

Perfil inmunológico en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1)

Evolución de la enfermedad según el perfil inmunológico en 100 pacientes remitidos al laboratorio de inmunología del Hospital San José de Bogotá

César Albarracín, Juan Luis Palacio, Ernesto Barbosa

Observamos la evolución del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en 100 pacientes remitidos al laboratorio de inmunología del Hospital San José de Bogotá, quienes resultaron seropositivos para anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Nuestro objetivo, fue analizar comparativamente el perfil inmunológico entre los diferentes estadios de la enfermedad y los sujetos normales para lograr un mejor conocimiento sobre el progreso de ésta a nivel inmunológico y obtener datos que sirvan para el pronóstico de la enfermedad en nuestro medio. Investigamos también la incidencia de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* y *Treponema pallidum*, así como la respuesta celular a la prueba de tuberculina (PPD).

Dividimos a nuestros pacientes en tres grupos, el primero compuesto por los individuos VIH(+), agrupados según el estadio de su enfermedad en: portadores asintomáticos, 38 personas; 12 pacientes con linfadenopatía generalizada persistente y 50 con síndrome florido de

SIDA. En el segundo grupo reunimos 20 personas seronegativas para anticuerpos contra el virus VIH-1 tomadas entonces como control. Por último, analizamos los datos de 28 pacientes fallecidos dentro del estudio, entre ellos también observamos en forma independiente los 16 pacientes fallecidos en los dos primeros meses posteriores a la realización de su perfil inmunológico.

Analizamos las muestras de suero mediante el método de ELISA para detectar la presencia de anticuerpos contra el virus, confirmando el resultado por la prueba de Western-blot. Las muestras de sangre obtenidas fueron centrifugadas a 1.500 r.p.m. logrando una capa de leucocitos. Del botón de mononucleares se determinó el porcentaje de linfocitos T, mediante la utilización de glóbulos rojos de carnero; de linfocitos B con 40 microlitros de antisuero IgM-FITC; y la cantidad de linfocitos CD4+ y CD8+ con antisueros anti-CD4 y anti-CD8 respectivamente, lavados y expuestos a suero de cabra anti-inmunoglobulina de ratón FITC. La determinación de inmunoglobulinas A, G y M se hizo por inmunodifusión radial y la IgE mediante el método de ELISA. Los títulos antitoxoplasma se realizaron por la exposición de los sueros, previamente diluidos con PBS, iniciando con una dilución de 1/64 a antígenos de *To-*

Dr. César Albarracín: Director del Laboratorio de Inmunología; Juan Luis Palacio: médico rural en el Laboratorio de Inmunología, Hospital San José; Ernesto Barbosa Landínez: estudiante de medicina, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá.

xoplasma gondii, agregándoles anti-IgG humana FITC. La prueba de PPD se realizó en el antebrazo de los pacientes, inyectando 0.1 cc. y leyendo el área de induración a las 48 horas, tomando como positiva una reacción mayor a 10 mm de diámetro.

Obtuvimos un mayor número de pacientes que presentaban leucopenia a medida que progresaba la enfermedad. Sin embargo, encontramos un aumento en los linfocitos totales, especialmente en la subpoblación de linfocitos citotóxicos entre los portadores asintomáticos.

Los linfocitos CD4+ ayudadores/inductores descendieron a medida que se desarrolló la enfermedad, de 734/mm³ (en promedio) entre el grupo control hasta 231/mm³ en los pacientes fallecidos en los dos primeros meses posteriores al estudio. En la relación CD4/CD8 hubo una inversión desde el estadio de portador asintomático, haciéndose más notoria con la progresión de la enfermedad. Observamos el aumento policlonal de inmunoglobulinas A, G y E, siendo progresivo con relación a las inmunoglobulinas A y E a medida que se desarrollaba la enfermedad.

La respuesta a la prueba de tuberculina se encontró negativa en el 97.06% de los pacientes VIH(+). La incidencia de anticuerpos anti-toxoplasma fue del 24.4% y la prueba de FTA-Abs fue positiva en el 35.6% de los casos estudiados.

Con el presente estudio concluimos que las personas infectadas por el VIH-1 no siempre presentan leucopenia, por el contrario, en estadios iniciales hay una respuesta importante de linfocitos T citotóxicos, además de una elevación de inmunoglobulina A. Como resultado de esto observamos una inversión de la relación CD4/CD8 desde el comienzo de la infección y además un aumento de IgE relacionado con peor pronóstico. Existe una anergia al PPD en casi todos los pacientes, indicándonos la alteración funcional de las subpoblaciones de linfocitos T ayudadores. Es importante el porcentaje alto de anticuerpos contra el *Treponema pallidum* que nos muestra la asociación con otras

enfermedades venéreas en este tipo de pacientes. También es necesario evaluar los títulos de *Toxoplasma gondii* porque es un germen oportunista causante de complicaciones en las personas VIH(+). Sugerimos la realización del perfil inmunológico periódicamente (cada tres meses) para el seguimiento de las personas infectadas por VIH-1.

