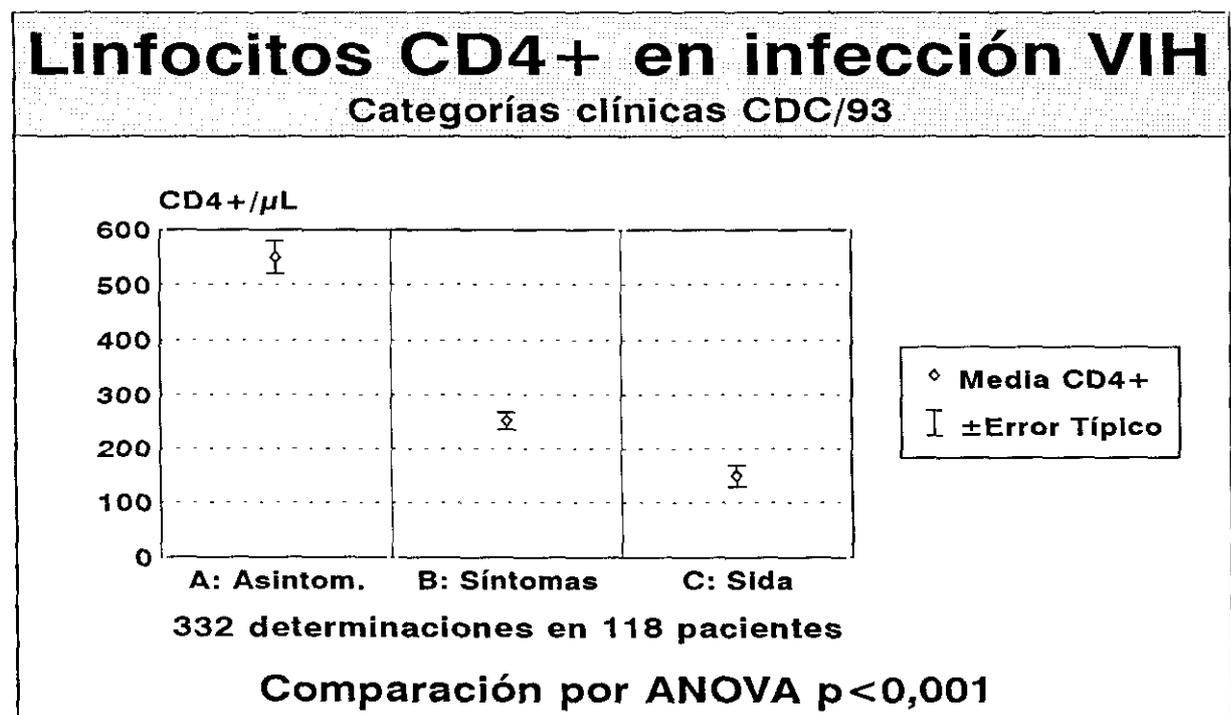


Figura 12:

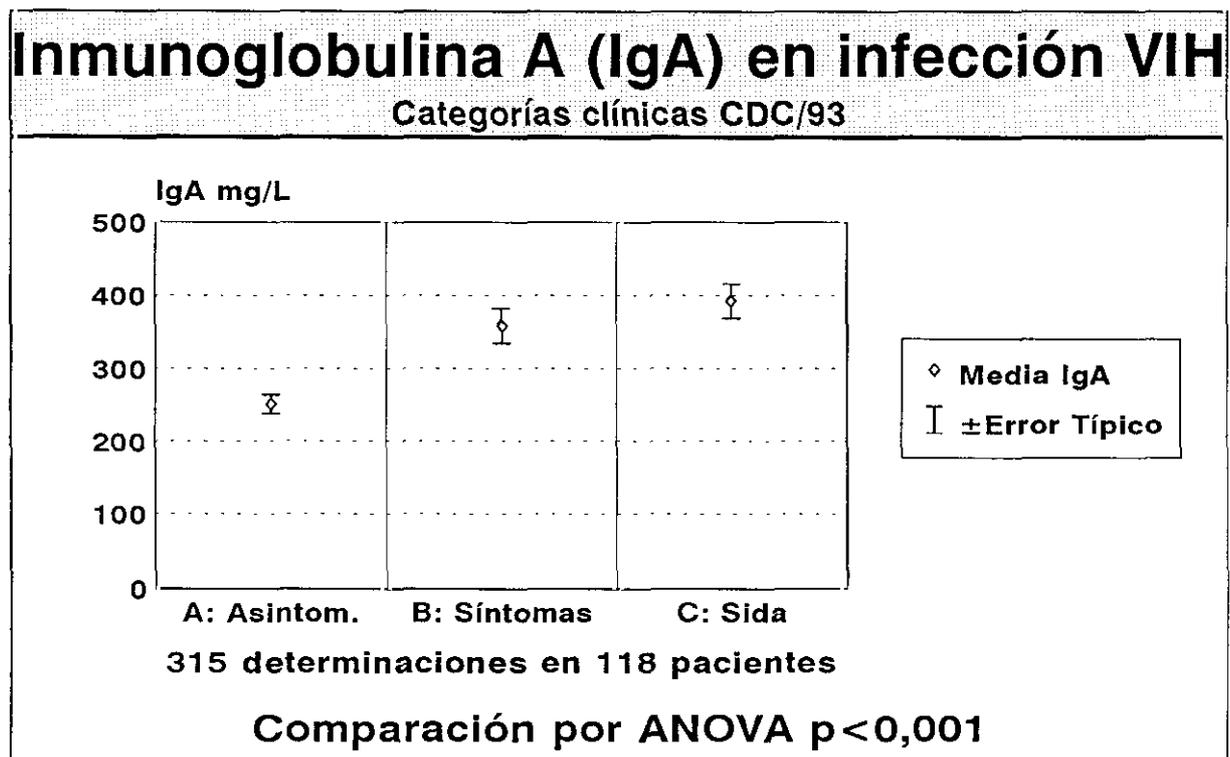


Figura 13:

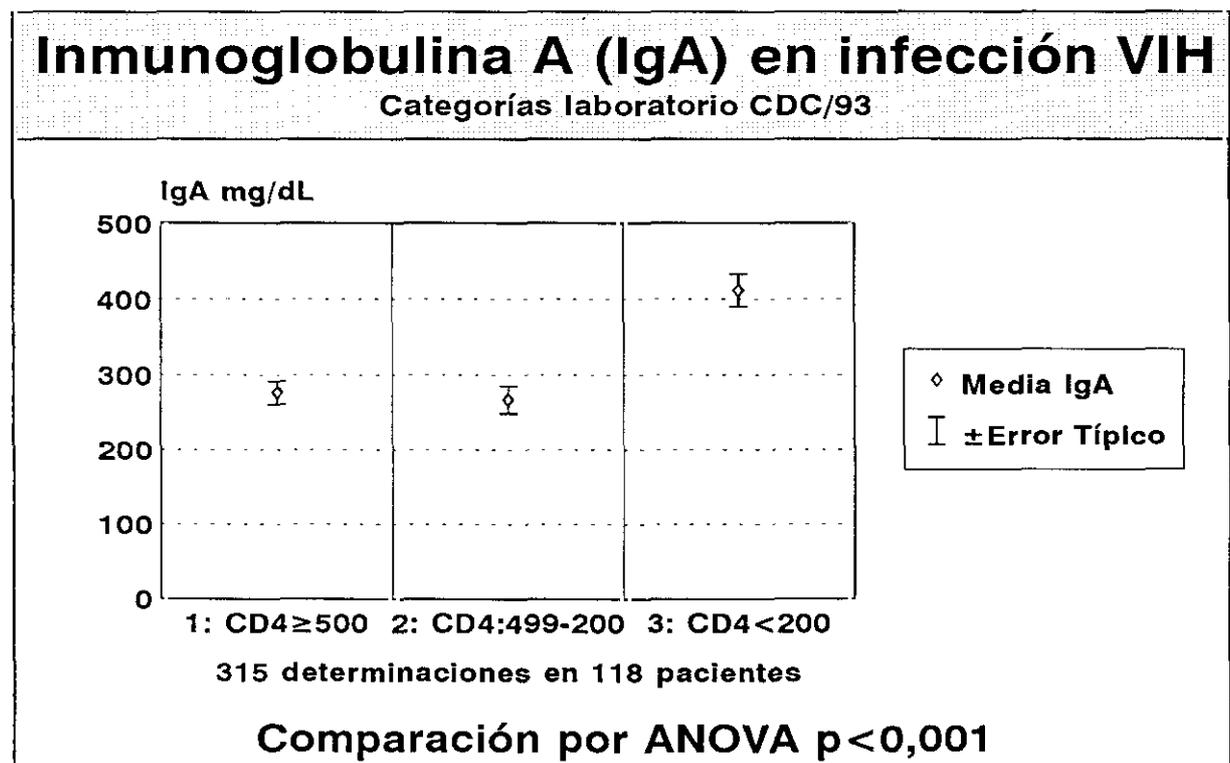


Figura 14:

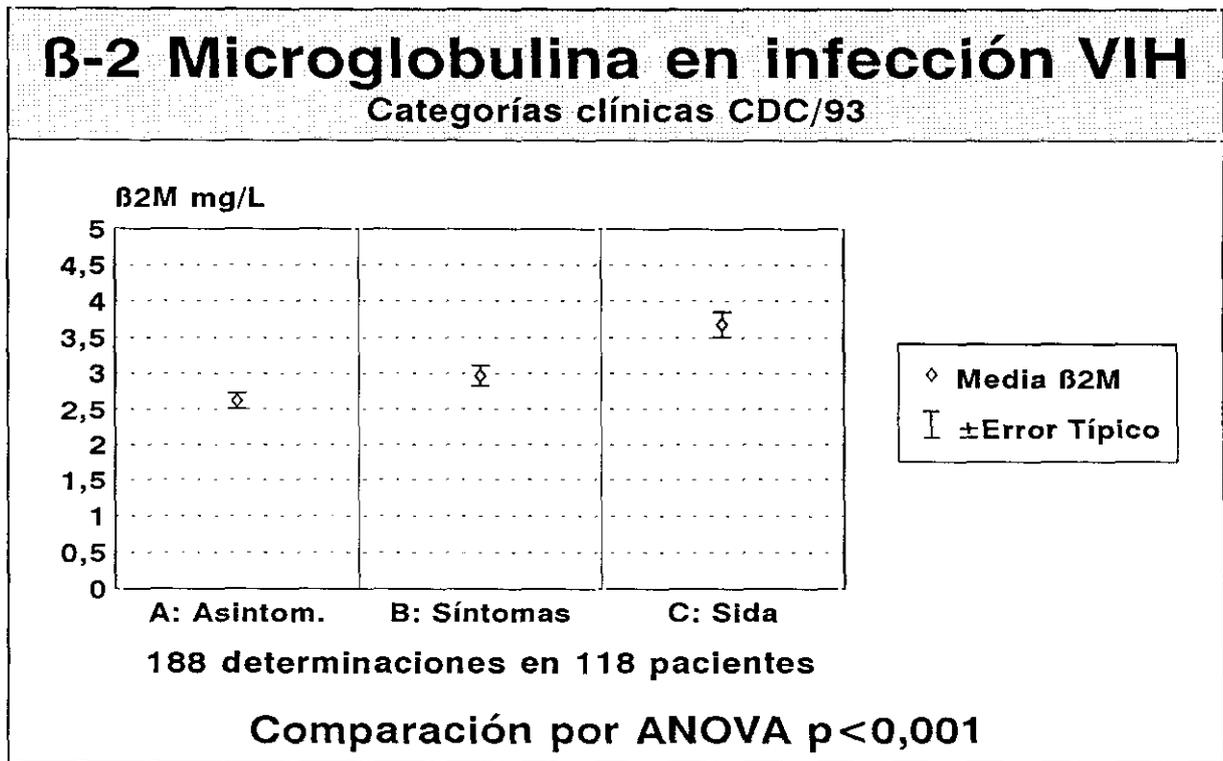
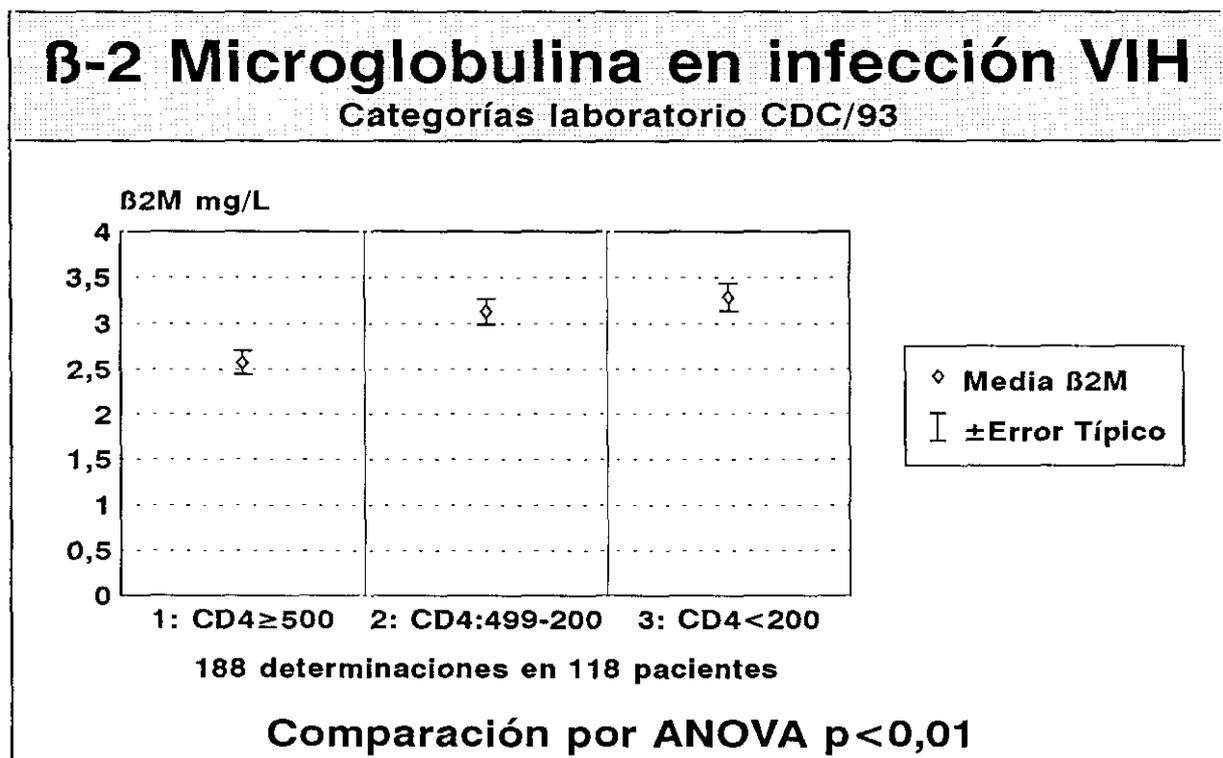


