Características clínico-epidemiológicas de la infección por VIH: Experiencia de la unidad de seguimiento del Hospital Militar Central "Gómez Ulla"

*Carlos Pérez de Oteyza**
*Mª Antonia Menéndez Martínez***
*José Mª Pastor Gómez****
*Ricardo Muro García*****
*Juan Torres León******

RESUMEN

Objetivo: Describir las características epidemiológicas y clínicas de la infección por VIH observadas en la Unidad VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Militar Central "Gómez Ulla". Método: estudio prospectivo (1986-1994) de 106 casos confirmados de infección por VIH: 26 mujeres (24,5%) y 80 hombres (75,5%) con edades comprendidas entre 17 y 65 años. Controles clínicobiológicos trimestrales. Clasificación inicial y final de los pacientes según el sistema CDC-93. Análisis estadístico RSIGMA. Resultados: hemos detectado en 27% contagio heterosexual, 57% toxicomanía y 16% homosexualidad; 37% tenían menos de 200 CD4/uL al ingresar. Durante el seguimiento 44 pacientes cumplieron criterios de SIDA (14% por tuberculosis); 21 fallecieron (20%) y 36 abandonaron (34%).

Conclusiones: la infección VIH es menos frecuente en el ámbito sociofamiliar militar, con inferior incidencia de tuberculosis. Hay mayor proporción de mujeres, transmisión heterosexual y pacientes asintomáticos que en otras series publicadas.

PALABRAS CLAVE: Infección-VIH. Epidemiología. Tuberculosis. Clínica.

SUMMARY

Objetive: To describe the epidemiological and clinical characteristics of HIV infection observed in the HIV Unit of the Infectious Diseases Service of the "Gómez Ulla" Central Military Hospital. Method: Prospective study (1986-1994) of 106 confirmed cases of HIV infection: 26 women (24.5%)and 80 men (75.5%) aged between 17 and 65 years. Quartely clinical-biological checks. Initial and final classification of patients according to the CDC-93 system. RSIGMA statistical analysis. Results: We have detected heterosexual contagion in 27%, drug addiction 57% and homosexuality 16%; 37% had less than 200 CD4/uL when admitted. During the study 44 patients developed AIDS criteria (14% due to tuberculosis); 21 died (20%) and 36 left (34%).

Conclusions: HIV infection is less frequent in the military social and family environment, with a lower incidence of tuberculosis. There is a greater proportion of women, heterosexual transmission and asymptomatic patients than in other series publised.

KEY WORDS: HIV-Infection. Epydemiology. Tuberculosis. Clinical.

** Profesor Titular Departamento de Medicina, U. Complutense.*
*** Médico civil Especialista, Unidad VIH, Prof. Asociada de Medicina U. Complutense.*
**** Cor.San.(Med.), Jefe de Servicio de E. Infecciosas, Prof. Asociado de Medicina U. Complutense.*
***** T.Col.San.(Med.), Jefe de Servicio de Inmunología, Prof. Asociado de Medicina U. Complutense.*
****** Cap.San. (Med.), Alumno Especialidad Medicina Interna.*
Centro: Hospital Militar Central Universitario "Gómez Ulla".

INTRODUCCION

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana VIH puede producir un cuadro clínico muy variado hasta la aparición del SIDA'-. Desde que surgió la epidemia en 1981 se han empleado diversos sistemas de clasificación y ha ido variando la definición de "caso de SIDA"[2] , como hemos comentado en un artículo anterior.[3] La supervivencia de los pacientes con SIDA declarado ha aumentado significativamente gracias a los fármacos antirretrovíricos y a la correcta profilaxis de las infecciones oportunistas[4]. A consecuencia de todo ello, cada vez se da mayor importancia a otras complicaciones no infecciosas de este proceso, como son las neoplasias[5], alteraciones hematológicas[6] y trastornos nutricionales[7].