INTRODUCCION

El perfil inmunológico comprende pruebas de laboratorio especializadas que sirven para evaluar la respuesta inmune de un individuo, tanto desde el punto de vista humoral como celular. Consta de dosificación de las inmunoglobulinas G, A, M y E, además de otras proteínas circulantes junto con la detección de anticuerpos específicos contra virus, bacterias y parásitos. En la inmunidad celular se evalúa el total de glóbulos blancos con recuento diferencial haciendo énfasis en el número total de linfocitos T y sus poblaciones, los linfocitos CD4+ o ayudadores/inductores y los linfocitos CD8+ supresores/citotóxicos; la relación entre ellas y la respuesta de hipersensibilidad retardada por medio de los supresores contra ciertos antígenos como el derivado proteico purificado (PPD). También incluye la evaluación de la respuesta fagocitaria incubando células fagocíticas con *Cándidas* vivas (1).

Desde el principio, el cuadro clínico característico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) mostró que el trastorno era producido por un defecto profundo de la inmunidad de predominio celular (2).

Consecuentemente, desde los primeros casos reportados se observó que los pacientes con SIDA presentaban un perfil inmunológico característico que básicamente consiste en una linfopenia generalizada con una marcada disminución de los linfocitos CD4 o ayudadores, anergia cutánea e hiper-gamaglobulinemia policlonal (2). Estos cambios y los trastornos clínicos observados permitieron un conocimiento parcial de los mecanismos patogénicos antes de la identificación del VIH-1 (-HIV- Human Immunodeficiency Virus) en 1983 (3, 4). Después de su descubrimiento ha sido

posible llevar a cabo investigaciones más precisas y detalladas que han llevado a un mejor entendimiento de la patogenia de la infección.

Se sabe que el virus se une a la molécula CD4 por medio de la proteína gp120 de la envoltura viral. Sin embargo, algunos estudios en células T de ratón con la molécula CD4 humana han inducido a pensar en la necesidad de un segundo componente de la superficie celular para que ocurra la penetración completa del virus a la célula (5). Por otra parte, investigaciones en médula ósea humana han demostrado que células primordiales o troncales precursoras de la línea mielomonocítica, poseedoras del antígeno CD34 son infectadas por el virus VIH-1 a pesar de no tener el receptor CD4 o de poseerlo en cantidades no detectables (6,7).

Una vez infectado el organismo, el virus entra en un período de incubación que puede durar, según estudios realizados en San Francisco y Baltimore, en promedio entre 9.8 y 11 años a partir de la seroconversión, lo que significa que la mitad de los seroconvertidos desarrollan la enfermedad antes de este término y la otra mitad después (8). Dentro de las células el virus puede producir la muerte de ellas por diferentes mecanismos:

Primero, en la infección persistente las partículas pueden, en un momento dado, replicarse y durante su salida, por gemación, las proteínas de la envoltura del virus que se expresan en la membrana celular por donde el virión sale pueden unirse a las moléculas CD4 de la membrana circundante dejando agujeros por donde entra agua, hincha la célula y causa su muerte. Para este mecanismo de lisis se requiere una abundante replicación vírica y una elevada concentración de receptores CD4 (9).

Segundo, mediante la formación de "sincitios celulares" que se producen cuando una célula que muestra la proteína gp120 en su superficie se une a otras células que presentan en su membrana la molécula CD4 aunque no se encuentren infectadas. El sincitio resultante no puede funcionar y muere.

Un tercer proceso involucra el propio sistema inmune, el cual reconoce las proteínas virales en la superficie de células infectadas y las destruye a

través de la producción de anticuerpos, la activación del complemento y por medio de células T citotóxicas y células asesinas (9,10).

Por otro lado, las células B de los pacientes infectados, aunque presentes en cantidades normales, han mostrado una elevación espontánea de la producción de inmunoglobulinas. Ocurre aumento policlonal de los niveles de IgA e IgG (IgM en niños). Otros estudios han demostrado que el nivel elevado de IgG total es causado predominantemente por las subclases IgG1 e IgG3 (2).

Algunos autores sostienen que durante la infección la IgE se eleva a medida que avanza la enfermedad y que parece constituir un buen indicador del deterioro inmunológico (11).

Teniendo en cuenta esto, el Centro para el Control de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ha clasificado el desarrollo natural de la infección por VIH-1 en cuatro etapas o estadios clínicos: la primera de infección aguda, la segunda corresponde al portador asintomático, tercera la linfadenopatía generalizada persistente y por último la etapa de SIDA propiamente dicha (12).

En este estudio se pretendió observar comparativamente el perfil inmunológico entre pacientes infectados por VIH-1 en sus diferentes estadios clínicos y el de sujetos controles, con el fin de obtener un mejor conocimiento sobre el proceso inmunológico de la enfermedad y obtener datos que sirvan como pronóstico de ésta en nuestro medio. Además se pretendió evaluar de cierta manera la respuesta inmune celular, mediante la prueba dérmica de la tuberculina en los pacientes infectados. Por último, se investigó la incidencia de infección por *Toxoplasma gondii* y *Treponema pallidum* en los pacientes portadores de VIH-1.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: La población del estudio comprendió tres grupos de individuos, el primero compuesto por 100 pacientes que consultaron o fueron remitidos a nuestro hospital entre agosto de 1987 y febrero de 1989, por presentar infecciones oportunistas, sarcoma de Kaposi, linfadenopatía inexplicada o candidiasis para confirmar su seropositividad; así como homosexuales o hemofílicos asin-

tomáticos que querían saber si estaban infectados por el VIH. Los pacientes fueron clasificados según la CDC como portadores asintomáticos (PA), individuos con linfadenopatía generalizada persistente (LGP) y con síndrome florido de SIDA (12). La determinación de los casos se realizó también siguiendo las normas del CDC (13, 14).