Figura 15:



RESULTADOS TABLA 13:

Distribución por categorías clínicas y de laboratorio de los 332 controles obtenidos durante el seguimiento de 118 pacientes.

CATEGORIAS CELULAS CD4	CATEGORIAS CLINICAS CDC-93			TOTAL
	(A) Asintomático, Infección aguda o LGP	(B) Sintomáticos sin cumplir condiciones A o C	(C) Enfermedades indicadoras de SIDA	
(1) $\geq 500/uL$	69 (20%)	7 (2%)	6 (2%)	81 (24%)
(2) 499-200/uL	50 (15%)	48 (14%)	18 (5%)	116 (35%)
(3) $< 200/uL$	9 (3%)	40 (12%)	86 (26%)	135 (41%)
TOTAL	127 (38%)	95 (29%)	110 (33%)	332(100%)

RESULTADOS TABLA 14:

Medias de las variables de hematimetría y bioquímica durante el seguimiento. Comparación por ANOVA, según categorías clínicas.

VARIABLES	CATEGORIAS CDC-93			ANOVA
	ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	SIDA (C)	
Hemoglob. g/dL	13,84 ± 1,74	13,32 ± 2,04	12,74 ± 2,22	p<0,001
Leucocitos cel/uL	5.688 ± 2.177	4.597 ± 1.785	4.602 ± 2.313	p<0,001
Plaquetas 10 ³ cel/uL	198,6 ± 68,8	178,2 ± 80,5	168,1 ± 104,4	p<0,05
VSG mm 1 ^a h.	15,85 ± 16,21	25,31 ± 23,57	36,65 ± 28,80	p<0,001
Albúmina g/dL	4,26 ± 0,50	4,13 ± 0,49	3,78 ± 0,68	p<0,001
Colesterol mg/dL	162,54 ± 37,33	176,39 ± 160,07	151,79 ± 44,93	N.S.
Triglicér. mg/dL	114,99 ± 67,61	127,18 ± 86,47	165,30 ± 116,42	p<0,001
LDH U/L	172,82 ± 60,51	196,82 ± 69,13	241,24 ± 174,79	p<0,001

RESULTADOS TABLA 15: Medias de las variables de hematimetría y bioquímica durante el seguimiento. Comparación por ANOVA, según categorías de laboratorio.

VARIABLES	CATEGORIAS CDC-93			ANOVA
	CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	
Hemoglob. g/dL	14,17 \pm 1,76	13,85 \pm 1,90	12,38 \pm 1,96	p<0,001
Leucocitos cel/uL	6.387 \pm 2.197	5.038 \pm 1.688	4.184 \pm 2.145	p<0,001
Plaquetas 10 ³ cel/uL	211,2 \pm 70,7	168,6 \pm 66,1	177,8 \pm 104,5	p<0,01
VSG mm 1 ^a h.	15,10 \pm 15,42	19,52 \pm 20,06	37,05 \pm 27,31	p<0,001
Albúmina g/dL	4,24 \pm 0,49	4,19 \pm 0,58	3,85 \pm 0,62	p<0,001
Colesterol mg/dL	167,82 \pm 40,04	170,66 \pm 144,33	153,16 \pm 39,89	N.S.
Triglicér. mg/dL	128,35 \pm 71,95	121,81 \pm 77,55	152,04 \pm 114,70	p<0,05
LDH U/L	179,05 \pm 76,89	180,89 \pm 50,61	236,77 \pm 164,58	p<0,001

RESULTADOS TABLA 16:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de Hb, en las categorías clínicas evolutivas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 4,0145 ; gl = 324)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	1,0995	5,9135	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	0,5164	2,661	2	N.S.	2,77
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	0,5829	2,9294	2	p<0,05	2,77

RESULTADOS TABLA 17:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de Hb, en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 3,5954 ; gl = 324)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	1,7883	9,3395	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	0,3266	1,6543	2	N.S.	2,77
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	1,4617	8,5909	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 18:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de leucocitos, en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 4498597,66 ; gl = 327)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	1091,7	5,3481	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	1086,8	5,5435	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	4,8	0,0230	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 19:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de leucocitos, en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 4040458,86 ; gl = 327)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	2202,6	10,9402	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	1348,6	6,5049	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	853,9	4,7459	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 20:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de plaquetas, en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 7,323E+09 ; gl = 323)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	30.518	3,8433	3	p<0,05	3,31
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	20.318	2,4436	2	N.S.	2,77
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	10.200	1,1967	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 21:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de plaquetas, en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 7,224E+09 ; gl = 323)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	42.587	4,8124	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	33.372	3,8832	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	9.214	1,2062	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 22:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de VSG, en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 517,211 ; gl = 312)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	20,792	9,7002	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	11,336	4,9033	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	9,456	4,2035	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 23:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de VSG, en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 501,7426 ; gl = 312)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	21,949	9,5558	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	17,528	8,5374	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	4,421	1,8784	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 24:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de albúmina, en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 0,32492 ; gl = 309)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	0,4784	8,856	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	0,1335	2,3511	2	N.S.	2,77
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	0,3449	5,9649	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 25:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de albúmina, en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 0,3365 ; gl = 309)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	0,3910	6,4125	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	0,0553	0,8888	2	N.S.	2,77
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	0,3356	6,3541	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 26:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de triglicéridos, en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 8490,6914 ; gl =312)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	50,314	5,775	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	38,118	4,111	3	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	12,195	1,336	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 27:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de triglicéridos, en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 8.780,618 ; gl = 312)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	30,230	3,5557	3	p<0,05	3,31
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	23,694	2,4232	2	N.S.	2,77
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	6,536	0,6525	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 28:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de LDH, en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 13434,425 ; gl = 310)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	68,42	6,2462	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	44,425	3,8019	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	23,995	2,0698	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 29:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de LDH, en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 13.513,2549 ; gl = 310)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	57,719	4,7366	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	55,883	5,286	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	1,836	0,1469	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 30:

Medias de las variables inmunológicas durante el seguimiento. Comparación por ANOVA según categorías clínicas.

VARIABLES	CATEGORIAS CDC-93			ANOVA
	ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	SIDA (C)	
Linf. CD3+ cél/uL	1.655,36 ± 713,81	1.107,08 ± 525,54	953,67 ± 699,27	p<0,001
Linf. CD4+ cél/uL	549,96 ± 333,19	251,69 ± 154,01	149,43 ± 206,56	p<0,001
Linf. CD8+ cél/uL	1087,93 ± 541,85	869,45 ± 442,55	845,60 ± 701,00	p<0,01
Linf. CD19+ cél/uL	155,03 ± 82,15	107,53 ± 75,48	101,70 ± 90,42	p<0,001
Linf. DR+ cél/uL	804,06 ± 421,02	620,21 ± 359,94	560,10 ± 368,56	p<0,001
Linf. CD3+, DR+ célula/uL	636 ± 382,21	493,26 ± 331,98	419,55 ± 284,14	p<0,01
B2M mg/L	2,62 ± 0,96	2,97 ± 1,17	3,68 ± 1,30	p<0,001
IgG mg/dL	2.040,66 ± 633,82	2.108,05 ± 545,89	1.990,62 ± 820,38	N.S.
IgA mg/dL	251,55 ± 142,50	358,11 ± 224,60	391,92 ± 244,63	p<0,001
IgM mg/dL	173,97 ± 89,50	284,04 ± 102,68	160,62 ± 103,35	N.S.

RESULTADOS TABLA 31:

Medias de las variables inmunológicas durante el seguimiento. Comparación por ANOVA, según categorías de laboratorio.

VARIABLES	CATEGORIAS CDC-93			ANOVA
	CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	
Linf. CD3+ cél/uL	1.972,66 ± 577,55	1.343,63 ± 551,38	786,15 ± 564,80	p<0,001
Linf. CD4+ cél/uL	765,38 ± 280,95	314,96 ± 87,30	86,38 ± 66,83	p<0,001
Linf. CD8+ cél/uL	1147,98 ± 445,43	1.071,69 ± 636,95	714,65 ± 534,61	p<0,001
Linf. CD19+ cél/uL	181,75 ± 90,37	126,01 ± 69,79	87,86 ± 78,48	p<0,001
Linf. DR+ cél/uL	786,44 ± 276,74	801,62 ± 450,42	509,20 ± 361,46	p<0,001
Linf. CD3+, DR+ células/uL	607,45 ± 258,51	639,90 ± 392,85	391,45 ± 310,87	p<0,001
B2M mg/L	2,57 ± 0,92	3,13 ± 1,21	3,29 ± 1,30	p<0,01
IgG mg/dL	1.858,18 ± 497,14	2.207,99 ± 714,53	2.008,55 ± 712,09	p<0,01
IgA mg/dL	276,25 ± 132,71	266,94 ± 195,27	411,72 ± 238,82	p<0,001
IgM mg/dL	187,88 ± 128,07	173,68 ± 72,38	162,21 ± 97,03	N.S.

RESULTADOS TABLA 32:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD4+ en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 63432,319 ; gl = 329)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	400,52	17,267	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	298,26	12,346	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	102,26	4,099	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 33:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD4+ en las categorías de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 23678,42 ; gl = 329)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	679	44,40	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	450,41	28,588	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	228,58	16,593	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 34:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD8+ en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 331207,305 ; gl = 329)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	242,32	4,571	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	218,48	3,958	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	23,84	0,418	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 35:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD8+ en las categorías de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 306469,60 ; gl = 329)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	433,32	7,876	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	76,28	1,345	2	N.S.	2,77
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	357,03	7,204	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 36:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD3+ en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 436599,282 ; gl = 321)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	701,68	11,403	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	548,27	8,542	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	153,41	2,309	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 37:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD3+ en las categorías de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 317222,24 ; gl = 321)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	1186,5	20,860	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	629	10,748	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	557,4	10,947	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 38:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD19+ en las categorías clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 6918,758 ; gl = 320)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	53,324	6,866	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	47,493	5,878	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	5,830	0,695	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 39:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD19+ en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 6188,405 ; gl = 320)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 _≥ 500 (1)	CD4<200 (3)	93,889	11,802	3	p<0,01	4,12
CD4 _≥ 500 (1)	CD4:499-200 (2)	55,738	6,819	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	38,151	5,354	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 40:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos DR+ en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 150075,281 ; gl = 187)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	243,96	5,222	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	183,85	3,698	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	60,10	1,179	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 41:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos DR+ en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 141495,738 ; gl = 187)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	292,42	6,549	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	15,18	0,291	2	N.S.	2,77
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	277,23	5,630	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 42:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD3+DR+ en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 113813,22 ; gl = 180)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	216,44	5,224	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	142,74	3,231	2	p<0,05	2,77
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	73,70	1,631	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 43:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de linfocitos CD3+DR+ en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 108763,888 ; gl = 180)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	248,44	6,254	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	32,44	0,691	2	N.S.	2,77
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	215,99	4,871	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 44:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de IgA en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 41989,283 ; gl = 312)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	140,37	7,263	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	33,81	1,619	2	N.S.	2,77
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	106,55	5,266	2	p<0,01	3,64

RESULTADOS TABLA 45:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de IgA en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 41021,899 ; gl = 312)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	144,77	7,888	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	135,46	6,513	2	p<0,01	3,64
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	9,31	0,435	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 46:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de B2M en las categorías evolutivas clínicas (NEWMAN-KEULS).

