

# Infección por VIH-1

## Análisis de 244 casos

Guillermo Prada, Andrés Torres, Fernando García, Adriana Plata, Nhora de Merino

**Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes vistos en la Fundación Santa Fe de Bogotá, con el diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), entre enero 1° de 1984 y marzo 31 de 1992. Se estudió un total de 244 pacientes; de ellos 235 (96.3%) eran hombres, de los cuales 79.6% eran homosexuales, 9.8% bisexuales, 8.9% heterosexuales y 1.7% hemofílicos. El total de las nueve mujeres adquirió la infección por contacto sexual, mientras que dos de los hombres eran drogadictos endovenosos (un homosexual y un heterosexual). La edad promedio de los pacientes era 34 años (7-83 años). Se encontró significativa la estrecha relación entre el conteo de células CD4 y la presencia de varias infecciones (*P. carinii*, *C. albicans* y *T. gondii*). De otra parte, el sarcoma de Kaposi, que era el tumor maligno más común, y la dermatitis seborréica presentaron un recuento de células CD4 superior a 500. Se discuten estos y otros hallazgos.**

### INTRODUCCION

Desde que se descubrió el SIDA en 1981, la enfermedad ha continuado su devastadora progresión. Si bien en el país no existen estadísticas válidas, hasta el 31 de diciembre de 1991 se habían informado al Ministerio de Salud 2600 casos de

los cuales 45% habían fallecido. Las tasas de seroprevalencia en los grupos de riesgo han oscilado entre 5.6% y 22% en dos estudios independientes hechos por el Instituto Nacional de Salud (1, 2) y entre 12% y 20% en otros dos informes realizados en un hospital de la capital (3).

Si estas tasas fueran extrapolables al resto del país podría estimarse que en la actualidad existen entre 75.000 y 150.000 individuos infectados. En prostitutas de Villavicencio la prevalencia 1987-1990 ha sido de 0.08% y en prisioneros de la misma ciudad de 0.2% (1). En donantes voluntarios del Banco Nacional de Sangre el porcentaje de positivos ha sido de 0.08% (32/39690) y en un hospital de Bogotá de 0.03% (2/5590) (N. de Merino. Comunicación personal).

Se ha especulado en diferentes medios sobre la extensión de la enfermedad a la población heterosexual en el país. No existen, sin embargo, estudios que documenten este hecho.

Este informe presenta los resultados del análisis prospectivo iniciado en 1984 con el fin de determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados y enfermos con VIH-1 en nuestro hospital.

### MATERIAL Y METODOS

Mediante protocolo pre-establecido, se analizaron prospectivamente todos los individuos hospitalizados y de la consulta externa de nuestro hospital que tuvieron una serología positiva para VIH-1. El período de estudio comprendió entre el 1° de enero de 1984 y el 31 de marzo de 1992. La definición del caso y la clasificación clínica se hicieron siguiendo las normas establecidas por el CDC (4-6).

Dr. Guillermo Prada: Jefe Sección de Enfermedades Infecciosas, Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB); Dr. Andrés Torres: Residente I de Medicina Interna, Escuela Colombiana de Medicina, FSFB; Dr. Carlos Fernando García: Departamento de Patología, FSFB; Dra. Nhora de Merino: Jefe Departamento de Patología, FSFB; Lic. Adriana Plata: Bacterióloga, FSFB.

Solicitud de separatas al Dr. Prada.

A todos los pacientes se les practicó una anamnesis completa que incluía preguntas sobre comportamiento sexual y exposición a otros factores de riesgo tales como transfusiones previas o drogadicción intravenosa, lo mismo que exámenes físicos repetidos. El seguimiento de los pacientes osciló entre un mes y siete años.