El segundo grupo estuvo compuesto por 20 personas a quienes se les realizó un estudio del perfil inmunológico y voluntariamente quisieron participar, realizándose también serología para anticuerpos contra VIH-1 cuyos resultados fueron negativos.

El tercer grupo se compuso de los pacientes fallecidos dentro del estudio. Se analizaron los datos en conjunto y se aislaron datos de los pacientes fallecidos durante los dos meses siguientes al estudio de su perfil inmunológico. Este grupo se analizó independientemente.

Serología VIH: Todos los sueros de los pacientes fueron analizados mediante la prueba de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) para detectar la presencia de anticuerpos contra el VIH-1 (Abbott recombinant VIH-1 El A), siendo la mayoría de ellos reconfirmados con la prueba de Western-blot.

Estudio inmunoserológico: Una vez confirmada la seropositividad de los individuos, se tomaron muestras de sangre que fueron heparinizadas y procesadas de la siguiente manera: para la separación de los leucocitos mononucleares se centrifugó durante quince minutos sobre una suspensión de Fycoll-Hypaque a 1.500 rpm, obteniéndose una capa de células blancas en interfase con el plasma y los eritrocitos. Se tomó la capa de leucocitos y se diluyó con PBS para lavar las células.

Del centrifugado se obtuvo un botón de mononucleares que se repartió en cuatro tubos, en donde se determinaron el porcentaje de linfocitos T, linfocitos B, linfocitos CD4 y CD8, respectivamente.

Al primer tubo se le agregaron 0.2 cc de glóbulos rojos de carnero al 0.5% y luego de centrifugar por tres minutos y de llevar a 4°C durante cuatro horas, se determinó el porcentaje de linfocitos T en un montaje de azul de Tripan, observando al

microscopio de luz la formación de rosetas. Al segundo tubo se agregaron 40 microlitros de anti-suero alfa-IgM-FITC (Behring Institute), dejándolo por una hora a 4°C. Posteriormente fueron lavados y leídos en microscopio de fluorescencia para obtener el porcentaje de linfocitos B.

Y, por último, los tubos tercero y cuarto fueron procesados con 40 microlitros de antisuero anti-CD4 y anti-CD8 respectivamente (AMAC, USA), dejándolos durante 30 minutos a 4°C para ser posteriormente lavados; después a cada tubo se le agregaron 40 microlitros de suero de cabra anti-inmunoglobulina de ratón-FITC, dejándolos por 30 minutos a 4°C. Una vez lavados fueron analizados con microscopio de fluorescencia, obteniéndose así los porcentajes de linfocitos CD4 y CD8.

La determinación de inmunoglobulinas A, G y M se realizó por el método de inmunodifusión radial (Nor-Partigen, Behring) durante 48 horas.

La IgE se determinó por el método de ELISA de laboratorios Astra, aunque no en todos los pacientes, ya que por lo general no fue suficiente la cantidad de suero obtenida.

Prueba de FTA-Abs. Los sueros de 87 pacientes fueron incubados con antígeno fijado y absorbido de *Treponema pallidum* (Behring). En cada pozo se colocó una dilución del sùero y posteriormente fueron lavados con PBS, se secaron y se incubaron a 37°C con anti-IgG humana conjugada con fluoresceína-IgG humana (Behring, Hoechst). Posteriormente leídos en microscopio de fluorescencia e informados como positivos o negativos.

Títulos antitoxoplasma. Se mezclaron sueros con PBS a diluciones de 1/64 inicialmente, posteriormente se colocaron en presencia de antígeno de *Toxoplasma gondii* previamente fijada en láminas de vidrio de doce pozos y se llevaron por 30 minutos a 37°C, luego se lavaron dos veces y se les agregó el conjugado anti IgG humana con fluoresceína por 30 minutos de 37°C. Finalmente fueron leídos en microscopio de fluorescencia, detectándose la lectura en la última dilución positiva.

Prueba de tuberculina. A 68 pacientes de los VIH-1 positivos se les inyectó 0.1 cc de tuberculina (PPD) del Instituto Nacional de Salud (INS)

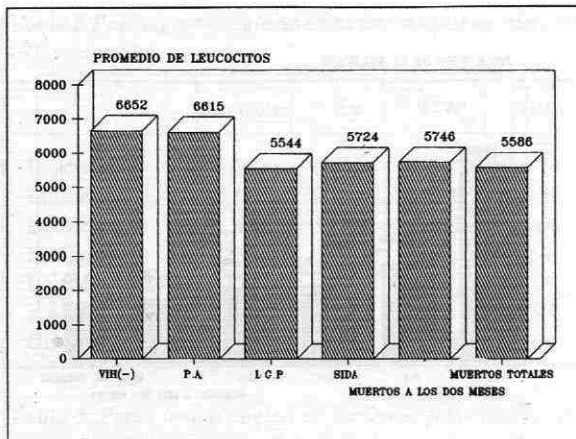


Figura 1. Recuento de leucocitos en los grupos estudiados.