(VR = 1,301 ; gl = 185)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
ASINTOM-LGP (A)	SIDA (C)	1,060	7,297	3	p<0,01	4,12
ASINTOM-LGP (A)	SINTOMAS (B)	0,707	4,751	2	p<0,01	3,64
SINTOMAS (B)	SIDA (C)	0,353	2,522	2	N.S.	2,77

RESULTADOS TABLA 47:

Determinación particularizada de las diferencias entre las medias de B2M en las categorías evolutivas de laboratorio (NEWMAN-KEULS).

(VR = 1,4086 ; gl = 185)

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFER	Q EXPER	R	NIVEL SIGNIF	Q TEOR
CD4 \geq 500 (1)	CD4<200 (3)	0,721	4,546	3	p<0,01	4,12
CD4 \geq 500 (1)	CD4:499-200 (2)	0,161	1,137	2	N.S.	2,77
CD4:499-200 (2)	CD4<200 (3)	0,559	3,590	2	p<0,05	2,77

3.- VALORACION DE MARCADORES DE PROGRESION A SIDA:

Basándonos en los resultados obtenidos al comparar diversas variables entre los distintos estadios evolutivos de la infección por VIH, hemos valorado la utilidad de algunos de dichos parámetros biológicos como marcadores pronósticos o predictores de evolución a Sida.

Las variables cuya alteración, en las categorías más evolucionadas de la infección (C y 3), mostraban las diferencias estadísticas más significativas eran las siguientes:

Hematimetría: Hemoglobina, leucocitos y VSG.

Bioquímica: Albúmina, triglicéridos y LDH.

Poblaciones linfocitarias: CD4+, CD8+, CD3+ y CD19+.

Inmunoglobulinas: IgA.

Beta 2 microglobulina (B2-M).

3.1.- ANALISIS MULTIVARIANTE

Con el fin de seleccionar de entre estas variables, las de mayor capacidad de predicción o discriminación de evolución a Sida, hemos realizado análisis de regresión logística y análisis discriminante lineal entre dos grupos, utilizando como **variable dependiente**: "presencia" o "ausencia" de Sida.

Como **variables independientes o predictoras**, de las anteriormente mencionadas, para este análisis sólo se han empleado las siguientes: CD4+, CD8+, B2-

M, VSG, IgA, Hb, leucocitos y plaquetas, con los valores obtenidos a la entrada en el protocolo de seguimiento, almacenados en la base de datos "SIDATES".

3.1.1.- Regresión logística múltiple:

En las tablas siguientes se expresan, divididos en varios apartados, los resultados del análisis de regresión logística múltiple.

En primer lugar figuran los coeficientes de regresión (COEF.REGR.), error estandar (ERR.EST.), t de Student (T) con su correspondiente nivel de probabilidad (PR) y los coeficientes estandarizados (COEF.EST.).

Para una mejor comprensión de estos resultados, conviene recordar que los coeficientes de la ecuación de regresión logística cuantifican la contribución de cada variable al cálculo de la probabilidad de detectar un "caso de Sida", pero no son comparables entre sí, ya que dependen de las unidades de medida de las variables correspondientes. Sin embargo, los coeficientes estandarizados, que resultan de dividir los coeficientes de regresión por la correspondiente desviación típica, son adimensionales y sus magnitudes indican la importancia relativa de cada una de las variables en la ecuación logística.

A continuación, en la misma tabla, se muestra dicha ecuación logística, que permite calcular la probabilidad de presentación de Sida, en función de las variables predictoras seleccionadas.

En un tercer apartado de la tabla se da el logaritmo natural de la función de máxima verosimilitud y la razón de verosimilitud, con su probabilidad asociada y nivel

de significación, que nos sirve de contraste del modelo global.

Es decir, dicha prueba nos permite plantear la siguiente pregunta: ¿es significativa la relación entre la probabilidad de padecer Sida y todas las variables predictoras empleadas?. El contraste de la razón de máxima verosimilitud responde a la pregunta planteada con su correspondiente probabilidad de error.

Finalmente, en las tablas figuran la razón de predominio (R.PREDOMIN) para cada variable, que indica el riesgo de presentar Sida asociado al factor correspondiente, junto con los límites inferior (R.INFERIOR) y superior (R.SUPERIOR) del intervalo de confianza ($p < 0,05$), así como el valor estandarizado de la razón de predominio (R.PRED.EST) para cada una de ellas.

Según lo anteriormente expuesto, efectuamos el análisis de regresión logística múltiple para diez variables supuestamente predictoras, separadas en dos grupos de cinco.

En el primero de ellos se incluyeron: Hemoglobina (Hb), Leucocitos (Leu), plaquetas (Pla), velocidad de sedimentación globular (VSG) y Beta-2 microglobulina (B2M). Con el conjunto de estas variables, se obtuvo una ecuación logística con una razón de verosimilitud de 43,21 y $p < 0,001$, como se puede ver en la **Tabla 48**. En este análisis estadístico se demuestra que las dos variables de mayor peso predictor, según probabilidad y razón de predominio estandarizada, son VSG y B2M.

El segundo grupo de variables comprende: las poblaciones linfocitarias (CD4+ y CD8+) y las inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM). Con las mismas, la razón de

verosimilitud es de 37,94 ($p < 0,001$), siendo las variables de mayor peso predictor: CD4 e IgA (Tabla 49).

Con el conjunto de las cuatro variables seleccionadas por su mayor capacidad predictora: CD4+, B2M, VSG e IgA, se obtiene una ecuación logística (Tabla 50) con una razón de verosimilitud de 52,35, y una probabilidad de error al detectar "caso de Sida" (CASOSIDA=SI) $p = 1,164 \cdot 10^{-10}$, es decir, muy significativa ($p < 0,001$).

RESULTADOS TABLA 48:

Análisis de regresión logística múltiple para el primer grupo de variables supuestamente predictoras.

VARIABLE	COEF.REGR	ERR.EST.	T	PR	COEF.EST.
INDEPEN.	-10,1582	4,6701	2,1751	0,033506	
HB	0,39642	0,26374	1,5031	0,13798	0,79239
LEU	-0,0003899	0,00027787	1,4034	0,16556	-0,77523
PLA	5,791E-06	5,428E-06	1,067	0,29018	0,42975
VSG	0,098905	0,027389	3,611	0,00061751	2,4075
B2M	0,76963	0,30963	2,4856	0,015689	1,0643

ECUACION LOGISTICA

$$Pr(CASOSIDA=SI) = \frac{1}{1 + e^{-(-10.1582+0.39642*HB-0.00038998*LEU+5.791*10^{-6}*PLA+0.098905*VSG+0.76963*B2M)}}$$

LN. F. MAX. VEROSIMILITUD = -24,8319

RAZON VEROSIMILITUD = 43,218; gl = 5; p = 3,338*10⁻⁸

SIGNIFICATIVO (p < 0,001)

Tamaño de la muestra = 67

VARIABLE	R.PREDOMIN	R.INFERIOR	R.SUPERIOR	R.PRED.EST
HB	1,4865	0,88647	2,4927	2,2087
LEU	0,99961	0,99907	1,0002	0,4606
PLA	1	1	1	1,5369
VSG	1,104	1,0463	1,1648	11,1064
B2M	2,159	1,1767	3,9611	2, 8988

RESULTADOS TABLA 49:

Análisis de regresión logística múltiple para el segundo grupo de variables supuestamente predictoras.

VARIABLE	COEF.REGR.	DERR.EST.	T	PR	COEF.EST.
INDEPEN.	-0,50663	1,0003	0,50646	0,61359	
CD4	-0,002547	0,00096936	2,6275	0,0098762	-0,82987
CD8	-0,0004219	0,00047513	0,88812	0,37648	-0,21591
IGG	-0,0002207	0,00033699	0,65497	0,51391	-0,16426
IGA	0,0041433	0,0013753	3,0127	0,003239	0,95246
IGM	0,0036459	0,0024622	1,4807	0,14165	0,37891

ECUACION LOGISTICA

$$Pr(\text{CASOSIDA}=SI) = \frac{1}{1 + e^{-(-0.50663 - 0.002547 * CD4 - 0.00042197 * CD8 - 0.00022072 * IGG + 0.0041433 * IGA + 0.0036459 * IGM)}}$$

LN. F. MAX. VEROSIMILITUD = -58,6596

RAZON VEROSIMILITUD = 37,9458; gl = 5; p = 3,869*10⁻⁷

SIGNIFICATIVO (p < 0,001)

Tamaño de la muestra = 112

VARIABLE	R.PREDOMIN.	R.INFERIOR	R.SUPERIOR	R.PRED.EST.
CD4	0,99746	0,99556	0,99935	0,4361
CD8	0,99958	0,99865	1,0005	0,8058
IGG	0,99978	0,99912	1,0004	0,84852
IGA	1,0042	1,0014	1,0069	2,5921
IGM	1,0037	0,99882	1,0085	1,4607

RESULTADOS TABLA 50:

Análisis de regresión logística múltiple con el conjunto de las cuatro variables seleccionadas por su mayor capacidad predictora.

VARIABLE	COEF.REGR.	ERR.EST.	T	PR	COEF.EST.
INDEPEN.	-3,7567	1,8206	2,0635	0,043329	
CD4	-0,0080093	0,0033393	2,3985	0,019537	-2,222
B2M	0,69115	0,37993	1,8222	0,073329	0,96308
VSG	0,094114	0,029978	3,1395	0,0026086	2,2992
IGA	0,0016199	0,0022756	0,71187	0,47926	0,35185

ECUACION LOGISTICA

$$Pr(CASOSIDA=SI) = \frac{1}{1 + e^{-(-3.7567 - 0.0080093 * CD4 + 0.69115 * B2M + 0.094114 * VSG + 0.0016199 * IGA)}}$$

LN. MAX. VEROSIMILITUD = -19,5684

RAZON VEROSIMILITUD = 52,3586; gl = 4; p = 1,164 * 10⁻¹⁰

SIGNIFICATIVO (p < 0,001)

Tamaño de la muestra = 66

VARIABLE	R.PREDOMIN.	R.INFERIOR	R.SUPERIOR	R.PRED.EST.
CD4	0,99202	0,98555	0,99854	0,10839
B2M	1,996	0,94907	4,1978	2,6197
VSG	1,0987	1,036	1,1652	9,9663
IGA	1,0016	0,997616	1,0061	1,4217

3.1.2.- Análisis discriminante lineal:

Al comparar los dos vectores de las medias de las cuatro variables seleccionadas por el anterior método (CD4+, B2M, VSG e IgA), entre las dos muestras (CASOSIDA=SI; CASOSIDA=NO), mediante la prueba T2 de Hotelling, se obtiene una diferencia muy significativa entre ambos grupos: $T2 = 63,18$ ($p < 0,001$), ver **Tabla 51**.

Al efectuar el análisis discriminante lineal entre ambos grupos: CASOSIDA=SI y CASOSIDA=NO, en función de las variables previamente seleccionadas, hemos obtenido una distancia generalizada entre los dos grupos de 2,002, es decir, sus medias difieren en más de dos desviaciones típicas, con una probabilidad de clasificación errónea de 0,1583 (**Tabla 52**).

RESULTADOS TABLA 51:

Análisis discriminante lineal entre los vectores de medias de las cuatro variables predictoras de las dos muestras evolutivas.

VARIABLE	MEDIA 1	MEDIA 2	DIFERENCIA
CD4	156,9038	448,3	-291,3962
B2M	3,8346	2,79	1,0446
VSG	44,7692	15,15	29,6192
IGA	457,2692	270,635	186,6342

COMPARACION DE DOS VECTORES DE MEDIAS: T^2 DE HOTELLING

Muestra 1: CASOSIDA=SI

Muestra 2: CASOSIDA=NO

$$T^2 = 63,1861 \quad F = 15,0561 \quad gl = 4,61 \quad p = 1,292 \cdot 10^{-8}$$

SIGNIFICATIVO ($p < 0,001$)

RESULTADOS TABLA 52:

Análisis discriminante lineal entre dos grupos, estimación de probabilidad de clasificación errónea como "caso de Sida" en función de las cuatro variables predictoras.

$$Z = -6,259 \cdot 10^{-5} \cdot CD4 - 0,0045744 \cdot B2M - 0,0010606 \cdot VSG + 0,00004406 \cdot IGA$$

Si $Z > 0,044025$ se asigna a CASOSIDA=SI

Si $Z < 0,044025$ se asigna a CASOSIDA=NO

Tamaño 1 = 26

Tamaño 2 = 40

Distancia generalizada = 2,0025

Estimación de probabilidad de clasificación errónea = 0,15836

3.2.- SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD:

Para cada una de estas cuatro variables predictoras, seleccionadas mediante el análisis multivariante, hemos calculado la **sensibilidad**, **especificidad**, **valor predictivo positivo** y **valor predictivo negativo** para detectar "caso de Sida". Para lo cual hemos empleado los valores recogidos en la base de datos "EVOLVIH1", a lo largo todo el seguimiento.