### Serología VIH-1

Las muestras de suero se analizaron para detectar la presencia de anticuerpos contra VIH-1 usando un inmunoensayo enzimático con VIH-1 recombinante (EIA, Laboratorios Abbott, Chicago, IL, EU). Las muestras que tenían una densidad óptica mayor que el punto de corte, se analizaron de nuevo por el mismo método. Los individuos encontrados positivos durante la fase de muestreo se sometieron a una prueba confirmatoria para anticuerpos específicos contra las proteínas centrales y de envoltura del VIH-1 (EIA, Laboratorios Abbot). Las muestras reactivas mediante el uso de esta segunda prueba fueron consideradas positivas para exposición al VIH-1 (7-9). Sólo cuando se encontró incongruencia entre alguna de estas pruebas se recurrió al Westernblot como prueba confirmatoria definitiva.

### Estudios inmunoserológicos

En todos los pacientes se identificaron subpoblaciones de linfocitos T mediante inmunofluorescencia directa, usando anticuerpos monoclonales obtenidos comercialmente (Leu 3 para ayudadores/supresores y Leu 2 para supresores/cototóxicos; Laboratorios Becton-Dickinson, Montainvieu, CAL, EU) (10). Asimismo se midieron anticueipos contra CMV, anticuerpos contra antígenos centrales y de superficie de hepatitis B, contra toxoplasma usando técnicas convencionales inmuno-enzimáticas y el VDRL para medir anticuerpos anti-treponema.

### Estudios microbiológicos y anatomopatológicos

Las infecciones oportunistas y los tumores fueron diagnosticados mediante cultivo o biopsia o ambos. Cuando fue pertinente se tomaron las muestras por biopsia transbronquial, lavado bron-

quial, endoscopia de vías digestivas, biopsia de médula ósea, piel o hígado. *Cryptosporidium* se identificó usando una coloración para gérmenes ácido-alcohol-resistentes modificada (11). En tres pacientes se realizó examen post-mortem.

### Análisis estadístico

El análisis de los datos fue de tipo descriptivo; se calcularon las proporciones, promedios y medidas de dispersión y en los casos en que fue necesario probar si existía diferencia significativa entre proporciones o asociaciones entre variables cualitativas, se utilizó la prueba del "chi" cuadrado. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadísticos SPSS (Statistical Package for Social-Science) (12).

No se pudo seguir prospectivamente a todos los pacientes a lo largo de toda su enfermedad, por lo que los hallazgos no reflejan necesariamente la incidencia de las complicaciones del conjunto de pacientes a través de un período de tiempo dado. En muchas ocasiones y debido al estado terminal del paciente no se usaron todos los recursos con el fin de determinar cada una de las complicaciones posibles que existían en ese momento.

## RESULTADOS

Se estudiaron 244 pacientes. De ellos 235 (96.3%) eran hombres y nueve (3.7%) mujeres. Entre los hombres 79.6% eran homosexuales, 9.8% bisexuales, 8.9% heterosexuales y 1.7% hemofílicos. Todas las mujeres adquirieron la infección por vía sexual, y de los hombres dos habían sido drogadictos intravenosos (uno heterosexual y el otro homosexual) (Tabla 1). La edad promedio

**Tabla 1.** Datos demográficos de 235 hombres infectados con VIH-1.

	No.	(%)
Homosexuales	187	79.6
Bisexuales	23	9.8
Heterosexuales	21	8.9
Hemofílicos (niños)	4	1.7

**Tabla 2.** Estado clínico en el momento de la primera entrevista (Clasificación del CDC) (n=244).

	No.	(%)
I	3	1.2
II	82	33.6
III	61	25.0
IV	98	40.2

fue de 34 años con un rango entre 7 y 83 años y las defunciones verificadas fueron 68 (28%).

Cuando se analizó el estado clínico de los pacientes en el momento de la primera entrevista, se encontró que 1% se encontraban en estado I, 34% en estado II, 25% en estado III y 40% en estado IV (Tabla 2).