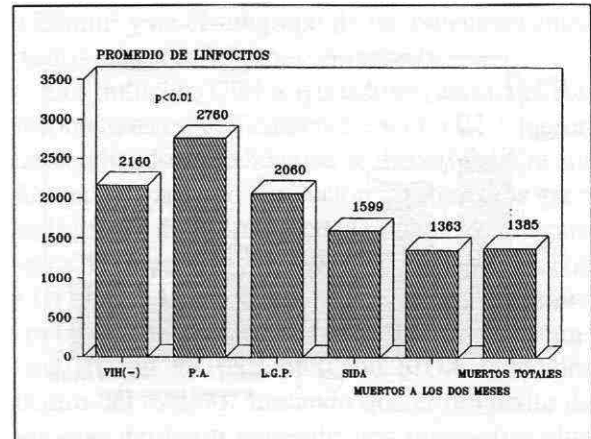


Figura 2. Recuento de linfocitos en los diferentes grupos estudiados.

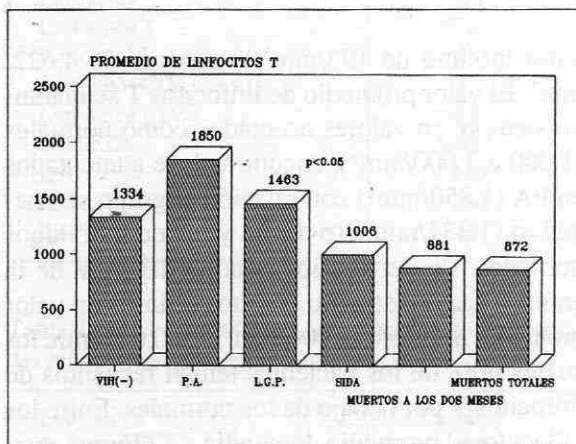


Figura 3. Comparación de los valores de linfocitos T en los grupos estudiados.

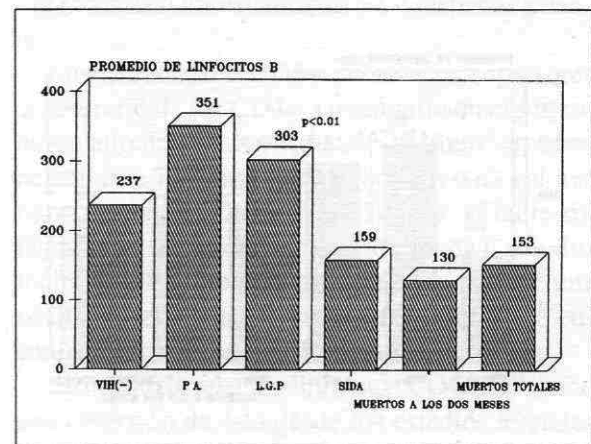


Figura 4. Comparación de los valores de linfocitos B en los grupos estudiados.

por vía intradérmica, leyéndose a las 48 horas. Se consideró la prueba positiva cuando la reacción dérmica pápulo eritematosa mostraba un diámetro mayor de 10 mm; dudosa entre 5 y 10 mm y negativa con una respuesta menor de 5 mm.

Los datos fueron posteriormente procesados estadísticamente y los resultados analizados mediante la prueba T de Student tomando como significativos los valores menores de 0.05 y 0.01.

RESULTADOS

Datos demográficos. El grupo de seropositivos en estudio estuvo compuesto por individuos entre 15 y 51 años de edad, distribuidos de la si-

guiente manera: 38 PA, 12 con LGD y 50 con síndrome florido del SIDA. El promedio de edad para cada grupo fue de 29, 30 y 33 años, respectivamente. De los cien pacientes, 2 eran mujeres y 98 hombres; 28 fallecieron después de haberles realizado el perfil inmunológico.

El grupo de seronegativos estaba compuesto por 20 personas entre los 20 y 39 años de edad, de los cuales 14 eran hombres y seis mujeres.

Estudios de perfil inmunológico. Se observó un aumento del porcentaje de pacientes que presentaba leucopenia a medida que progresaba la enfermedad, de 26% en el estadio II pasó a 50% y 48% de los individuos en los estadios III y IV res-

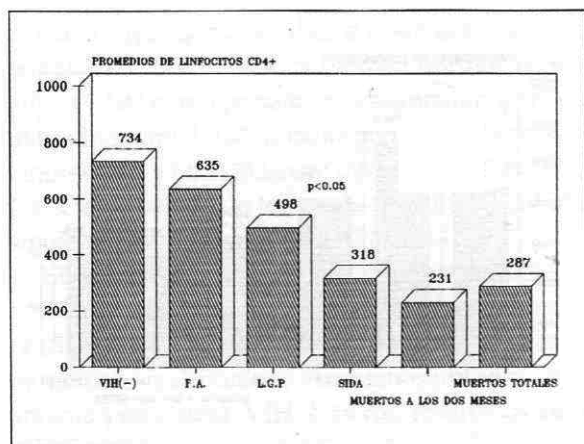


Figura 5. Comparación de los valores de linfocitos CD4+ en los grupos estudiados.

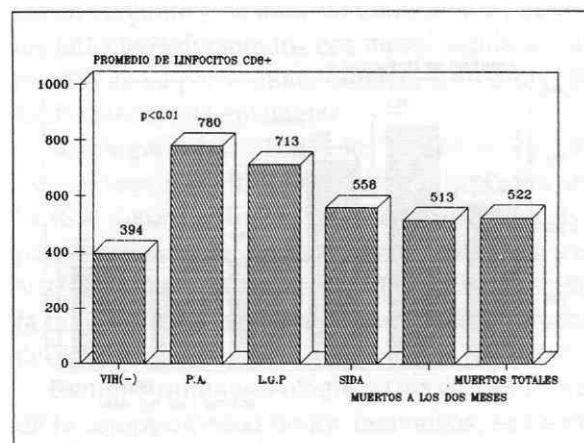


Figura 6. Comparación de los valores de linfocitos CD8+ en los grupos estudiados.

pectivamente. Sin embargo, los promedios de cada grupo se mantuvieron entre los límites normales (5.000 a 10.000/mm³) (Figura 1).