Dicho cálculo se ha realizado utilizando distintos puntos de corte para cada variable. Para la selección de los mismos hemos tenido en cuenta los **vectores de medias** obtenidos con la prueba T2 de Hotelling (**Tabla 51**). Los resultados obtenidos se expresan en las **Tablas 53-56**.

Como puede apreciarse en dichas tablas, respecto a los **CD4+**, la mayor sensibilidad (84,5%) para detectar "caso de Sida" se obtiene para un punto de corte de 300 cél/uL, mientras que un punto de corte en 50 cél/uL proporciona la más alta especificidad (98,6%).

En relación con la **Beta-2 microglobulina (B2M)**, el punto de corte más sensible es el de 3,0 mg/L (61,8%), y el más específico el de 5 mg/L (97,7%).

La **IgA** proporciona una escasa sensibilidad en todos los puntos de corte por encima de 300 mg/dL. La especificidad más elevada (85,7%) se obtiene con un valor de IgA superior a 500 mg/dL.

Por el contrario, la **VSG** mayor de 15 mm en la primera hora, ha demostrado ser más sensible (73,5%) en la detección de "caso de Sida", proporcionando una mejor especificidad por encima de 20-30 mm (65-77%).

En resumen, podemos decir, que de las cuatro variables predictoras de Sida empleadas, las mayores sensibilidades se obtienen para unos linfocitos CD4+ por debajo de 300 cél/uL (84,5%) y para una VSG mayor de 15 mm (73,5%). Sin embargo, las mayores especificidades se obtienen con los CD4+ por debajo de 50 cél/uL (98,6%) y con la B2M superior a 5 mg/L (97,7%).

RESULTADOS TABLA 53:

Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los linfocitos CD4+ para detectar "caso Sida", según diferentes puntos de corte.

VARIABLE	SENS.	ESPEC.	V.P. (+)
CD4+ <50 cél/uL	41,8%	98,6%	93,8%
CD4+ <100 cél/uL	57,2%	92,7%	80,7%
CD4+ <200 cél/uL	77,2%	77,4%	62,9%
CD4+ <250 cél/uL	81,8%	65,3%	53,8%
CD4+ <300 cél/uL	84,5%	55,4%	48,4%

RESULTADOS TABLA 54:

Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de B2M para detectar "caso Sida", según diferentes puntos de corte.

VARIABLE	SENS.	ESPEC.	V.P. (+)
B2M >3mg/L	61,8%	63,1%	40,9%
B2M >3,5mg/L	49%	75,1%	45%
B2M >4mg/L	32,7%	90,9%	60%
B2M >5mg/L	18,1%	97,7%	76,9%

RESULTADOS TABLA 55:

Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de IgA para detectar "caso Sida", según diferentes puntos de corte.

VARIABLE	SENS.	ESPEC.	V.P.(+)
IgA>300 mg/dL	56,1%	63,3%	43,3%
IgA>400 mg/dL	39%	71,4%	44%
IgA>500 mg/dL	25,7%	85,7%	47,3%

RESULTADOS TABLA 56:

Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de VSG para detectar "caso Sida", según diferentes puntos de corte.

VARIABLE	SENS.	ESPEC.	V.P. (+)
VSG >15 mm	73,5%	57,8%	46,9%
VSG >20 mm	66,9%	65%	49,3%
VSG >30 mm	54,7%	77%	54,7%
VSG >40 mm	39,6%	87,5%	61,7%

DISCUSSION

DISCUSION:

1.- ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS:

Desde los primeros casos de Sida descritos en 1981, hemos asistido a una continua variación de las características clínicas y epidemiológicas de la infección por el VIH. La importancia de las distintas prácticas de riesgo varía según las zonas geográficas y niveles de desarrollo económico.

En la actualidad, según el Registro Nacional del Sida¹⁶⁰, le corresponde a España la tasa más elevada de "casos de Sida" por millón de habitantes (158,6), con un 80,5% de varones y 19,5% de mujeres, apreciándose un progresivo aumento en el porcentaje del sexo femenino.

Es llamativo que en nuestra serie la proporción de **mujeres** es muy superior, representando el 23% de los pacientes con infección por VIH. Como en el resto del territorio nacional, en nuestros pacientes VIH se observa un progresivo "envejecimiento" y predominan los **ADVP**, pero su porcentaje (53%) es notablemente inferior al de otros hospitales de Madrid (66%).

Sin embargo, sorprende la alta tasa de **transmisión heterosexual** (29%), que supone casi la tercera parte de nuestros pacientes, cuando en España la frecuencia de transmisión heterosexual es del 12,7% según los datos oficiales ya citados. En el resto de Europa el incremento de dicho grupo sólo ha llegado hasta el 12,5% en los datos

acumulados hasta Diciembre de 1994¹⁶¹.

Es de resaltar que los pacientes contagiados heterosexualmente han sido los más "fieles" al seguimiento en nuestra Unidad VIH, mientras que los ADVP dieron el mayor índice de abandonos (43%). En nuestro ámbito la proporción de pacientes homosexuales (17%) detectada es equiparable a la de otras series de nuestro entorno (14,6%).

Pensamos que las diferencias epidemiológicas observadas entre nuestros datos y los de otros Centros de la Comunidad de Madrid, se deben a las características peculiares de la población asistida por el Hospital Militar: nivel socioeconómico de clase media, con escaso índice de marginación social, núcleo familiar sólido y desplazamientos frecuentes del domicilio habitual, incluidas zonas mundiales conflictivas.

En cuanto al **motivo de la primera consulta**, un tercio de nuestros pacientes (30,5%) estaban **asintomáticos** al llegar a la Unidad VIH. Esto se debe a la tendencia actual de solicitar, especialmente en el ámbito quirúrgico, la determinación rutinaria de anticuerpos frente al VIH, lo que explica que con mayor frecuencia se detecte la infección en estadios más precoces.

De entre las manifestaciones clínicas que motivaron la primera consulta, destacan los síntomas generales (33-39%). El más frecuente fue la fiebre, en ocasiones como "**fiebre de origen desconocido en paciente VIH**"¹⁶², o bien, acompañada de otros síntomas como diarrea y/o pérdida de peso.

La **neumonía** originó casi la quinta parte de las entradas en nuestro

protocolo de seguimiento. Pero no todas ellas eran por los gérmenes oportunistas definitorios de Sida, sino que en muchas ocasiones se trataba de infecciones agudas respiratorias habituales de la comunidad, con buena respuesta al tratamiento antibiótico convencional. Precisamente lo frecuente de este hecho es lo que ha movido a los CDC a incluir las neumonías bacterianas recurrentes en la nueva definición de "caso de Sida".

Conviene resaltar que la **trombocitopenia** asociada a VIH se detectó en el 11% de las consultas iniciales. Este interesante proceso se acepta que está claramente relacionado con la infección por VIH^{163,164} y suele aparecer tempranamente en el curso evolutivo de la infección. Sus características son semejantes a la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es decir, se trata de una trombocitopenia periférica, con número normal o aumentado de megacariocitos en médula ósea¹⁶⁵.

En nuestra experiencia, coincidiendo con otros autores, la mayoría de dichas trombopenias no presentan manifestaciones hemorrágicas. En principio, suelen responder al tratamiento con zidovudina¹⁶⁶, de lo contrario hay que recurrir a la prednisona que puede corregir la trombopenia, pero esta reaparece al reducir la dosis. Por ello, en el 23% de nuestros pacientes trombopénicos (3/13) fue preciso realizar esplenectomía, con buena tolerancia y excelente respuesta, pues como se ha comprobado en distintas series esta técnica no empeora el pronóstico de la infección por VIH¹⁶⁷.

De entre las **manifestaciones clínicas** observadas durante el **seguimiento**, las más frecuentes fueron las infecciones oportunistas no definitorias de Sida, hasta el punto, de que la mitad de nuestros pacientes presentaron alguna de estas infecciones, coincidiendo en ocasiones varias de ellas en un mismo sujeto.

Por su mayor frecuencia (45,7%), conviene resaltar la **candidiasis orofaríngea**, que cuando se acompaña de disfagia traduce generalmente la existencia de una esofagitis candidiásica diagnóstica de Sida. La respuesta al tratamiento inicial es favorable, aunque en el momento actual comienzan a detectarse cada vez más resistencias a los nuevos imidazoles^{168,169}.

Más del 90% de los pacientes con infección por VIH experimentan una pérdida, clínicamente significativa, de peso corporal durante el curso de su enfermedad¹⁷⁰. Por ello, la **malnutrición** en estos pacientes es un aspecto de creciente interés, hasta el punto de que en 1987 se incluyó, por los CDC, el adelgazamiento inexplicable, junto con fiebre y diarrea, bajo la denominación "**wasting syndrome**" o síndrome constitucional, entre las enfermedades definitorias de Sida.

Se considera que existe **caquexia por VIH** cuando el paciente sufre una pérdida de peso corporal, superior al 10%, y no ha tenido infecciones concomitantes definitorias de Sida durante al menos los dos últimos meses. Dicha caquexia, altera por sí misma, la función inmunitaria, empeora la calidad de vida y conduce a la muerte del enfermo VIH. La desnutrición se acentúa en el periodo previo al fallecimiento, produciéndose una pérdida de 10 a 20 Kg de peso antes de morir^{171,172}.

Estudios recientes indican que el principal determinante de la pérdida de peso asociada a la infección por VIH, es la disminución de la ingesta más que el aumento del consumo energético¹⁷³. **Grunfeld**¹⁷⁴ considera que una rápida pérdida de peso corporal, superior a cuatro kilos en menos de cuatro meses, acompañada de anorexia, es un signo de infección oportunista. Por lo cual, se puede afirmar que la caquexia predice inminentes complicaciones en estos pacientes.

En nuestra experiencia, en el 31% de los pacientes se produjo una pérdida significativa de peso corporal a lo largo del seguimiento, junto con fiebre en el 37% y diarrea en el 24%. La caquexia fue el motivo diagnóstico en el 14% de nuestros casos de Sida, y originó la muerte en el 32% de nuestros fallecidos.

El **criterio diagnóstico de Sida** de más frecuente aparición en nuestra serie fue la **neumonía por *P. carinii*** (25%), aunque dicho proceso se presentó en algún momento de la evolución en 16 de los 118 pacientes incluidos en el protocolo.

Merece un comentario el problema del diagnóstico etiológico de esta infección, ya que en nuestra experiencia sólo en un pequeño porcentaje de casos de neumonía logramos identificar el *P. carinii* en esputo y no suele recurrirse de entrada a la fibrobroncoscopia como método diagnóstico. Por ello, es una práctica habitual, aunque discutible, en el manejo de los pacientes VIH, tratar con cotrimoxazol toda neumonía intersticial bilateral, especialmente si el enfermo tiene menos de 200 linfocitos CD4+/uL en sangre periférica. Se considera diagnóstica la respuesta favorable a dicho tratamiento¹⁷⁵, recurriendo de lo contrario a la fibrobroncoscopia para la identificación de otras posibles causas etiológicas.

La tuberculosis pulmonar, recientemente añadida a la lista de procesos indicadores de SIDA¹⁷⁶, sólo motivó el 14% de dichos diagnósticos en nuestra serie, porcentaje inferior al del resto del país¹⁷⁷, pues en el momento actual alcanza el 43% de los diagnósticos de Sida en España, según el Registro Nacional antes citado.

Interpretamos que las discrepancias existentes entre la incidencia de tuberculosis en nuestra serie y el resto de los estudios de nuestro entorno, son debidas

a las peculiaridades socioeconómicas de los pacientes asistidos en el Hospital "Gómez Ulla", como ya comentamos anteriormente.

La intradermorreacción de **Mantoux** únicamente fue positiva en 19% de nuestros pacientes VIH; a este respecto hemos comprobado que en los pacientes muy inmunodeprimidos (menos de 200 CD4/uL) la positividad del Mantoux es muy baja (5%), siendo más elevada (23%) cuando el nivel de CD4+ está por encima de 200/uL.

Por ello opinamos que no se debe ser restrictivo en cuanto a la indicación de la **quimioprofilaxis antituberculosa** en los pacientes VIH con Mantoux negativo^{178,179}, ya que la elevada prevalencia de infección tuberculosa (50%) en la población española incrementa notablemente el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en los pacientes VIH anérgicos, como recientemente han observado **Barrio y cols**¹⁸⁰.

En cuanto a la valoración clínica, la **clasificación** de estos pacientes es a menudo difícil, especialmente en las primeras consultas. En el presente trabajo hemos clasificado a cada uno de nuestros pacientes a la entrada y salida del protocolo, así como en cada una de las revisiones intermedias, empleando los criterios actualmente vigentes.

Según nuestra experiencia previa utilizando las clasificaciones anteriores (CDC-87), recientemente publicada¹⁸¹, consideramos que el sistema propuesto por los CDC para 1993 es el que mejor se adapta por el momento, a la historia natural de la infección por VIH, especialmente en los estadios más avanzados,

2.- DIFERENCIAS DE LABORATORIO EN LAS CATEGORIAS EVOLUTIVAS

Hemos analizado los datos de laboratorio de los 118 pacientes, tanto los que presentaban a la entrada en el protocolo, como los obtenidos trimestral o semestralmente durante el seguimiento. Logrando así una base de datos ("EVOLVIH1") de 332 fichas clínico-biológicas, cada una de ellas con la clasificación (CDC-93) del paciente en ese momento.