Como estudios indicadores de promiscuidad sexual se le practicaron a la mayoría de los pacientes un VDRL y uno o más marcadores de hepatitis B. Asimismo como indicadores de infección previa se solicitaron títulos IgG/IgM para toxoplasma y CMV. Los hallazgos fueron los siguientes: 39/129 (30%) tenían un VDRL reactivo, 60/131 (46%) fueron positivos para hepatitis B, 37/85 (43%) para toxoplasma y 36/102 (35%) para CMV (Tabla 3).

La Tabla 4 muestra la relación entre el recuento total de células CD4 y la aparición de infecciones oportunistas o tumores. Se presentaron 91% de las neumonías por *P. carinii*, 100% de las criptosporidiasis y de las candidosis esofágicas, y

**Tabla 3.** Estudios serológicos.

	No. de positivos / No. de investigados	(%)
VDRL	39/129	30.2
Hepatitis B	60/131	45.8
Toxoplasma	37/85	43.5
CMV	36/102	35.3

83% de las toxoplasmosis cerebrales cuando el recuento total ( $p < 0.001$ ). Es llamativo, sin embargo, que 27% de los sarcomas de Kaposi aparecieron con células CD4 mayores de 500 y que 42% de las dermatitis seborreicas detectaron con células CD4 por encima de 300.

En las Tablas 5 y 6 se muestran los porcentajes de los 195 episodios de infecciones oportunistas observadas en los 98 pacientes en estado IV. Predominaron la candidosis (oral y esofágica) con 46%, neumonía por *P. carinii* 28%, úlceras anales herpéticas y herpes zoster 14%, infecciones por CMV 10%, criptosporidiasis 10%, tuberculosis y condilomas 9%. En menor proporción se encontraron neumonía bacteriana y toxoplasmosis cerebral 8%, criptococosis, histoplasmosis pulmonar y leucoplasia pelúcida 5%, onicomycosis, salmonelosis 4%, bacteremias, sífilis y molusco contagioso 3%.

Entre los tumores predominó el sarcoma de Kaposi (18%), seguido de los linfomas y del seminoma (2% c/u) (Tabla 7).

**Tabla 4.** Relación entre el recuento total de células CD4 y la aparición de infecciones oportunistas o tumores.

Diagnóstico	Recuento total de células CD4				Total
	<200	200-299	300-499	>500	
Neumonía por <i>P. carinii</i>	20 (90.9%)*	1 (4.5%)	1 (4.5%)		22
Toxoplasmosis	5 (83.3%)*	1 (16.6%)			6
Sarcoma de Kaposi	6 (40%)	2 (13.3%)	3 (20%)	4 (26.6%)	15
Candidiasis esofágica	17 (100%)*				17
Criptosporidiasis	8 (100%)*				8
Candidiasis oral	15 (57.7%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	3 (11.5%)	26
Dermatitis seborreica	8 (33.3%)	6 (25%)	8 (33.3%)	2 (8.3%)	24

\*  $p < 0.001$

**Tabla 5.** Infecciones oportunistas en 98 pacientes con SIDA (Estado IV de la clasificación del CDC).

Entidad	No.	(%)
Candidiasis	45	45.9
Oral	28	28.5
Esofágica	17	17.3
Neumonía por <i>P. carinii</i>	28	28.5
Ulceras herpéticas anales	14	14.2
Herpes Zoster	14	14.2
CMV	10	10.2
Diseminado	3	3.0
Enteritis	3	3.0
Retinitis	4	4.0
Criptosporidiasis	10	10.2
TBC	9	9.1
Pulmonar	5	5.1
Ganglionar	4	4.0
Condilomas acuminados	9	9.1
Anales	8	8.1
Vaginales	1	1.0
Neumonía bacteriana	8	8.1
Toxoplasmosis cerebral	8	8.1
Criptococosis	5	5.1
Pulmonar	1	1.0
Meníngea	4	4.0
Histoplasmosis pulmonar	5	5.1

Otras entidades asociadas incluyeron encefalitis por VIH-1 27%, dermatitis seborreica 24%, neuropatía periférica 20%, aftas orales 4%, glomerulonefritis y trombocitopenia 3%, eritema multiforme 2% y tromboembolismo pulmonar 1% (Tabla 8).