El valor promedio de linfocitos se observó por encima de los límites normales (1.000 a 2.000/mm³), en PA (2.700/mm³) y este valor promedio fue descendiendo paulatinamente a medida que evolucionaba la enfermedad situándose dentro de límites normales en enfermos en estadio IV ($p < 0.05$) presentando este grupo una incidencia de 28% de pacientes con linfopenia (Figura 2). Entre los fallecidos dentro de los dos meses siguientes al estudio se halló un valor promedio dentro de límites normales (1.363/mm³) con un

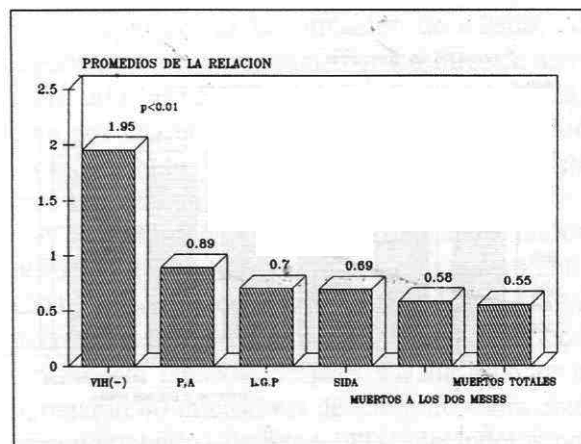


Figura 7. Comparación de valores de la relación CD4/CD8 entre los grupos estudiados.

valor mínimo de 193/mm³ y máximo de 4.622/mm³. El valor promedio de linfocitos T se mantuvo siempre en valores aceptados como normales (1.000 a 2.000/mm³), encontrándose aumentados en PA (1.850/mm³) con relación al grupo seronegativo (1.334/mm³) ($p < 0.01$) y los de individuos normales, similares a los estadios III y IV de la enfermedad, mostrando en estos últimos un valor promedio límite (1.006/mm³) ($p < 0.01$) entre los cuales 60% de los pacientes tenían recuentos de linfocitos T por debajo de los normales. Entre los fallecidos el promedio descendió a 877/mm³, aunque en los muertos durante los dos primeros meses después de hacer el perfil inmunológico, el promedio fue mayor, 881/mm³ (Figura 3).

El recuento diferencial de linfocitos B mostró una ligera elevación del promedio en las etapas II

Tabla 1. Distribución de inmunoglobulinas entre los diferentes grupos estudiados.

	IgA	IgG	IgM
Controles	257	1.584	209
Portadores asintomáticos	548	2.350	309
LGP	428	2.229	309
SIDA	911	2.367	264
Fallecidos	1.110	2.250	240
Fallecidos en los dos primeros meses de estudio	1.195	2.285	264

Tabla 2. Poblaciones celulares entre los estadios de infección HIV y controles.

	Controles	PA	LGP	SIDA
Leucocitos	6.652	6.615	5.544	5.724
Linfocitos	2.160	2.746	2.060	1.599
Linfocitos T	1.334	1.850	1.463	1.006
Linfocitos B	237	351	303	159
Linfocitos CD4+	734	635	498	318
Linfocitos CD8+	394	780	713	558
CD4/CD8	1.9	0.89	0.70	0.69

Tabla 3. Perfil inmunológico de pacientes fallecidos en los primeros meses de estudio.

Leucocitos	5.584
Linfocitos	1.385
Linfocitos T	872
Linfocitos B	153
Linfocitos CD4+	287
Linfocitos CD8+	522
CD4/CD8	0.55
IgA	1.110
IgG	2.250
IgM	240

Tabla 4. Perfil inmunológico en pacientes fallecidos en los dos primeros meses de estudio.

Leucocitos	5.746
Linfocitos	1.363
Linfocitos T	881
Linfocitos B	130
Linfocitos CD4+	231
Linfocitos CD8+	513
CD4/CD8	0.58
IgA	1.195
IgG	2.285
IgM	264

y III de la enfermedad 351/mm³ y 303/mm³ respectivamente (p<0.05) para valores normales entre 50/mm³ y 300/mm³ y para un promedio del grupo normal de estudio de 237/mm³. Este promedio descendió en la etapa IV a casi la mitad de los valores encontrados en las primeras etapas de la enfermedad; 159/mm³ (p<0.01); 40% de los enfermos tenían valores por debajo de 100/mm³. En los individuos muertos, el valor promedio fue de

153/mm³ y en el subgrupo de los fallecidos antes de dos meses de 130/mm³ (Figura 4).

Los linfocitos CD4 o ayudadores, los cuales son reconocidos específicamente por el VIH-1 fueron descendiendo a medida que se desarrollaba la enfermedad, pasando (en valores promedios para cada grupo) de 734/mm³ en individuos seronegativos a 635/mm³ en PA a 498/mm³ en pacientes con LGP hasta llegar a un promedio de 318/mm³ (p<0.01) en pacientes con SIDA y 287/mm³ (p<0.01) en los pacientes con SIDA fallecidos dentro del estudio, anotando que el promedio de los que murieron antes de dos meses fue algo menor, 231/mm³ (Figura 5). Con una incidencia de 36% y 70% de enfermos con valores inferiores a 400/mm³ en los estadios III y IV respectivamente.