Este método nos ha permitido realizar comparaciones de las medias de cada variable entre las tres categorías clínicas (A, B y C) y entre las tres categorías inmunológicas (1, 2 y 3) de la clasificación CDC-93. Con ello, hemos logrado obtener en cada grupo un tamaño muestral suficiente para realizar comparaciones estadísticas (ANOVA y NEWMAN KEULS), sin necesidad de recurrir a las pruebas no paramétricas.

En este sentido, comentaremos a continuación los principales hallazgos. Así, con respecto a los datos de **hematimetría**, hemos comprobado que al progresar la infección se produce un descenso paulatino de **hemoglobina, plaquetas y leucocitos**, que es significativo en los grupos más evolucionados (C y 3). Esto es importante y debe tenerse en cuenta al instaurar tratamientos antirretrovirales y profilácticos de infecciones oportunistas, pues muchos de los fármacos empleados son mielodepresores¹⁸².

En cuanto a los **parámetros bioquímicos**, solamente diremos que la **albúmina** disminuye conforme evoluciona la infección, lo que atribuimos a la progresiva

malnutrición de estos enfermos que a menudo termina en franca caquexia, como ya se ha comentado.

Por el contrario, la **LDH** va aumentando, fenómeno especialmente significativo en las categorías C y 3. La elevación de LDH puede explicarse por la frecuente existencia de patología pulmonar y hepática; en este sentido destacamos que el 59% de nuestros enfermos presentaban serología positiva para el virus B de la hepatitis.

También es interesante resaltar que hemos observado un significativo aumento de los niveles séricos de **triglicéridos** en los enfermos con Sida. Esta hipertrigliceridemia observada en la infección por VIH traduce importantes alteraciones del metabolismo lipídico, atribuidas al efecto sinérgico de varias citoquinas (TNF, IL-1, etc.), que contribuyen a la desnutrición y caquexia^{183,184}.

En este sentido, distintos autores han señalado la utilidad de los niveles séricos de triglicéridos como índice pronóstico de supervivencia en pacientes con Sida, relacionando los mayores niveles de triglicéridos con la menor supervivencia¹⁸⁵. Así mismo, se ha observado que la elevación de triglicéridos en fases precoces de la infección por VIH se relaciona con una más rápida caída en el recuento de linfocitos CD4+, por lo que podría considerarse un marcador independiente de progresión de la enfermedad¹⁴⁸.

De forma similar en nuestra serie hemos observado el progresivo y significativo descenso de los **linfocitos CD4+** y **CD8+** durante el seguimiento clínico realizado. Esto se produce no sólo, como es obvio entre las categorías inmunológicas,

sino también entre las tres categorías clínicas (A, B y C). Sin embargo, hay que señalar, que no es excepcional encontrar pacientes asintomáticos con menos de 200 linfocitos CD4+/uL, como tampoco lo es el que sujetos no muy inmunodeprimidos presenten enfermedades indicadoras de Sida.

Este hecho se explicaría, por una parte por el empleo de fármacos antirretrovíricos y para profilaxis de infecciones oportunistas, que mantendrían a los pacientes clínicamente asintomáticos. Por otra parte, la ampliación de procesos definitorios de Sida, tales como la neumonía recurrente o la tuberculosis pulmonar, que suelen ocurrir en fases tempranas de la infección, hace que se puedan diagnosticar de Sida pacientes incluso con más de 500 linfocitos CD4+/uL.

Todo lo anterior indica que la actual clasificación evolutiva (CDC-93) no es perfecta todavía, por lo que en un futuro próximo será preciso modificarla de nuevo para que se adapte mejor al **cambiante espectro clínico de la infección por VIH**.

Es preciso resaltar que, en nuestra experiencia, la **VSG** media muestra una elevación progresiva y significativa tanto en las tres categorías clínicas, como en las tres inmunológicas, especialmente en las más avanzadas.

Aunque hasta el presente no se había dado mucha importancia a una determinación tan sencilla como es la **VSG**, estudios recientes indican que su elevación, en combinación con **IgA**, **B2M** y **CD4+**, mejora notablemente el valor predictivo de evolución a SIDA¹²².

El comportamiento de las **inmunoglobulinas** séricas ha sido dispar. La IgG se encuentra elevada desde el principio de la infección. Por el contrario, la IgM desciende en las categorías más evolucionadas, mientras que la IgA muestra un aumento muy significativo en dichas categorías (C y "3").

La **Beta 2 microglobulina (B2-M)** sérica muestra diferencias significativas tanto en los grupos clínicos como en los inmunológicos, presentando niveles superiores a 3 mg/L en los pacientes con SIDA (categoría C) y en los que tienen menos de 200 linfocitos CD4+ (categoría "3").

Estos resultados, que coinciden con los de otros autores, indican que la determinación seriada de B2-M junto con otros parámetros¹⁸⁶, pueden ser útiles como marcadores inespecíficos o "predictores" del descenso de linfocitos CD4+¹⁸⁷, aceptándose 3,0 mg/L como punto de corte para detectar los casos de mal pronóstico.

3.- MARCADORES PRONOSTICOS DE PROGRESION A SIDA

Después de más de una década de seguimiento de la infección por VIH, existen evidencias recientes de que hay un subgrupo de pacientes, que tras la seroconversión, pueden permanecer durante largo tiempo asintomáticos (10-15 años) y con una cifra estable de linfocitos CD4+¹⁸⁸. Por el contrario, es conocido que otros sujetos, tras un contagio bien documentado, progresan rápidamente desarrollando Sida en pocos años¹⁸⁹.

Por ello, uno de los aspectos más interesantes para el clínico, en el momento actual, es poder diferenciar precozmente que pacientes con infección por VIH presentan un mayor **riesgo de progresión a Sida**.

Se hace, pues, indispensable contar con una serie de parámetros (**marcadores de progresión**) que definan mejor el estado inmunológico de los pacientes infectados y permitan predecir cuales de ellos desarrollarán enfermedad avanzada.

Esto es necesario para adoptar las actitudes terapéuticas oportunas en el momento adecuado, no sólo desde el punto de vista del tratamiento antirretroviral, sino también para la profilaxis de distintas infecciones oportunistas, lo cual se ha demostrado altamente beneficioso para la supervivencia de estos enfermos.

Como ya fue expuesto en la introducción, se barajan múltiples marcadores de progresión¹⁹⁰, aunque hasta el momento el más utilizado en la práctica, es el recuento de linfocitos CD4+.

Para valorar el efecto antirretroviral de algunos fármacos, recientemente el grupo de trabajo de **Volberding**¹⁹¹, en el Hospital General de San Francisco, ha propuesto utilizar una batería de marcadores serológicos de actividad VIH que incluyen el Ag p24, la Beta 2- microglobulina, neopterina, receptor soluble de interleucina-2 (sIL-2R), proteína CD4 soluble (sCD4) y proteína CD8 soluble (sCD8). De todos ellos, el más útil ha demostrado ser la Beta 2-microglobulina, en adicción al valor absoluto de los linfocitos CD4+.

De igual modo, se ha estudiado la utilidad de los niveles séricos de la forma soluble de la **molécula CD30 (sCD30)**, que es un antígeno de superficie identificado inicialmente en células de Reed-Sternberg, y actualmente considerado como un marcador asociado a la activación de las células linfoides. El incremento de este marcador sérico en fases precoces de la infección por VIH, se correlaciona con una más rápida progresión a Sida, por lo que puede considerarse un marcador de progresión independiente de otros parámetros¹⁹².

La pretendida ventaja de estos marcadores serológicos sobre el valor absoluto de linfocitos CD4+, sería su bajo coste, mejor reproductibilidad de los resultados y posibilidad de almacenar las muestras de suero para ulteriores determinaciones sin pérdida de fiabilidad de la prueba.

Para la detección y selección de los mejores marcadores de pronóstico, es necesario el seguimiento prolongado de grandes cohortes de pacientes infectados por el VIH, así como el tratamiento estadístico de los datos obtenidos con técnicas de análisis multivariante.

Un buen ejemplo de lo anterior es el estudio de análisis de multicohortes sobre marcadores de progresión a Sida realizado en Cambridge, por la unidad de bioestadística del **Medical Research Council (MRC)**¹⁹³, donde un grupo cooperativo internacional compuesto por clínicos, inmunólogos y estadísticos analizaron cinco cohortes (1744 pacientes en total), con fecha de seroconversión documentada, para valorar la utilidad pronóstica de IgA, B2-M, CD4+ y Hb.

Sin embargo, a pesar del esfuerzo coordinado de tantos investigadores, los resultados del estudio del MCR de Cambridge son de difícil interpretación por las diferencias en la selección de pacientes, sistema de recogida de datos y técnicas de laboratorio empleadas en cada país. De lo que se deduce que no por tener un gran número de pacientes se obtienen resultados más válidos que con series menores, pero estudiadas de forma más homogénea.

En nuestro estudio de 118 pacientes, todos ellos seguidos personalmente durante varios años, basándonos en los resultados obtenidos al comparar diversas variables entre los distintos estadios evolutivos de la infección por VIH, hemos valorado la utilidad de algunos de estos parámetros biológicos como marcadores pronósticos o predictores de evolución a Sida.

Con el fin de seleccionar las **variables de mayor capacidad de predicción o discriminación de evolución a Sida**, hemos realizado el análisis estadístico multivariante, empleando la regresión logística y el análisis discriminante lineal entre dos grupos.

Como **variable dependiente** se utilizó la "presencia" o "ausencia" de Sida. Como **variables independientes o predictoras**, escogimos las siguientes: CD4+, CD8+, B2M, VSG, IgA, IgM, IgG, Hb, leucocitos y plaquetas, con los valores obtenidos a la entrada en el protocolo de seguimiento, almacenados en la base de datos "SIDATES".

Mediante la **regresión logística múltiple** hemos comprobado que de las diez variables supuestamente predictoras, las de **mayor capacidad para predecir la**

progresión a Sida son, además de los **CD4+**, la **B2M**, la **VSG** y la **IgA**.

Es de sobra conocida la importancia y utilidad del **recuento de linfocitos CD4+** en el seguimiento de los pacientes y en la toma de decisiones terapéuticas, aunque se discute sobre las ventajas de utilizar el valor absoluto de células por mm³ o su porcentaje¹⁹⁴.

Sin embargo, se ha observado que un número significativo de individuos infectados por el VIH permanecen, en ausencia de tratamiento, libres de síntomas y enfermedades definitorias de Sida hasta tres o cuatro años después de que el recuento de linfocitos CD4+ haya caído por debajo de 200 células/uL¹⁹⁵. Este fenómeno podría explicarse tanto por factores dependientes del virus, como del propio huesped. En estos casos otros marcadores de progresión alternativos podrían ser la presencia de **cepas de VIH formadoras de sincitios (FS)**, Ag p24 y baja respuesta de células T a la estimulación con fitohemaglutinina¹⁹⁰.

Con respecto a la **IgA**, **Phillips y cols.**¹⁹⁶ han observado en una cohorte de 84 pacientes hemofílicos que presentaron seroconversión para VIH, que la elevación de los niveles séricos de IgA parece ligada al proceso de deplección de linfocitos CD4+. La detección de niveles aumentados de esta inmunoglobulina en estadios precoces, cuando todavía los linfocitos CD4+ se mantienen en cifras normales, proporcionaría un primer indicio sobre el pronóstico a largo plazo de la evolución posterior de los pacientes infectados por el VIH.

Es interesante señalar que también se ha estudiado la utilidad de algunos de estos parámetros, no sólo como marcadores de progresión, sino para deducir en

función de sus niveles séricos el tiempo transcurrido desde el momento de la seroconversión VIH. Aunque existen diferencias atribuibles al sexo y al mecanismo de contagio, que no permiten generalizar los resultados, parece que tanto la IgA como la B2-M podrían ser útiles con este fin¹⁹⁷.

Igualmente, al realizar el **análisis discriminante lineal** entre dos grupos (SIDA=SI; SIDA=NO), en función de las cuatro variables antes citadas, se obtiene una **probabilidad de clasificación errónea del 15%**, lo que puede ser aceptable desde el punto de vista clínico.

Tras realizar el cálculo de la **sensibilidad y especificidad** de las cuatro variables seleccionadas, podemos decir que las mayores sensibilidades en la detección de Sida, se obtienen para unos linfocitos CD4+ por debajo de 300 cél/uL (84,5%) y para una VSG mayor de 15 mm (73,5%).

Aunque estas sensibilidades obtenidas no sean muy altas, pueden resultar útiles al clínico a la hora de tomar decisiones, especialmente si se valoran con el conjunto de datos de cada individuo.

De igual modo, las mayores especificidades para detectar Sida, se obtienen con los CD4+ por debajo de 50 cél/uL (98,6%) y con la B2-M superior a 5 mg/L (97,7%).