Este enfoque de la infección por VIH como una enfermedad disemina-

da, en ocasiones con grave afectación multisistémica, junto con las mayores posibilidades diagnósticas y terapéuticas, ha estimulado el desarrollo de grupos de trabajo multidisciplinarios para la investigación clínica sobre la infección por VIH y patología asociada. Todo lo anterior, unido al clima de rechazo social hacia los pacientes VIH, al que no es ajeno en ocasiones el personal sanitario, ha favorecido la creación de unidades asistenciales especializadas en el seguimiento de los afectados.

El objetivo del presente trabajo es describir la infección por VIH, tal como ha sido observada en la "Unidad VIH" del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Militar "Gómez Ulla" hasta 1994.

Se han estudiado de forma prospectiva los primeros 106 casos de pacientes adultos con infección VIH seguidos desde 1986 hasta Agosto de 1994, en la "Unidad VIH", servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital "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.

Se efectuaron controles clínico-biológicos trimestrales. El protocolo de seguimiento incluyó: historia clínica detallada y exploración clínica general en el momento del ingreso. Estudio analítico: hematimetría, bioquímica, orina; serología para virus, lues y toxoplasma; microbiología: micobacterias, hongos y protozoos; estudio inmunológico: poblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas, complemento y Beta-2 microglobulina (B2M); Multitest IMC y/o Mantoux, y Rx de tórax.

Se diseñó una base de datos bioestadística con cuarenta variables, mediante el programa software RSIGMA-1990 (Horus Hardware SA), incluyendo 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. Igualmente se anotaron todas las manifestaciones clínicas habidas durante el seguimiento; así como los distintos tratamientos antirretrovirales y de profilaxis de infecciones oportunistas instaurados. Finalmente, se registró el motivo de la salida del protocolo, y la causa del fallecimiento. Concluido el estudio, se clasificó retrospectivamente a cada paciente en un grupo inicial y otro final, con los datos del ingreso y salida del protocolo, según el sistema CDC de 1993[8].