Los linfocitos T CD8+ citotóxicos/supresores al contrario de los CD4+ aumentaron en el segundo estadio de la enfermedad de 394/mm³ en seronegativos a 780/mm³ (p<0.01) en PA para valores normales entre 200/mm³ y 750/mm³ (Figura 6). Durante el desarrollo de la enfermedad, los linfocitos CD8 fueron disminuyendo hasta que una cuarta parte de los pacientes en estadio IV se encontraban por debajo de los valores normales.

En cuanto la relación linfocitos CD4/CD8, hubo una inversión de ésta desde los estadios iniciales de la enfermedad (Figura 7), haciéndose más notoria con su progresión, 63% en pacientes en etapa II (p<0.01), 63% en pacientes en etapa III y 72% en los individuos en etapa IV (p<0.05) y se observó un incremento hasta 80% (p<0.01) en los pacientes fallecidos después del estudio.

Los promedios de los valores de inmunoglobulina, en general, aumentaron en el curso de la enfermedad (Tabla 1). La inmunoglobulina A se elevó desde el comienzo de la infección 71% de los enfermos en estadio II tenían promedio de 548 mg% (p<0.05) y valores por encima de los normales (90 a 310 mg%) se observaron en 68% del estadio III hasta alcanzar una incidencia de 91% entre los pacientes en estadio IV, con un promedio de 911 mg% (p<0.05) y de 1.110/mg% y 1.195/mg en el grupo total de fallecidos y el subgrupo anteriormente nombrado. Los valores de IgG mos-

traron un comportamiento similar a los de IgA, presentándose en 71 % de los PA, valores por encima de los normales (710 a 1.520 mg%) (un promedio de 2.350 mg% en estos pacientes) y 90% entre individuos en estadio IV (promedio de 2.367 mg%), mientras que el promedio en los muertos fue de 2.250 mg%. Sin embargo, los valores de IgM encontrados mostraron un comportamiento diferente a las otras gamaglobulinas, mientras los valores promedio muestran un ligero aumento sobre los valores normales (40 a 250 mg%) en los estadios II (309 mg%) y IV (264 mg%); en el estadio III (214 mg%), dicho valor se encuentra entre los límites de normalidad, aunque no se observó una incidencia superior a 46%. La IgE se elevó de manera importante en los pacientes con LGP (estadio III) con un promedio de 346 UI/ml, en los pacientes con SIDA con un promedio de 308 UI/ml, con un valor mayor en los pacientes en estadio III. La IgE mostró variación a medida que se observaron los diferentes estadios de la infección, a pesar de que no se realizó en todos los seropositivos se notó aumento importante de sus niveles en los estadios III y IV, en promedio de 346 UI/ml y 308 UI/ml respectivamente, siendo mayor estos valores en el grupo total de muertos, 475 UI/ml y en el subgrupo de los fallecidos dentro de los dos primeros meses, 605 UI/ml con un nivel mínimo de 22 UI/ml y un valor máximo de 3.916 UI/ml (1-1).

Anticuerpos para toxoplasmosis. Los pacientes evaluados como portadores de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* fueron 82, de los cuales 20 fueron positivos con una dilución igual o mayor de 1/512 para obtener una positividad de 24.4%.

FTA-Abs. Las personas valoradas con la prueba de FTA-Abs fueron ochenta y siete, de las cuales 31 pruebas fueron positivas (35.6%).

Tuberculina. La prueba de tuberculina (PPD) fue realizada en 68 personas. Dos pacientes en estadio IV (SIDA) tuvieron una reacción dérmica entre 5 y 10 mm de diámetro y dos PA presentaron una reacción positiva, mayor de 10 mm de diámetro, de lo cual podemos deducir que tan sólo 2.94% fueron positivos.

DISCUSION

Observamos que la leucopenia, como diferentes autores lo han mencionado, no se presenta de una forma constante; por el contrario, nuestros pacientes mostraron valores promedio de leucocitos dentro de los límites normales (Tabla 2), si bien como lo habíamos anotado antes se presentó un mayor número de pacientes leucopénicos con el progreso de la enfermedad.

Tal como lo habíamos previsto, encontramos un patrón específico entre los linfocitos T4 o ayudadores/inductores desde los estadios tempranos de la enfermedad; este grupo de células fue descendiendo paulatinamente a medida que progresaba el síndrome de inmunodeficiencia hasta alcanzar valores promedio por debajo de lo normal en pacientes que mostraban el síndrome florido de SIDA (estadio IV), con un gran porcentaje de pacientes con valores menores de 450/mm³, alcanzando las cifras más bajas en los pacientes fallecidos durante los dos primeros meses del estudio. Así se demuestra que la severidad del proceso se correlaciona bastante bien con la población de linfocitos CD4+ por tanto, cuanto mayor sea su depleción, existen más probabilidades de desarrollar completamente la enfermedad (15,16).