Resumiendo: nuestros resultados sobre el valor predictor del recuento de linfocitos CD4+ y de la B2-M sérica, coinciden plenamente con otros autores. Por el contrario, la IgA ha mostrado menor valor predictor en nuestra experiencia. Finalmente,

consideramos muy interesante la utilidad predictora de la VSG, que ha sido menos reconocida hasta la fecha como marcador de progresión a Sida en los pacientes con infección por VIH.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y CLINICAS:

1.1 - En nuestra casuística del Hospital Militar "Gómez Ulla", la proporción de **mujeres (23%)** y el porcentaje de **transmisión heterosexual (29%)** en los pacientes con infección por VIH es muy superior al reseñado por el Registro Nacional de Sida.

1.2 - El motivo más frecuente de primera consulta fue la **fiebre (39%)**, sola o acompañada de otras manifestaciones clínicas.

1.3 - La **neumonía por *Pneumocystis carinii*** fue el principal motivo diagnóstico de "caso de Sida" (25%), mientras que la **tuberculosis pulmonar** sólo motivó el 14% de dichos diagnósticos, porcentaje muy inferior al de otras series.

1.4 - La intradermorreacción de **Mantoux** únicamente fue positiva en el 19% de nuestros pacientes VIH. La positividad del Mantoux fue todavía más baja (5%), cuando el recuento de linfocitos CD4+ era inferior a 200 cél/uL. Lo cual aconseja no restringir la quimioprofilaxis antituberculosa en estos enfermos, tras haber descartado tuberculosis activa.

1.5 - El fallecimiento de nuestros pacientes (18%) se produjo por múltiples procesos, a menudo coincidentes. Casi las dos terceras partes de los fallecidos presentaron trastornos de la conciencia (59%), el 41% alteraciones cardiopulmonares y el 32% caquexia.

2.- DIFERENCIAS ENTRE LAS CATEGORIAS EVOLUTIVAS:

2.1 - Al progresar la infección VIH se produce un descenso paulatino de **hemoglobina, plaquetas y leucocitos**, que es significativo en las categorías más evolucionadas ("C" y "3") de la clasificación CDC-93. Por el contrario, la **velocidad de sedimentación** se eleva progresiva y significativamente, tanto en las categorías clínicas como en las inmunológicas, especialmente en las más avanzadas.

2.2 - Desde el punto de vista bioquímico, la **albúmina** disminuye de forma muy significativa conforme evoluciona la infección. Mientras que los **triglicéridos** aumentan de forma progresiva, alcanzándose las cifras más altas en las categorías "C" y "3".

2.3 - Con respecto a las subpoblaciones linfocitarias, hemos confirmado el progresivo y significativo descenso de los **linfocitos CD4+ y CD8+**, durante el seguimiento clínico. Lo que es evidente no sólo en las categorías inmunológicas, sino también entre las categorías clínicas.

2.4 - El comportamiento de las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) ha sido dispar. Sólo la **IgA** muestra una elevación progresiva y significativa, con valores máximos en las categorías "C" y "3".

2.5 - La **Beta 2-microglobulina** aumenta más significativamente en las categorías clínicas que en las inmunológicas, mostrando valores medios por encima de 3 mg/L en los grupos "C" y "3".

3.- VALORACION DE MARCADORES PRONOSTICOS:

3.1 - Mediante regresión logística múltiple hemos comprobado que, de los diez parámetros biológicos supuestamente predictores de Sida (CD4+, CD8+, B2-M, VSG, IgA, IgM, IgG, Hb, leucocitos y plaquetas), las variables de **mayor capacidad para predecir la progresión a Sida** son, por este orden: la velocidad de sedimentación (**VSG**), la Beta-2 microglobulina (**B2-M**) y la Inmunoglobulina A (**IgA**), además del valor absoluto de linfocitos **CD4+**.

3.2 - Mediante análisis discriminante lineal entre dos grupos (SIDA=SI; SIDA=NO), en función de las cuatro variables seleccionadas (VSG, B2-M, IgA y CD4+), podemos diferenciar los pacientes que progresarán a Sida, con una **probabilidad de clasificación errónea del 15%**. Lo que es interesante desde el punto de vista clínico a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

3.3 - En cuanto a la **sensibilidad y especificidad para detectar un "caso de Sida"**, de cada una de las cuatro variables predictoras (VSG, B2-M, IgA y CD4+), valoradas de forma independiente. Las mayores sensibilidades se obtienen para un valor de linfocitos CD4+ inferior a 300 cél/uL (84,5%) y una VSG mayor de 15 mm (73,5%). Mientras que los CD4+ por debajo de 50 cél/uL (98,6%) y la B2-M superior a 5 mg/L (97,7%) proporcionan las mayores especificidades.

Madrid, 27 de Septiembre de 1995.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Centers for Disease Control. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Los Angeles. MMRW 1981; 30: 250-252.
- 2.- Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma. *Pneumocystis* among homosexual men. New York City and California. MMRW 1981; 30: 305-308.
- 3.- Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, et al: Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. Lancet 1986; 1: 1279-1280.
- 4.- Detels R. Epidemiologic contributions to the HIV and AIDS literature. Curr Opin Infect Dis 1995; 8: 51-53.
- 5.- Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al: Isolation of a T cell lymphotropic virus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-871.
- 6.- Popovic M, Sarngadharan MG, Reed E, Gallo RC. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984; 224: 497-500.
- 7.- Gallo RC, Salahudin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and a risk for AIDS. Science 1984; 224: 500-502.
- 8.- Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, et al. Antibodies reactive with human T-lymphotropic viruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science 1984; 224: 506-508.
- 9.- Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233: 343-346.
- 10.- Haseltine WA. The molecular biology of HIV-1. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention. Philadelphia: Lippincott, 1992; 39-59.
- 11.- Mann JM, Welles SL. Global aspects of the HIV epidemic. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention. Philadelphia: Lippincott, 1992; 89-98.
- 12.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Registro Nacional de Sida: "Vigilancia del Sida en España: situación a 31 de Marzo de 1995". Informe trimestral nº1, 1995.
- 13.- Peckham C, Gibb D. Current concepts: Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995; 333: 298-302.
- 14.- Ammann AJ, Abrams D, Conant M, et al. Acquired immune dysfunction in homosexual men: Immunologic profiles. Clin Immunol Immunopathol 1983; 27: 315-325.

- 15.- Ammann AJ, Schiffman G, Abrams D, et al. B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 251: 1447-1449.
- 16.- Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kohler C, Reese CE, Margaretten W, Levy JA. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet* 1988; 1: 259-262.
- 17.- Mathijs JM, Hing MC, Grierson J, et al. HIV infection of rectal mucosa. *Lancet* 1988; 1: 1111.
- 18.- Harous JM, Bath S, Spitalnik SL, et al. Inhibition of entry of HIV in neural cell lines by antibodies against galactosyl ceramide. *Science* 1991; 253: 320-323.
- 19.- Yahi N, Baghdiguan S, Moreau H, Fantini J. Galactosyl ceramide (or a closely related molecule) is the receptor for human immunodeficiency virus type 1 on human colon epithelial HT29 cells. *J Virol* 1992; 66: 4848-4854.
- 20.- Schnittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, et al. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989; 245: 305-308.
- 21.- Simmonds P, Balfe P, Peutherer JF, et al. Human immunodeficiency virus-infected individuals contain provirus in small numbers of peripheral mononuclear cells and at low copy numbers. *J Virol* 1990; 64: 864-872.
- 22.- McElrath MJ, Steinman RM, Cohn ZA. Latent HIV-1 infection in enriched populations of blood monocytes and T cells from seropositive patients. *J Clin Invest* 1991; 87: 27-30.
- 23.- Pantaleo G, Graziosi C, Buitni L, et al: Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9838-9842.
- 24.- Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362(25): 355-358.
- 25.- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
- 26.- Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis y enfermedad. *The Lancet* 1993; 23: 214-217.
- 27.- Groux H, Torpier G, Monte D, Mouton Y, Capron A, Ameisen JC. Activacion-induced death by apoptosis in CD4 T cells from immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. *J Exp Med* 1992; 175: 331-340.
- 28.- Gougeon ML, Montagnier L. Apoptosis in AIDS. *Science* 1993; 260: 1269-1270.
- 29.- Muller WE, Schroder HC, Ushijima H, Dapper J, Bormann J. Gp120 of HIV-1 induces apoptosis in rat cortical cell cultures: prevention by memantine. *Eur J Pharmacol* 1992; 226: 209-214.

- 30.- Lu W, Salerno-Goncalves R, Yuan J, Sylvie D, Han DS, Andrieu JM. Glucocorticoids rescue CD4+ T lymphocytes from activation-induced apoptosis triggered by HIV-1: implications for pathogenesis and therapy. *AIDS* 1995; 9:35-42.
- 31.- Wong-Staal F, Shaw GM, Hahn BH, et al. Genomic diversity of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III). *Science* 1985; 229: 759-762.
- 32.- Gendelman HE, Orenstein JM, Baca LM, Weiser B, Burger H, Kalter DC, Meltzer MS. The macrophage in the persistence of pathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 475-495.
- 33.- Mikovits JA, Raziuddin, Gonda M, et al. Negative regulation of human immune deficiency virus replication in monocytes: Distinction between restricted and latent expression in cells. *J Exp Med* 1990; 171: 1705-20.
- 34.- Margolick JB, Volkman DJ, Folks TM, Fauci AS. Amplification of HTLV-III/LAV infection by antigen-induced activation of T cells and direct suppression by virus of lymphocyte blastogenic responses. *J Immunol* 1987; 138: 1719-1723.
- 35.- Horvat RT, Wood C. HIV promoter activity in primary antigen-specific human T lymphocytes. *J Immunol* 1989; 143: 2745-2751.
- 36.- Rosenberg ZF, Fauci AS. The immunopathogenesis of HIV infection. *Adv Immunol* 1989; 47: 377-431.
- 37.- Bohnlein E, Siekevitz M, Ballard DW, et al. Stimulation of the human immunodeficiency virus type 1 enhancer by the human T-cell leukemia virus type I tax gene product involves the action of inducible cellular proteins. *J Virol* 1989; 63: 1578-86.
- 38.- Levrero M, Balsano C, Natoli G, et al. Hepatitis B virus X protein transactivates the long terminal repeats of human immunodeficiency virus types 1 and 2. *J Virol* 1990; 64: 3082-6.
- 39.- Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection: Cytokine induction of HIV expression. *Immunol Today* 1990; 11: 176-180.
- 40.- Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991; 5: 1-14.
- 41.- Pedersen C, Orskov Lindhardt B, Lokke Jensen B, et al. Clinical course of primary HIV infection. *B Med J* 1989; 229: 154-157.
- 42.- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-964.
- 43.- Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 954-960.
- 44.- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. Mechanisms of disease: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-335.
- 45.- Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-622.

- 46.- Fauci AS, moderator. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991; 114: 678-693.
- 47.- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-122.
- 48.- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-126.
- 49.- Abrams DI, Lewis BJ, Beckstead JH, Casavant CA, Drew WL. Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men: endpoint or prodrome?. *Ann Intern Med* 1984; 100: 801-808.
- 50.- Osmond D, Chaisson RE, Moss AR, Bacchetti P, Krampf W. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med* 1987; 317: 246.
- 51.- Saag MS. Natural history of HIV disease. En Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 45-53.
- 52.- Grunfeld C, Schambelan M. The wasting syndrome: pathophysiology and treatment. En Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 637-649.
- 53.- Price RW, Worley JM. Neurological complications of HIV-1 infection and AIDS. En Broder C, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 489-505.
- 54.- Lipton SA, Gendelman HE. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 934-940.
- 55.- CDC: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19.
- 56.- European Centre for the epidemiological monitoring of AIDS. "AIDS surveillance in Europe". *Quartely report n° 37*. 31st March 1993.
- 57.- WHO. Interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65:221-224.
- 58.- Centers for Disease Control: Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infectios. *Ann Intern Méd* 1986; 105: 234-237.
- 59.- Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter-Reed Staging Classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med* 1986; 314: 131-132.
- 60.- Repáraz J. Infecciones bacterianas en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1991; 9: 297-307.
- 61.- Moreno S, García-Leoni ME. Neumonía neumocócica y VIH. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1991; 9: 263-264.