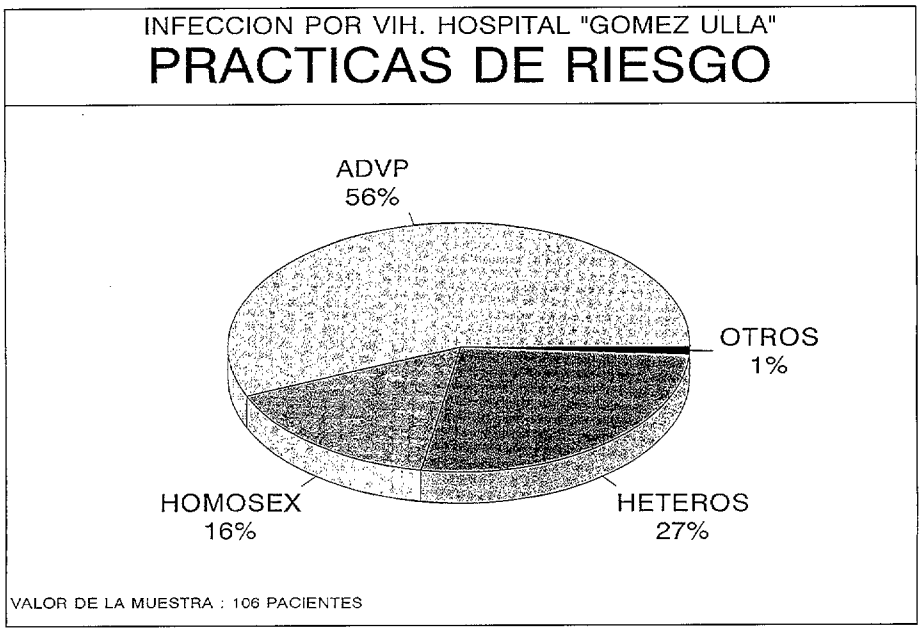

Figura 1

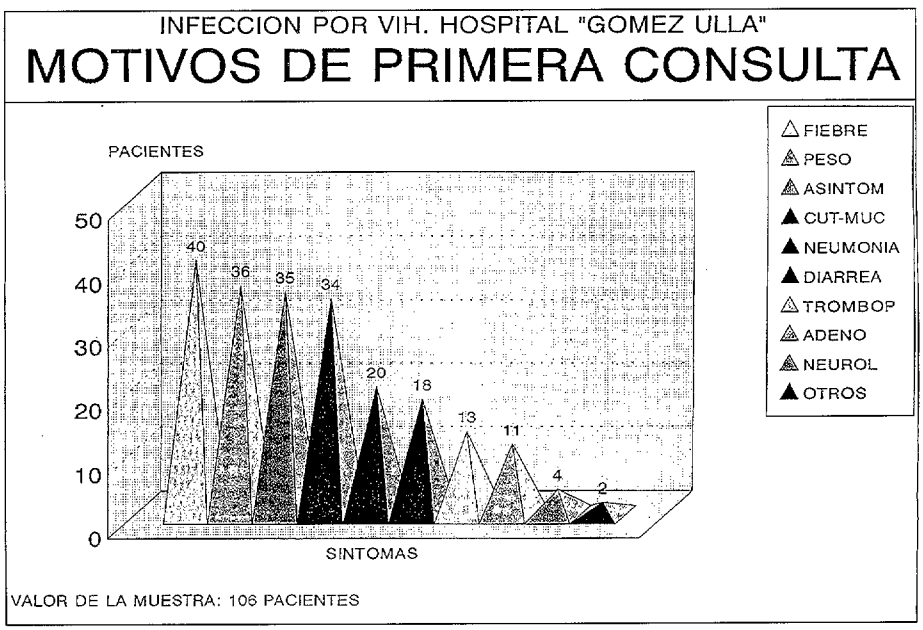

Figura 2

Análisis estadístico: se hizo en un ordenador PC con el paquete bioestadístico RSIGMA, según el manual de referencia y la obra de J.L. CARRASCO[9], obteniendo la estadística básica de cada variable. Se compararon las medias de los pacientes agrupados por prácticas de riesgo, motivos de consulta y estadios evolutivos (CDC-93), mediante "t" de Student y análisis de la varianza (ANOVA), con determinación particularizada de la diferencia entre las medias (NEWMAN-KEULS). Se compararon las diferencias de los porcentajes entre las distintas categorías clínicas e inmunológicas (CDC-93), mediante "chi-2".

RESULTADOS

Epidemiología: de los 106 pacientes estudiados en ocho años, 80 (75.5%) eran varones, con una media de edad de 31.68 años y 26 (24.5%) mujeres con edad media de 30.19 años. Prácticas de riesgo: un 27% de nuestros pacientes se habían contagiado a través de relaciones heterosexuales, el 57% eran adictos a dro-

gas por vía parenteral (ADVP), el 16% homosexuales, y sólo un paciente había recibido hemoderivados postransplante de médula ósea por aplasia medular (Fig. 1). La edad media de los ADVP (27.38), fue significativamente menor ($p < 0.01$) que la de los pacientes homosexuales (37.05) y que la de los infectados por via heterosexual (36.44).

Motivo de la primera consulta: (Fig.2) el principal fue la fiebre, que apareció en 40 casos (38%) sola o combinada con otros síntomas, seguida de la pérdida de peso en 36 (34%), afectación cutáneomucosa en 34 (32%), neumonía en 20 (19%), diarrea en 18 (17%), trombopenias en 13 (12%), adenomegalias en 11 (10%) y manifestaciones neurológicas en 4 (4%). Finalmente, 35 pacientes (33%) se encontraban asintomáticos al ingreso en el protocolo, siendo remitidos por hallazgo casual de seropositividad en un reconocimiento, o por búsqueda intencionada al tener antecedentes de prácticas de riesgo.

Valoración clínica inicial según categorías CDC-93: (Fig. 3). Con este nuevo sistema de clasificación encontramos que 45 pacientes (42%) podían incluirse en la Categoría A (asintomáticos, infección aguda o LGP), 29 pacientes (27%) tenían síntomas relacionados con la infección VIH (Categoría B), y 32 enfermos (30%) cumplían los criterios de SIDA para Europa de 1993 (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 1.

Con respecto a la infección aguda, sólo observamos dos pacientes (1.8%) con manifestaciones clínicas de seroconversión. En un caso 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.