#### DISCUSION

Al completarse la primera década de su descripción (13), el cuadro clínico y las complicaciones principales, así como los patrones de transmisión del SIDA se conocen detalladamente y los esfuerzos hechos para prevenir la enfermedad y alterar su curso, han modificado indudablemente su perfil en los últimos años (14).

En EE. UU. los primeros 100.000 casos de SIDA fueron informados al CDC entre junio de 1981 y agosto de 1989 (15), mientras que los segundos 100.000 se completaron entre septiembre

**Tabla 6.** Otras infecciones oportunistas en los 98 pacientes con SIDA (Estado IV de la clasificación del CDC).

Entidad	No.	(%)
Leucoplasia pelúcida	5	5.1
Onicomycosis severa	4	4.0
Salmonelosis	3	4.0
Bacteremias	3	3.0
Sífilis	3	3.0
Neurosífilis	1	1.0
Vascular	2	2.0
Molusco contagioso	3	3.0
Isosporiasis	2	2.0
Esofagitis por herpes	2	2.0
<i>Mycobacterium avium</i> intracelular	1	1.0
Encefalitis por varicela-Zoster	1	1.0
Leucoencefalitis multifocal	1	1.0
Estrongiloidiasis diseminada	1	1.0
Total de episodios: 117.		

de 1989 y noviembre de 1991. Estos hallazgos demuestran claramente el rápido crecimiento de la epidemia en una nación que como EE. UU. destina abundantes recursos para las campañas de prevención (16).

Cuando se comparan los dos grupos de 100.000 pacientes, el número de casos en homosexuales ha disminuido discretamente (61% vs. 55%), mientras que continúa en aumento la transmisión heterosexual: 5% de las primeras 100.000 personas con SIDA lo adquirieron mediante transmi-

**Tabla 7.** Tumores en 98 pacientes con SIDA (Estado IV de la clasificación del CDC).

Entidad	No.	(%)
<b>Sarcoma de Kaposi</b>	<b>18</b>	<b>18.3</b>
Cutáneo	16	16.3
Visceral	2	2.0
<b>Seminoma</b>	<b>2</b>	<b>2.0</b>
<b>Linfomas</b>	<b>2</b>	<b>2.0</b>
Primario -cerebro	1	
Inmunoblástico	1	
<b>CA escamocelular de laringe</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>
<b>Carcinoma laríngeo</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>
<b>Adenocarcinoma de colon</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>

**Tabla 8.** Otras entidades observadas en los 98 pacientes con SIDA (Estado IV de la clasificación del CDC).

Entidad	No.	(%)
Encefalitis por VIH	26	26.5
Dermatitis seborreica	24	24.5
Polineuropatía periférica	20	20.4
Aftas orales	4	4.1
Glomerulonefritis	3	3.0
Trombocitopenia	3	3.0
Eritema multiforme	2	2.0
TEP	1	1.0

sión heterosexual, comparadas con 7% de las segundas 100.000, lo cual representa un incremento de 44%. De todos los casos de SIDA en mujeres, 34% se atribuyó a transmisión heterosexual y las mujeres constituyeron 61% de los casos de transmisión heterosexual (16). Las expectativas del comportamiento de la enfermedad en EE. UU. sugieren que para 1995 las tasas de infección se doblarán en hombres y mujeres heterosexuales no drogadictos (17).