- 62.- Rubio R, Martínez R, Casillas A. Infecciones oportunistas asociadas al Sida y su tratamiento. En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, editores. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Barcelona: Wellcome, 1991; 81-102.
- 63.- Podzamczar D, Gatell JM. Características de las infecciones oportunistas asociadas al SIDA. Profilaxis y tratamiento. Pub Of SEISIDA 1990; 1:117-121.
- 64.- Di Perri G, Vento S, Cruciani M, et al. Tuberculosis and HIV infection (reply). N Engl J Med 1991; 325: 1882-1883.
- 65.- Weismann K, Petersen CS, Sondergaard J, Wantzin GL. Signos cutáneos en el SIDA. Ed. española. Barcelona: Doyma, 1989.
- 66.- Greenspan D, Greenspan JS. Oral mucosal manifestations of AIDS. Dermatol Clin 1987; 5: 733-737.
- 67.- Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. AIDS 1991; 5: 519-525.
- 68.- Paterman TA, Jaffe HW, Friedman-Kien AE, Weiss RA. The aetiology of Kaposi's sarcoma. Cancer Surv 1991; 10: 23-37.
- 69.- Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. N Engl J Med 1995; 332: 1181-1185.
- 70.- Chaisson RE. Bacterial infection in HIV disease. En: Sande MA, Volberding PA, eds. The Medical Management of AIDS. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 22: 346-358.
- 71.- Allegra CJ, Chabner BA, Tuazon CU, et al. Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1987; 317: 978-985.
- 72.- Schneider ME, Hopelman AIM, Eeftinck Schattenkerk JKM, et al. and the Dutch AIDS Treatment Group. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327: 1836-1841.
- 73.- Bigby T, Margolskee D, Curtis J, et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 515-518.
- 74.- Broaddus VC, Dake MD, Stulbarg MS, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 102: 747-752.
- 75.- De Cock KM, Soro B, Conlibaly IM, et al. Tuberculosis and HIV infection in subsaharian Africa. JAMA 1992; 268: 1581-1587.
- 76.- Kashala O, Marlink R, Ilunga M, et al. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell lymphotropic viruses among leprosy patients and

contacts: correlation between HIV-1 cross-reactivity and antibodies to lipoarabino-mannan. *J Infect Dis* 1994; 168: 296-304.

77.- Snider DE Jr, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 703-705.

78.- Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-294.

79.- Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-dry-resistant bacilli. *Ann Intern Med* 1992; 117: 184-190.

80.- Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-196.

81.- Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1567-1572.

82.- Laine L, Bonacini M, Sattler F, Young T, Sherrod A. Cytomegalovirus and *Candida* esophagitis in patients with AIDS. *J AIDS* 1992; 5: 605-609.

83.- Dieterich DT, Poles MA, Lew EA. Gastrointestinal manifestations of HIV disease. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 541-554.

84.- McArthur JC. Neurologic diseases associated with HIV-1 infection. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 8: 74-84.

85.- Price RW, Brew BJ, Roke M. Central and peripheral nervous system complications of HIV-1 infection and AIDS. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *AIDS, etiology, diagnosis, treatment and prevention*. Philadelphia: Lippincott Company 1992; 237-257.

86.- Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV patients: A case-control study. *AIDS* 1988; 2: 429-432.

87.- Gillespie SM, Chang Y, Lemp G, Arthur R, Buchbinder S, Steimle A, Baumgartner J, Rando T, Neal D, Rutherford G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus, San Francisco, 1981-1989. *Ann Neurol* 1991; 30: 597-604.

88.- Grau JM, Masanes F, Pedrol E, Casademont J, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Human immunodeficiency virus type-1 infection and myopathy clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann Neurol* 1993; 34: 206-211.

89.- Abrams DI, Goldman AI, Launer C, Korvick JA, Neaton JD, Crane LR, Grodesky M, Wakefield S, Muth K, Kornegay S, et al. A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 330: 657-662.

- 90.- Kiebertz KD, Seidin M, Lambert JS, Dolin R, Reichman R, Valentine F. Extended follow-up of peripheral neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex treated with dideoxynosine. *J AIDS* 1992; 5: 60-64.
- 91.- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1990; 322: 941-949.
- 92.- Valencia E, Gil A, Zapico RM, et al. La azidotimidina en el tratamiento de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana y adenopatía generalizada persistente. *An Med Intern (Madrid)* 1992; 9: 531-537.
- 93.- Sendino A, Barbado FJ, Vazquez JJ. Profilaxis de infecciones oportunistas en enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 785-789.
- 94.- Doweico JP. Hematologic aspects of VIH infection. *AIDS* 1993; 7: 753-757.
- 95.- Muñoz A, Wang M-C, Bass S, Taylor JM, Kingsley LA, Chmiel JS, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J of Epidemiol.* 1989; 130: 530-539.
- 96.- Graham NH, Zeger SL, Park LP, Phair JP, Detels R, Vermund SH, et al. Effect of zidovudine and *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet* 1991; 338: 265-269.
- 97.- Philips AN, Lee CA, Elford J, et al. Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. *Lancet* 1991; 337: 389-392.
- 98.- Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989; 3:55-61.
- 99.- Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. The natural history of HIV infection. *J Infect Dis,* 1988; 158:1360-1367.
- 100.- Saag MS. Natural history of HIV-1 disease. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 45-53.
- 101.- Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital Cohort. *Br Med J* 1988; 296: 745-750.
- 102.- Leal Noval M. Marcadores de respuesta a la terapia antivírica. En *Terapia específica sobre VIH. Reuniones de consenso sobre la infección por VIH. SEISIDA.* 1994: 39-59.
- 103.- Stein SD, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992; 165: 352-363.
- 104.- Taylor JM, Fahey JL, Detels R, Giordi JV. CD4 number and CD4:CD8 ratio in HIV infection: wich to choose and how to use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 114-124.

- 105.- Oksendhendler E, Bierling P, Chevret S, et al.: Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Blood* 1993, 82:29-32.
- 106.- Mientjes GHC, Miedema F, Van der Hoek JAR, Coutinho RA: Immunologic alterations in splenectomized HIV-infected intravenous drug users. *AIDS* 1994; 8:269-271.
- 107.- Phair JP. Estimating prognosis in HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1993; 118:742-744.
- 108.- Volberding P, Lagakos S, Koch M, Pattinelli C, Myers MW, Booth DK et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med*. 1990; 322: 942-949.
- 109.- Kahn JO, Lagakos S, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Liou SH, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:581-587.
- 110.- Meng TC, Fischl MA, Boota AM, Spector SA, Bennett D, Bassiakos Y, et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. A phase I study. *Ann Intern Med* 1992; 116:13-20.
- 111.- Shafer RW, Kozal MJ, Winters MA, et al. Combination therapy with ZDV+DDI suppresses virus load but does not prevent the emergence of HIV-1 isolates with ZDV resistance. IXth International Conference on AIDS. Berlin 1993. Abstrad WS-B25-3.
- 112.- Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell count of 500 or more per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995; 333: 401-407.
- 113.- Kinloch-de Loës S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 408-413.
- 114.- Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333: 450-451.
- 115.- Phair JP, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis Carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. The Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med*. 1990; 322: 161-165.
- 116.- Murray HW, Gboddold JH, Jurica KB, Richard BR. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: reappraisal of risk and predictive factors. *Am J Med* 1989; 86: 533-538.
- 117.- Mañez R, Caragol I, Ribera E. Parámetros inmunológicos pronósticos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1992; 99:521-524.
- 118.- Barcellini W, Rizzardì GP, Borghi MO, Fain C, Lazzarin A, Meroni PL. TH1 and TH2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 757-762.

- 119.- Fahey J, Taylor J, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322: 166-172.
- 120.- Lifson AR, Hessol NA, Buchbinder SP, et al. Serum B2-Microglobulin and prediction of progression to AIDS in HIV infection. *Lancet* 1992; 339: 1436-1440.
- 121.- Kerlikowske KM, Katz MH, Allen S, Wolf W, Hudes ES, Karita E, Serufilira A, Van de Perre P. B2-microglobulin as a predictor of death in HIV-infected women from Kigali, Rwanda. *AIDS* 1994; 8: 963-969.
- 122.- Schwartländer B, Bek B, Skarabis H, Koch J, Burkowitz J, Koch MA, for the multicentre cohort study group. Improvement of predictive value of CD4+ lymphocyte count by B2-microglobulin, immunoglobulin A and erythrocyte sedimentation rate. *AIDS* 1993; 7: 813-821.
- 123.- Anderson RE, Lang W, Shiboski S, et al. Use of Beta2-microglobulin level and CD4 lymphocyte count to predict development of acquired immunodeficiency syndrome in persons with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1990; 150: 73.
- 124.- Jacobson MA, Abrams DI, Volverding PA, et al. Serum B2-Microglobulin decrease in patients with AIDS o ARC treated with azido thymide. *J Infect Dis* 1989; 159: 1029-1036.
- 125.- Philips AN, Sabin CA, Elford J, et al. CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years follow-up. *AIDS* 1993; 7:975-980.
- 126.- Prince HE, Kleinman S, Czaplicki C, John J, Williams AE. Interrelationships between serologic markers of immune activation and T lymphocyte subsets in HIV infection. *J Acquir Immune Syndr* 1990; 3: 525-530.
- 127.- Godfried MH, Van Der Poll T, Jansen J, et al. Soluble receptors for tumor necrosis factor: a putative marker of disease progression in HIV infection. *AIDS* 1993; 7:33-36.
- 128.- Shore A, Dosch HM, Gelfand EW. Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell maturation. *Clin Exp Immunol* 1981; 44: 152-155.
- 129.- Taylor A. Serum adenosine deaminase activity is increased in sarcoidosis. *Clin Chem* 1984; 30: 499-500.
- 130.- Pettersson T, Klockars M, Weber T. Pleural fluid adenosine deaminase in the rheumatoid arthritis and systemic lupus eritematous. *Chest* 1984; 86: 273-274.
- 131.- Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Immunological studies in Mediterranean spotted fever. *Lancet* 1982; 1: 1249.
- 132.- Russo M, Pizella T, Galanti B. Selectively increased adenosine deaminase levels in T-cell during typhoid fever. *J Clin Lab Immunol* 1984; 14: 103-105.
- 133.- Viciano P, Lama C, Pachón J, Rey C, Cisneros JM, Cuello JA. Estudio de la actividad de adenosina desaminasa en la brucelosis aguda y en la brucelosis complicada. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 445-448.

- 134.- Pérez-Oteyza C, Menéndez Martínez MA, Irazabal C. Adenosina desaminasa y Beta-2 microglobulina como marcadores séricos discriminantes de progresión al Sida. Comunicaciones al III Congreso Nacional sobre el Sida; 1995, Marzo 7-10; La Coruña. Publicación oficial SEISIDA 1995; 6 (supl 1): 29.
- 135.- Delia S, Mastroianni CM, Massetti AP et al. Adenosine deaminase activity in acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Chem* 1987; 33: 1675.
- 136.- Irazabal González C. Adenosina desaminasa sérica en infección VIH y tuberculosis. Tesis doctoral. Universidad Complutense. Madrid 1993.
- 137.- Valls V, Ena J, Roca V, Pérez-Oteyza C, Figueredo MA, Enriquez de Salamanca R. Significance of adenosine deaminase measurement in sera of patients with HIV-1 infection. *AIDS* 1990; 4: 365-366.
- 138.- Kantoff PW, Gillio AP, McLachlin JR, et al. Expression of human adenosine deaminase in non-human primates after retrovirus mediated gene transfer. *J Exp Med* 1987; 166:210-234.
- 139.- McDonnell KB, Chmiel JS, Poggensee L, Wu S, Phair JP. Predicting progression to AIDS: Combined usefulness of CD4 lymphocyte counts and p24 antigenemia. *Am J Med* 1990; 89:706-712.
- 140.- Davey R, Lane HC. Laboratory methods in the diagnosis and prognostic staging of infection with HIV type 1. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 912-930.
- 141.- Polis MA, Masur H. Predicting the progression to AIDS. *Am J Med* 1990; 89: 701-705.
- 142.- Nishanian P, Huskins KR, Stehn S, Detels R, Fahely JL. A simple method for improved assay demonstrates that HIV p24 antigen is present as immune complexes in most sera from HIV infected individuals. *J Infect Dis* 1990; 162: 21-28.
- 143.- Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected person. *N Engl J Med* 1989; 321: 1621-1625.
- 144.- Holodny M, Katzenstein DA, Sengupta S, et al. Detection and cuantification of human immunodeficiency virus RNA in patient serum by use of the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1991; 163: 862-866.
- 145.- Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259: 1749-1754.
- 146.- Escaich S, Ritter J, Rougier P, et al. Plasma viraemia as a marker of viral replication in HIV-infected individual. *AIDS* 1991; 5: 1189-1194.
- 147.- Koot M, Keet IPM, Vos AHV, De Goede RE, Roos MT, Coutinho RA et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118: 681-688.
- 148.- Gómez-Sirvent JL, Alonso-Socas MM, Santolaria-Fernández FJ, González-Reimers CE, Rodríguez-Moreno F, Essardas-Daryanani H. Prognostic value of triglyceride levels in early HIV infection. *AIDS* 1994; 8: 1740-1741.