Datos de laboratorio al entrar en el protocolo: en la tabla 2, figura la estadística básica (media ± Desviación Típica) de cada una de las variables cuantitativas en el conjunto de pacientes estudiados. Hemos comparado dichos parámetros en los diversas categorías clínicas evolutivas del sistema CDC-93, mediante análisis de la varianza en bloque (ANOVA) y

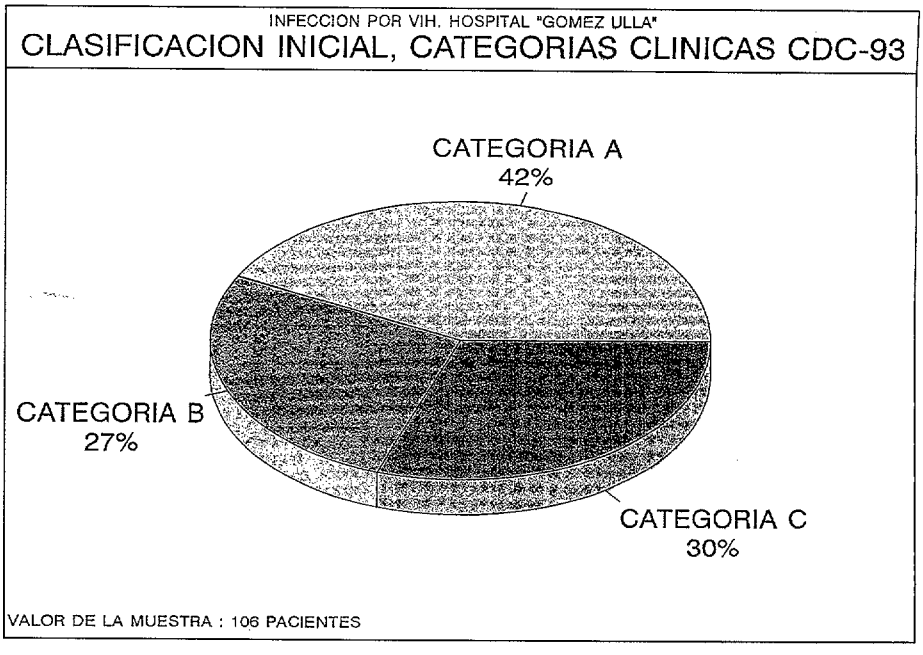

Figura 3

	CATEGORIAS CLINICAS			
CATEGORIAS CELULAS	**(A)** Asintomático Infección aguda LGP	**(B)** Sintomáticos sin cumplir condiciones A o C	**(C)** Enfermedades Indicadores de SIDA	**TOTAL**
(1) > 500/uL	27 (25%)	4 (4%)	3 (3%)	34 (32%)
(2) 200-499/uL	14 (13%)	15 (14%)	4 (4%)	33 (31%)
(3) < 200/uL	4 (4%)	10 (9%)	25 (24%)	39 (37%)
TOTAL	45 (42%)	29 (27%)	32 (30%)	106 (100%)

TABLA 1.: Valoración clínica inicial: distribución de pacientes en categorías según el sistema CDC-93.

	CATEGORIAS CDC-93			
VARIABLES	**ASINTOM-LGP**	**SINTOMAS**	**SIDA**	**ANOVA**
Hemoglob. g/dL	13,97 ± 1,83	13,06 ± 2,38	12,5 ± 2,36	p < 0,05
Leucocitos cel/uL	6.604 ± 2.236	4.995 ± 1.304	4.770 ± 2.087	p < 0,001
Plaquetas 10^3 cel/uL	212,2 ± 69,5	161,2 ± 88,7	205,0 ± 100,0	p < 0,05
VSG mm 1ª h.	18,79 ± 19,73	34,24 ± 35,35	44,37 ± 22,07	p < 0,001
B2M mg/L	2,60 ± 1,11	3.04 ± 1,03	3,67 ± 1,38	p < 0,05
CD4 cel/uL	614,20 ± 358,36	275,55 ± 150,62	163,2 ± 237,85	p < 0,00a
CD8 cel/uL	1024,84 ± 508,94	830,75 ± 323,82	836,21 ± 591,26	N.S.