En nuestro estudio encontramos una mayor incidencia de la enfermedad en individuos homosexuales y bisexuales (86%) lo que sugiere una clara concentración de los pacientes infectados en este grupo específico, mientras que los heterosexuales hombres conformaron 8.6% de los casos, lo que demuestra una menor penetración de la epidemia dentro de los heterosexuales en nuestro medio. Hay que aclarar sin embargo, que las encuestas sobre preferencia sexual pueden estar sesgadas por la negativa del paciente a reconocer su preferencia delante del médico o de cualquier otro entrevistador, lo cual eventualmente reduciría las tasas de infección dentro de este segmento de la población; las mujeres constituyeron 3.6% y su número parece haber aumentado en los últimos años; los niños fueron 1.6%. El promedio de edad fue de 34.4 años tal como se ha demostrado en otras series y confirma que existe una mayor concentración de casos en las décadas de mayor actividad sexual (tercera y cuarta).

A pesar de que el 60% de nuestros casos consultaron en estadios I a III no parece ser ésta una

constante en otros centros de atención médica del país en donde la mayoría de los enfermos consultan en etapas avanzadas o terminales de la enfermedad (Martínez G, comunicación personal). Esto revela la pobreza de nuestras campañas de educación en el sentido de concientizar a las personas de alto riesgo para que se sometan a estudios de detección temprana de la infección.

En la actualidad se conocen con bastante claridad los agentes infectantes que afectan al paciente con SIDA. Sin embargo, existen variaciones geográficas en los patrones de comportamiento del síndrome (18,19) que se han buscado aclarar con el seguimiento longitudinal de los casos en cada país en particular.

Cuando el CDC revisó los primeros 16.500 pacientes con SIDA (20) encontró que 63% de los pacientes habían tenido neumonía por *P. carinii*, 14% esofagitis por candida, 7% infección por CMV y criptococosis, 4% herpes simplex crónico y criptosporidiasis y 3% toxoplasmosis. En nuestra serie predominan las candidosis oral y esofágica (46%) seguida de neumonía por *P. carinii* (28%), herpes zoster y úlceras anales herpéticas (14%) e infección por CMV y criptosporidiasis (10%), TBC y condilomas (9%) neumonías bacterianas y toxoplasmosis cerebral (8%), criptococosis e histoplasmosis (5%). Al comparar estos datos con otras series se observa que nuestros pacientes tienen una tasa significativamente menor de casos de neumonía por *P. carinii*, mientras que la incidencia de tuberculosis, criptosporidiasis, criptococosis y toxoplasmosis es más alta en este estudio (20, 21). La incidencia inicial del sarcoma de Kaposi informada por los americanos en los casos de SIDA son de 36% en el momento del diagnóstico; sin embargo, en estudios recientes ésta ha declinado a 6% (22). Los linfomas No-Hodgkin ocupan el segundo lugar entre los tumores de los pacientes con SIDA y se informan en menos del 1% de los casos en los EE. UU. (23, 24). En esta serie el sarcoma de Kaposi fue el más frecuente (18%) seguido de los linfomas No-Hodgkin y de los seminomas (2%).

En los últimos años se ha trabajado intensamente en la identificación de marcadores sustitutos que

se correlacionen y que posiblemente contribuyan a determinar el pronóstico de la infección por VIH. Esto con el fin de mejorar el conocimiento de la patogénesis y de la historia natural de la enfermedad, lo mismo que para diseñar ensayos terapéuticos. Entre los marcadores estudiados el que con más certeza predice la progresión a SIDA es el recuento de células CD4 (25). Nosotros decidimos correlacionar el número total de células CD4 con la aparición de infecciones oportunistas o tumores, y encontramos que cuando el número total de células CD4 es menor de 200, aparecen más de 90% de las neumonías por *P. carinii* 83% de la toxoplasmosis y 100% de la criptosporidiasis y de las candidosis esofágicas ( $p < 0.001$ ). El sarcoma de Kaposi apareció indistintamente en el curso de la enfermedad, aún cuando las células CD4 en relación con la aparición de enfermedad (26-32). El uso de este marcador es, por tanto, útil como indicador pronóstico, para decidir la iniciación y evaluación posterior de la terapia antiviral y también para iniciar la profilaxis de las infecciones oportunistas.