- 149.- Bacchetti P, Osmond D, Chaisson RE, et al. Survival patterns in the first 500 patients with AIDS in San Francisco. *J Infect Dis* 1988; 157: 1044-1047.
- 150.- Carré N, Deveau Ch, Belanger F, Boufassa F, Persoz A, Jadand C, Rouzioux Ch, Delfraissy JF, Bucquet D and the SEROCO Study group. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 797-802.
- 151.- Vella S, Giuliano M, Floridia M, Chiesi A, Tomino C, Seeber A, Barcherini S, Bucciardini R, Mariotti S. Effect of sex, age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine-treated symptomatic patients. *AIDS* 1995; 9: 51-56.
- 152.- Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 751-756.
- 153.- Ronald PJ, Robertson JR, Elton RA. Continued drug use and other cofactors for progression to AIDS among injecting drug users. *AIDS* 1994; 8: 339-343.
- 154.- Weber R, Ledergerber B, Opravil M, Siegenthaler W, Luthy R. Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone. *BMJ* 1990; 301: 1362-1365.
- 155.- Biggar RJ and the International Registry of Seroconverters. AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposure groups. *AIDS* 1990; 4: 1059-1066.
- 156.- Phillips AN, Sabin CA, Mocroft A. Active drug injecting and progression of HIV infection. *AIDS* 1994; 8: 385-386.
- 157.- Carrasco JL. "El método estadístico en la investigación médica". 3ª ed., Ed. Ciencia 3. Madrid 1986.
- 158.- Carrasco JL, Hernan MA. Estadística multivariante en las ciencias de la vida. Editorial Ciencia 3, Madrid 1993.
- 159.- Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Ediciones Doyma, Barcelona 1992.
- 160.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Registro Nacional de Sida: "Vigilancia del Sida en España: situación a 30 de Junio de 1995". Informe trimestral nº2, 1995.
- 161.-European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. AIDS Surveillance in Europe. Quarterly report nº 44, 31 December 1994.
- 162.- Gelfand JA, Dinarello CA, Wolff SM. Fiebre y fiebre de origen desconocido. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper D, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. Madrid: Interamericana. McGraw-Hill. 13ª ed. 1994, vol.I: 94-104.
- 163.- Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Thrombocytopenia and the Neglected Megakaryocyte. *N Engl J Med* 1992; 327: 1812-13.
- 164.- Ballen PJ, Belzberg A, Devine DV, et al. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1779-84.

- 165.- Northfelt DW, Mitsuyasu RT. Hematologic complications of HIV infection. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. AIDS, etiology, diagnosis, treatment and prevention. Philadelphia: JB Lippincott Company. 3rd ed. 1992; 337-345.
- 166.- Boyar A, Beall G. HIV seropositive thrombocytopenia: the action of zidovudine. AIDS 1991; 5: 1351-1356.
- 167.- Kemeny MM, Cooke V, Melester TS, Halperin IC, Burchell AR, Yee JP, Mills CB. Splenectomy in patients with AIDS and AIDS-related complex. AIDS 1993, 7: 1063-1067.
- 168.- Horn CA, Washburn RG, Givner LB, Peacock JE, Pegram PS. Azole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with AIDS. AIDS 1995; 9: 533-534.
- 169.- Genet P, Pulik M, Lionnet F, Petitdidier C, Touahri T, Jonghe B. Severe *Candida krusei* infection in an AIDS patient receiving long-term treatment with fluconazole. AIDS 1995; 9: 661.
- 170.- Chelluri L, Jastremski MS. Incidence of malnutrition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Nutr Clin Pract 1989; 4: 16-28.
- 171.- Koetler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. Am J Clin Nutr 1989; 50: 444-447.
- 172.- Siger P, Katz DP, Dillon L, Kievellä O, Lazarus T, Askanazi J. Nutritional aspects of the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Gastroenterol 1992; 87: 265-273.
- 173.- Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward A, Sawyer MB, McManus TJ, Griffin GE. Energy Expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 333: 83-88.
- 174.- Grunfeld C. What causes wasting in AIDS?. N Engl J Med 1995; 333: 123-124.
- 175.- Sattler FR. *Pneumocystis carinii* Pneumonia. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. Textbook of AIDS Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 193-221.
- 176.- Centers for Disease Control. Addendum to the proposed expansion of the AIDS surveillance case definition. 22 de Octubre, 1992.
- 177.- De March Ayuela P. Tuberculosis y SIDA. Situación en España. Perspectivas. Rev Clin Esp 1990; 186: 365-368.
- 178.- Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992; 326: 231-235.
- 179.- DiPerri G, Vento S, Cruciani M, Micciolo R, Concia E, Bassetti D. Tuberculosis and HIV infection. N Eng J Med 1991; 325: 1882-1883.
- 180.- Barrio E, Carballo E, Cabarcos A. Prevalence of tuberculosis and the use of isoniazid prophylaxis in anergic HIV-infected patients. AIDS 1994; 8: 857-858.

- 181.- Menéndez Martínez MA, Pérez de Oteyza C, Pastor Gómez JM, y cols. La infección por VIH en el Hospital Militar Central de Madrid. *An Med Intern (Madrid)* 1994; 11: 328-333.
- 182.- Aboulafia DM, Mitsuyasu RT. Hematologic abnormalities in AIDS. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 195-214.
- 183.- Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 329-337.
- 184.- Zangerle R, Reibnegger G, Wachter H, Funchs D. Weight loss in HIV infection is associated with immune activation. *AIDS* 1993; 7: 175-181.
- 185.- González-Clemente JM, Miró JM, Navarro MP, Zamora L, Vilardell E. High triglyceride levels as a predictor of mortality in AIDS patients (letter). *AIDS* 1993; 7: 1022-1023.
- 186.- Lambin P, Lefrere JJ, Doinel C, et al. Neopterin and B2-microglobulin in serum of HIV-seropositive subjects during a two-years follow-up. *Clin Chem* 1988; 34: 1367-1368.
- 187.- Sheppard HW, Lang W, Ascher MS, Vittinghoff E, Winkelstein W. The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+ T-cell levels. *AIDS* 1993; 7: 1159-1166.
- 188.- Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 1994; 8: 1123-1128.
- 189.- Martin R, Soriano V, De Poupiana M, Martinez P, Gutierrez M, Bravo R, Bernal A, Sabin ML, Valencia E, Moreno V, Gonzalez-Lahoz J. "Rapid progressors" and "slow progressors" in a cohort of HIV-1-infected individuals in Spain. IV European Conference on Clinical Aspect and Treatment of HIV Infection. Milan, March 1994 (abstract 02).
- 190.- Keet IPM, Krol A, Koot M, Roos MTL, Wolf F, Miedema F, Coutinho RA. Predictors of disease progression in HIV infected homosexual men with CD4+ cells $<200 \times 10^6/L$ but free of AIDS-defining clinical disease. *AIDS* 1994; 8: 1577-1583.
- 191.- Jacobson MA, De Gruttola V, Reddy M, Arduino JM, Strickland S, Reichman RC, Bartlett JA, Phair JP, Hirsch MS, Collier AC, Soeiro R, Volberding P. The predictive value of changes in serologic and cell markers of HIV activity for subsequent clinical outcome in patients with asymptomatic HIV disease treated with zidovudine. *AIDS* 1995; 9: 727-734.
- 192.- Pizzolo G, Vinante F, Morosato L, Nadali G, Chilosi M, Gandini G, Sinicco A, Raiteri R, Semenzato G, Stein H, Perona G. High serum level of the soluble form of CD30 molecule in the early phase of HIV-1 infection as an independent predictor of progression to AIDS. *AIDS* 1994; 8: 741-745.
- 193.- Multicohort analysis project workshop. Part I. Immunologic markers of AIDS progression: consistency across five HIV-infected cohorts. *AIDS* 1994; 8 :911-921.
- 194.- Kidd PG, Cheng S, Paxton H, Landay A, Gelman R. Prediction of CD4 count from CD4 percentage: experience from three laboratories. *AIDS* 1993; 7: 933-940.

- 195.- Hoover DR, Rinaldo C, He Y, Phair J, Fahey J, Graham NMH. Long-term survival without clinical AIDS after CD4+ cell counts fall below $200 \times 10^6/L$. AIDS 1995; 9: 145-152.
- 196.- Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Bofill M, Lee CA, Janossy G. CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up. AIDS 1993; 7:975-980.
- 197.- Multicohort analysis project workshop. Part II. Immunologic marker paths for seroconversion: single determinations of immunoglobulin A and B2-microglobulin are not adequate to estimate time of HIV infection. AIDS 1994; 8: 923-933.

ANEXO I

VARIABLE 6:

Nombre: INGRESO Tipo: FECHA

Indice: NO

VARIABLE 7:

Nombre: SEROPOS Tipo: FECHA

Indice: NO

VARIABLE 8:

Nombre: CONSULTA Tipo: CUALITATIVA

Indice: NO

CATEGORIAS:	1.- ADENO
	2.- FIEBRE
	3.- PESO
	4.- DIARREA
	5.- NEUMONIA
	6.- CUT-MUC
	7.- NEUROL
	8.- TROMBOP
	9.- ASINTOM
	10.- OTROS

Nº categorías: 10

Nº respuestas: 9

VARIABLE 9:

Nombre: CD4 Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 10:

Nombre: CD8 Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 11:

Nombre: LAB Tipo: CUALITATIVA

Indice: NO CATEGORIAS: 1.- "1"

2.- "2"

Nº categorías: 3 3.- "3"

Nº respuestas: 1

VARIABLE 12:

Nombre: CDC93 Tipo: GRUPO

Indice: NO CATEGORIAS: 1.- A

2.- B

Nº categorías: 3 3.- C

Nº respuestas: 1

Clasifica a T4CAT

VARIABLE 13:

Nombre: T4CAT Tipo: SUBGRUPO

Indice: NO SUBGRUPOS: CATEGORIAS:

Nº categorías: 9 1.- A 1.- A1

2.- B 2.- A2

Nº respuestas: 1 3.- C 3.- A3

4.- B1

5.- B2

6.- B3

7.- C1

8.- C2

9.- C3

Clasificada por CDC93

VARIABLE 14:

Nombre: HB Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 15:

Nombre: LEU Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior:?

VARIABLE 16:

Nombre: PLA Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 17:

Nombre: VSG Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 18:

Nombre: B2M Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 19:

Nombre: IGG Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 20:

Nombre: IGA Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 21:

Nombre: IGM Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 22:

Nombre: CD4F Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 23:

Nombre: CD8F Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: ? Límite superior: ?

VARIABLE 24:

Nombre: LABF Tipo: CUALITATIVA

Indice: NO CATEGORIAS: 1.- "1"

2.- "2"

Nº categorías: 3 3.- "3"

Nº respuestas: 1

VARIABLE 40:

Nombre: TTORETROV Tipo: CUALITATIVA

Indice: NO CATEGORIAS: 1.- AZT

2.- DDI

Nº categorías: 3 3.- DDC

Nº respuestas: 3

VARIABLE 41:

Nombre: ALTA Tipo: FECHA

Indice: NO

VARIABLE 42:

Nombre: TSEG Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 43:

Nombre: MOTIVO Tipo: CUALITATIVA

Indice: NO CATEGORIAS: 1.- MUERTE

2.- ABANDONO

Nº categorías: 3 3.- SIGUE

Nº respuestas: 1

VARIABLE 44:

Nombre: CAUSAM Tipo: CUALITATIVA

Indice: NO CATEGORIAS: 1.- CAQUEXIA

2.- ICAR

Nº categorías: 5 3.- COMA

4.- SEPSIS

Nº respuestas: 5 5.- OTROS

VARIABLE 45:

Nombre: COMENTARIO Tipo: TEXTO

Indice: NO Longitud máxima: 210

ANEXO II

ESTRUCTURA DEL FICHERO "EVOLVIH1"

VARIABLE 1:

Nombre: NOMBRE Tipo: TEXTO Longitud máxima:8
Indice: SI

VARIABLE 2:

Nombre: CONSULTA Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 3:

Nombre: FECHA Tipo: FECHA
Indice: NO

VARIABLE 4:

Nombre: CD4 Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 5:

Nombre: CD8 Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 6:

Nombre: CDC93

Tipo: GRUPO

Indice: NO

CATEGORIAS: 1.- A

2.- B

Nº categorías: 3

3.- C

Nº respuestas: 1

Clasifica a CATEG

VARIABLE 7:

Nombre: CATEG

Tipo: SUBGRUPO

Indice: NO

SUBGRUPOS:

1.- A

2.- B

3.- C

CATEGORIAS:

1.- A1

2.- A2

3.- A3

4.- B1

5.- B2

6.- B3

7.- C1

8.- C2

9.- C3

Nº categorías: 9

Nº respuestas: 1

Clasificada por CDC93

VARIABLE 8:

Nombre: CAT

Tipo: CUALITATIVA

Indice: NO

CATEGORIAS: 1.- "1"

2.- "2"

Nº categorías: 3

3.- "3"

Nº respuestas: 1

VARIABLE 9:

Nombre: CD3

Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0

Límite superior: ?

VARIABLE 10:

Nombre: CD19 Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 11:

Nombre: DR Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 12:

Nombre: CD3DR Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 13:

Nombre: IGG Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 14:

Nombre: IGA Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 15:

Nombre: IGM Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 16:

Nombre: C3 Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 17:

Nombre: C4 Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 18:

Nombre: B2M Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 19:

Nombre: HB Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 20:

Nombre: LEU Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 21:

Nombre: PLAQ Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 22:

Nombre: VSG Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 23:

Nombre: ALB Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 24:

Nombre: COL Tipo: NUMERO
Indice: NO
Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 25:

Nombre: TRIG Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 26:

Nombre: AST Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 27:

Nombre: ALT Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 28:

Nombre: AMY Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

VARIABLE 29:

Nombre: LDH Tipo: NUMERO

Indice: NO

Límite inferior: 0 Límite superior: ?