Asimismo comprobamos un aumento en la población de linfocitos T8 o supresores, tal como lo encontraron Weimer, Detels, Visscher y Spira (17-19). En nuestro estudio, el incremento en estas células fue significativo en el estadio II o de PA ($p < 0.01$); el elevado número de linfocitos CD8+ puede significar un estado activo de defensa específica *in vitro* contra el VIH-1, explicado por la observación de Walker, Moody y Levy en un experimento de células mononucleares de sangre periférica de un portador asintomático donde el virus no fue fácilmente cultivable hasta que la población de células CD8+ fue retirada (20, 21). Sin embargo, es importante anotar un aumento significativo de estos linfocitos en homosexuales seronegativos, tal como lo demostró Vuiller *et al* (22).

El patrón de la población de linfocitos supresores, en general, se mantuvo en relación con los linfocitos ayudadores, a pesar de que los valores

reales de los primeros bajaron en los estadios posteriores. Observando con atención que en los pacientes con LGP el valor promedio de Linfocitos T8 fue de $713/\text{mm}^3$ (derivación estándar de 340) y en pacientes con SIDA este mismo grupo de células tuvo un promedio de $558/\text{mm}^3$ ($p < 0.05$), este comportamiento no se presentó de una forma regular entre todos los pacientes estudiados. La pérdida de esta población es posiblemente secundaria a la pérdida de citoquinas derivadas de los linfocitos CD4+ asociada con una reactivación del virus y la subsecuente enfermedad (19).

El incremento de linfocitos T supresores CD8+ y la disminución de linfocitos T ayudadores CD4+, desde etapas tempranas de la enfermedad, provocó una inversión de la relación CD4/CD8, pero a pesar de disminuir el valor de ésta y aumentar los pacientes en los cuales se encontraba una relación menor de uno a medida que progresaba la enfermedad, esto no se presentó en forma constante tal como lo observaron Detels, Visscher, Sever, Gravel y Prada (18, 23) debido a la variación de los linfocitos CD8+, siendo mejor para el pronóstico de la enfermedad la depresión de la población de linfocitos T ayudadores.

Al igual que en estudios realizados por AJ Pinching y Lañe, Depper y Greene (2, 24) encontramos un incremento policlonal de gamaglobulinas en especial de IgA e IgG, acompañado de un ligero pero significativo ($p < 0.05$) incremento de linfocitos B como resultado de una disfunción de la regulación de la respuesta humoral. Además encontramos que este aumento policlonal de inmunoglobulinas ocurría desde la etapa más temprana, manteniéndose de una manera más o menos uniforme en toda la enfermedad, lo que se compaginaría con la tesis de que el sistema inmune es incapaz de responder apropiadamente al estímulo de nuevos antígenos mediante la producción de nuevos anticuerpos.

Se podría establecer que el aumento de las gamaglobulinas sería causado por diferentes noxas, primero infección con el VIH-1 y la consecuente aparición en etapas tempranas de la enfermedad; de antígenos proteicos víricos circulantes, en especial la proteína gp120 causante igualmen-

te por formación de sincitios y acción de anticuerpos, de la destrucción de linfocitos CD4+, resultado de una activación del sistema inmune (25),

Segundo, enfermedades intercurrentes por microorganismos previamente reconocidos, antes de la seropositivización que estimularan permanentemente el sistema inmune en el período de PA.

Encontramos también un aumento progresivo e importante de valores de IgE en el suero de los pacientes infectados a medida que progresaba la enfermedad, causado tal vez por el defecto de los linfocitos T que se hace cada vez mayor para regular adecuadamente la respuesta inmunológica y la producción de inmunoglobulinas o como propone Pinching, la recrudescencia de una enfermedad atópica inactiva previamente existente desde etapas tempranas de la inmunodeficiencia que puede manifestarse como eczema atópico, urticaria, rinitis o asma con hipersensibilidad a alérgenos típicos al parecer causada por pérdida de interferón gama (2) pero que bien puede asociarse a un aumento de los valores de IgE. Por último, podrían contribuir también a su producción infecciones parasitarias tales como amebiasis y giardiasis. Este incremento de IgE se relacionó en nuestro estudio con un peor pronóstico de la enfermedad.

En cuanto a la presencia de anticuerpos contra microorganismos específicos como el *Treponema pallidum*, consideramos que es alta y está de acuerdo con el factor de promiscuidad sexual en estas personas que han adquirido la infección por el VIH-1.

La presencia de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* es un parámetro para tener en cuenta en nuestro medio, pues es algo similar a la población en general, mostrando una proporción alta (24.4% entre los pacientes estudiados) tal como sucedió en el estudio realizado por Schmutzhard, Fuchs, Hengster, *et al* (26). Empero en este tipo de pacientes por su inmunodeficiencia puede provocarse reactivación del parásito y ser causa de complicaciones fatales.

La respuesta de hipersensibilidad retardada a antígenos como PPD es importante para evaluar la funcionalidad de los linfocitos T ayudadores/inductores y prueba ser un parámetro importante

en el pronóstico y en la prueba al tratamiento con AZT. Recomendamos pruebas como ELISA para anticuerpos contra *Mycobacterium tuberculosis* como ayuda diagnóstica en las personas VIH+ sospechosas de padecer afección tuberculosa y en quienes la respuesta celular está claramente disminuida.

En resumen, el seguimiento de los pacientes infectados con VIH debe realizarse periódicamente con exámenes como el perfil inmunológico para poder estar seguros de que el tratamiento y el manejo son adecuados y para poder tener alguna luz acerca del pronóstico.