Este estudio sugiere que el SIDA en nuestro país continúa siendo una enfermedad predominante en homosexuales; sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento importante en el número de casos en heterosexuales. Es desafortunado que un número significativo de pacientes continúen consultando en etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual conduce a una iniciación tardía del tratamiento y a una mayor severidad de las complicaciones. Este hecho en sí mismo refleja la pobreza de las campañas educativas. Las infecciones oportunistas y las complicaciones tumorales semejan en buena parte las observadas en países de Europa y Norteamérica, pero las características ambientales y geográficas del país hacen que la incidencia de algunas de ellas como criptococosis, tuberculosis, toxoplasmosis, criptosporidiasis y salmonelosis sea mayor. En nuestras manos el uso del recuento total de células CD4 como marcador sustituto ha sido fundamental en las decisiones profilácticas y terapéuticas. En estos momentos es incuestionable que la enfermedad avanza de manera desproporcionada en Latinoamérica (33) y

que los patrones de transmisibilidad pueden diferir de los encontrados en otros países. Si bien otras enfermedades infecciosas continúan siendo la preocupación prioritaria en el manejo de la salud pública de nuestros gobiernos, pocas veces las autoridades del ramo se han detenido a pensar en el impacto económico y social de una pandemia que podría tener características similares a las de Africa, en donde la mayoría de los casos pasan inadvertidos (33). Consideramos que un número importante de colombianos están ya infectados, pero carecemos de estadísticas válidas. De ahí que se requieran estudios urgentes de seroprevalencia que midan la magnitud real del problema.

#### SUMMARY

The hospital records of all patients seen at the Fundación Santa Fe de Bogotá Medical Center, between January 1, 1984 and March 31, 1992, with diagnosis of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection were reviewed; a summary of the findings is reported. A total of 244 patients were seen. Among them 235 (96.3%) were males; of these 79.6% were homosexuals, 9.8% bisexuals, 8.9% heterosexuals and 1.7% hemophiliacs. All nine women acquired the infection by sexual contact while two of the males were intravenous drug addicts (one homosexual and one heterosexual). The mean age of the patients was 34 years (7-83 years). Of significance is the close relationship between CD4 cell count and the presence of several infections (*P. carinii*, *C. albicans* and *T. gondii*). On the other hand, Kaposi's sarcoma, which was the commonest malignant tumor, and seborreic dermatitis appeared with CD4 cell counts of greater than 500. These as well as other findings are discussed.

#### REFERENCIAS

1. Boshell J, Restrepo M, González S. Prevalence of HIV infection among selected high risk individuals in a tropical medium size city in Colombia, South America. (abstract). Presented at the VII International Conference on AIDS, Florence (Italy); June 6-21, 1991.
2. Boshell J, Gacharná G, García M, et al. AIDS in Colombia. *PAHO Bull* 1989; 23(1-4): 24-29.
3. De Merino N, Sánchez R, Muñoz A, Prada G, et al. HIV-1 sexual practices, and contact with foreigners in homosexual men in Colombia, South America. *J Of AIDS* 1990; 3(4): 330-334.