SUMMARY

One hundred HIV-1 positive patients referred to the immunology laboratory of the Hospital San José of Bogotá, Colombia, were studied in order to establish a comparative immunologic profile among them, as the disease progresses, as well as with a normal control group. The patients were assigned to one of three groups: 1) Asymptomatic carriers, 38 cases; persistent generalized lymphadenopathy, 12 patients; and full-blown AIDS, 50 patients. 2) Twenty HIV-1 negative healthy controls. 3) Twenty eighth deaths occurred during the study. The main findings were as follows: among HIV-1 positive persons leukopenia is not the rule; in early stages there is a significant increase of cytotoxic T-lymphocytes, as well as of IgA. As a result, the CD4/CD8 relation is reversed from the beginning. There is PPD anergy in almost all cases as a result of a functional alteration of helper T-cells. It was also found a high incidence of anti *T. pallidum* antibodies (35.6%) and anti *T. gondii* antibodies (24.4%). The above results support the authors suggestion of performing immunological profile every three months as part of the followup of HIV-1 positive persons.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Secretaría de Salud y al personal médico del Hospital Simón Bolívar de Bogotá por la excelente colaboración prestada.

REFERENCIAS

1. **Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al.** Human immunodeficiency virus type-2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 1987; **316**:1180-1185.
2. **Pinching A.** The immunology of AIDS and HIV infection. *Clinical Immunology and Allergy*. October, 6, 3.
3. **Soto MC, Aguilar R, Shazo D.** Human retroviruses and acquired immunodeficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1988; (81)1.
4. **Gallo RC, Montaigner L.** AIDS in 1988. *Scientific American* 1988; **259**(4):41-48.
5. **Weber J, Weiss A.** HIV infection. The Cellular Picture. *Scientific American* 1988; **259**: 101-109.
6. **Folks TM, Kessler SW, Orestein JM, Justment JJ, Jaffe ES, Fauci AS.** Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of normal human bone marrow. *Science* 1988; **242**:919-922.
7. **Schnittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, Thompson L, Baseler M.** The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989; **245**:305-308.
8. **Bchetti P, Moss AR.** Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature* 1989; **338**: 251-253.
9. **Haseltine WA, Stall FW.** The molecular biology of AIDS virus. *Scientific American* 1988; **259**: 52-62.
10. **Redfield RR, Burke DS.** HIV infection. The Clinical Picture. *Scientific American* 1988; **259**: 90-98.
11. **Gómez A, Rubén D.** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, revisión bibliográfica. Boletín Epidemiológico de Antioquia, Servicio Seccional de Salud 1988; Año XIII, No. 4 (Oct.-Dic.).
12. **Carpenter CCJ, Mayer K.** Advances in AIDS and HIV infection. *Adv Intern Med* 1988; **33**: 45-80.
13. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Leads from the MMWR. *JAMA* 1987; **258**:1143-1154.
14. **Pinching AJ.** The spectrum of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Routes of infection, natural history, prevention and treatment. *Clinical Immunology and Allergy* 1986; **6**:467-486.
15. **Andrieu JM, Eme D, Venet At, et al.** Serum HIV antigen and anti-p 24 antibodies in 200 HIV seropositive patients: correlation with CD4 and CD8 lymphocytes subsets. *Clin Exp Immunol* 1988; **73**: 1-5.
16. **Polk BF, Fox R, Brookmayer R, et al.** Predictions of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987; **316**: 61-67.
17. **Weimer R, Schwieghoffer T, Schimpf K, Opelz G.** Helper and suppressor T cell function in HIV infected hemophilia patients. *Blood* 1989; **74**: 298-302.
18. **Detels R, Visscher BR, Fahey J, et al.** Predictors of clinical AIDS in young homosexual men, in high-risk area. *Int J Epidemiol* 1987; **16**(2).
19. **Spira TJ, Kaplan JE, Holman RC, Bozeman LH, Nicholson JK, Fishbein DB.** Deterioration in immunologic status of human immunodeficiency virus (HIV) infected homosexual men with lymphadenopathy: prognostic implications. *J Clin Immunol* 1989; (9)2.
20. **Echeverría G, Deibis L, García CS, et al.** Aspectos inmunopatogénicos de la infección del virus de inmunodeficiencia humana en Venezuela. *Bol Of Sanit Panam* 1988; **105**: 5-6.
21. **Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA.** CD8+ lymphocytes can control H3V infection *in vitro* by suppressing virus replication. *Science* 1986; **234**:1563-1566.
22. **Vuiller F, Blanco BE, Montaigner L, et al.** Selective depletion of low density CD8+, CD16+ lymphocytes during HIV infection. *AIDS Res Human Retroviruses* 1988; **4**: 121-129.
23. **Prada G, de Merino N, Muñoz A, et al.** SIDA y sus síndromes relacionados, experiencia clínico-epidemiológica en un hospital colombiano. *Acta Med Colomb* 1988; **13**:493-503.
24. **Lane HC, Depper JM, Green WC.** Qualitative analysis of immune

- function in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for selective defect in soluble antigen recognition. *N Engl J Med* 1985; **313**:79-84.
25. **Fahey JL, Taylor MGJ, Detels R, et al.** The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type I. *N Engl J Med* 1990; **322**: 166-172.
26. **Schmutzhard E, Fuchs D, Hengster P, et al.** Retroviral Infections (HTV-1, HIV-2 and HTLV-I) in rural Northwest Tanzania: clinical findings, epidemiology and association with infections common in Africa. *Am J Epidemiol* 1989; **130**: 309-318.