4. **CDC.** Gasification system for human T-lymphotropic virus type ID/lymphadenopathy - associated virus infections. *JAMA* 1986; 256(1): 21-25.
5. **CDC.** Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting in United States. *MMWR* 1985; **34**: 373-375.
6. **CDC.** Revision of the CDC surveillance case definition for AIDS. *JAMA* 1987; **258**: 1143-1154.
7. **Resnik HW, Leslie PN, Huisman JG, et al.** Evaluation of six enzyme immunoassays for antibody against HIV. *Lancet* 1986; **2**: 483-486.
8. **Evans RP, Shanson DC, Mortimer PP.** Clinical evaluation of Abbott and Wellcome enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibodies to HIV. *J Clin Path* 1987; **40**: 552-555.
9. **Merino N.** Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Acta Med Col* 1987; **12**: 372-375.
10. **Fahey JL, Prince H, Weaver M, et al.** Quantitative changes in T-helper or T-suppressor/cytotoxic lymphocyte subset that distinguish immune deficiency syndrome from other immune subset disorders. *Am J Med* 1984; **76**: 95-100.
11. **Mavin TR, Jurane KD.** Cryptosporidiosis: clinical, epidemiological and parasitological review. *Rev Inf Dis* 1984; **6**: 313-327.
12. **Breslow NE, Day NE.** Statistical methods in Cancer Research. Vol. 1. New York: Oxford University Press; 1980.
13. **CDC.** Pneumocystis pneumonia. *Los Angeles MMWR* 1981; **30**: 250-252.
14. **Ma P, Armstrong D.** Introduction. In: AIDS and infections of the homosexual men. 2n ed. Boston: Butterworths 1989: XIX-XX.
15. **CDC.** First 100.000 cases of acquired immunodeficiency syndrome. United States. *MMWR* 1989; **38**: 561-563.
16. **CDC.** The second 100.000 cases of acquired immunodeficiency syndrome. United States. *MMWR* 1992; **41**: 28-29.
17. **Brookmeyer R.** Reconstruction and future trends of the AIDS epidemic in the United States. *Science* 1991; **253**: 37-42.
18. **Gold MWM, Armstrong D.** Infectious complications of the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1984; **437**: 383-393.
19. **Piot P, Plermer FA, Malthus R, et al.** AIDS: an international perspective. *Science* 1988; **239**: 573-579.
20. **Devita VT, Broder S, Fauci ASM, Kovacs JA, Chabner BA.** Developmental therapeutics and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Int Med* 1987; **106**: 568-581.
21. **Gold JW, Armstrong D.** Opportunistic infections in patients with AIDS. In: Ma P, Armstrong D, ed. AIDS and Infections of the homosexual men. Boston: Butterworths; 1989: 325-335.
22. **Dejarlais DC, Marmor M, Thomas P, et al.** Kaposi's sarcoma among four different AIDS risk groups. *Lancet* 1988; **1**: 1119.
23. **Joachim HL, Cooper MC, Hellaman GC.** Lymphomas in men at high risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cancer* 1985; **56**: 2831-2842.
24. **Levine AM.** Non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Semin Oncol* 1987; **14**: 34-39.
25. **Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, Hofman B, et al.** The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; **322**(3): 166-172.
26. **Moss AR.** Predicting who will progress to AIDS. 1988; **297**: 1067-1068.
27. **Melbye M, Bigar RJ, Ebbensen P, et al.** Long-term seropositivity for human T-lymphotropic virus type HI in homosexual men without acquired immunodeficiency syndrome. Development of immunologic and clinical abnormalities: a longitudinal study. *An Int Med* 1986; **104**: 496-500.
28. **Goedert JJ, Biggar RJ, Weiss SH, et al.** Three-year incidence of AIDS in five cohorts of HTLV-in infected risk group members. *Science* 1986; **231**: 992-995.
29. **Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, et al.** Predictors of the Acquired Immunodeficiency Syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987; **316**: 61-66.
30. **Detels R, Visscher BR, Fahey JL, et al.** Predictors of clinical AIDS in young homosexual men in a high risk area. *Int J Epidemiol* 1987; **16**: 271-276.
31. **Detels R, English PA, Giorgi JV, et al.** Patterns of CD4 + cell changes after HOV-1 infection indicate the existence of a codeterminant of AIDS. *J of AIDS* 1988; **1**: 390-395.
32. **Muñoz A, Carey V, Saah AJ, et al.** Predictors of decline in CD4 lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; **1**: 396-404.
33. **Prada G.** SIDA: Nuevas perspectivas. *Trib Med* 1990; **81**(5): 253-254.