TABLA 2: Parámetros de laboratorio (media ± D.T.) en las categorías clínicas de la clasificación CDC-93. Comparación por ANOVA.

determinación particularizada de la diferencia entre las medias (NEWMAN-KEULS). Se observan diferencias significativas (p<0,05) entre los grupos con este sistema clasificatorio: descenso de Hb, plaquetas, leucocitos, CD4 y CD8 en estadios clínicos más avanzados de la infección por VIH. Por el contrario, la VSG muestra una muy significativa elevación (p<0,001) conforme avanza la infección. La Beta-2 microglobulina (B2M) también aumenta significativamente (p<0.05) al progresar la enfermedad, siendo superior a 3,0 mg/L en los casos de SIDA.

La reacción de Mantoux se practicó en 91 de los 106 casos estudiados, siendo positiva (>5 mm) en 16 pacientes (17%) y negativa en los 75 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 cél/uL, la diferencia no es significativa, mientras que la significación es muy alta (p<0.001) cuando el punto de corte está en 200 cél/uL. Es decir, que en los pacientes más inmunodeprimidos la positividad del Mantoux es muy baja (3%), y en cambio es alta (22%) cuando la inmunodepresión es menor (por encima de 200 linfocitos CD4/uL).

Las manifestaciones clínicas que han presentado nuestros pacientes durante el periodo de seguimiento son las que se reflejan en la tabla 3. De ellas, las más frecuentes fueron las infecciones oportunistas no definitorias de Sida, de las que se observaron 60 episodios en 47 enfermos, coincidiendo a menudo varias infecciones en un mismo paciente. Es decir, el 44% de nuestros enfermos presentaron alguna de estas infecciones. Así mismo, se detectaron manifestaciones de síndrone constitucional (fiebre, diarrea o adelgazamiento) en 44 (41%) de los 106 pacientes incluidos en el protocolo.

Diagnóstico de SIDA: 44 de nuestros 106 pacientes cumplieron criterios de "caso de SIDA", bien a la entrada en el protocolo o durante el tiempo de seguimiento. El criterio de aparición más frecuente (11/44 casos: 25%) fue la neumonía por P.Carinii, seguido de la tuberculosis (6/44 casos: 14%), caquexia (5/44 casos: 11%), candidiasis esofágica (5/44 casos: 11%) y los tumores (5/44 casos: 11%).

	ENFERMEDADES	Nº	%	TOTAL#
Síndrome constituc.	Casos*	44	100%	42%
	Respuestas**:	98	—	
	Fiebre,	40	91%	38%
	P. peso y/o	33	75%	31%
	Diarrea	25	57%	24%
Manifestac. neurológicas	Casos*	11	100%	10%
	Respuestas**:	11	—	—
	Demencia	9	81%	8%
	Mielopatía	1	9%	1%
	Neuropatía	1	9%	1%
Infecciones definitorias de SIDA	Casos*	40	100%	38%
	Respuestas**:	70	—	—
	P. Carinii	14	35%	13%
	Tuberculosis	14	35%	13%
	Cand.esof:	8	20%	7%
	Mycobact.	2	5%	2%
	Citomegal.	8	20%	7%
	Herpes	11	27%	10%
	Toxoplasm.	6	15%	6%
	Salmonelosis	2	5%	2%
	Criptospor.	2	5%	2%
	Criptococo	2	5%	2%
	Leucoen.M.P.	1	2%	1%
Otras Infec. oportunistas	Casos*	47	100%	44%
	Respuestas**:	60	—	—
	Muguet	42	89%	40%
	H. Zoster	13	28%	12%
	Leucoplasia	5	11%	5%
Tumores	Casos*	7	100%	7%
	Respuestas**	7	—	—
	S. Kaposi	5	71%	5%
	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 (106 casos).

TABLA 3: Manifestaciones clínicas observadas durante la evolución de los 106 pacientes.

Tratamiento efectuado: 85 de nuestros 106 pacientes recibieron terapeútica antirretroviral con Zidovudina (AZT) sóla o en combinación con DDI (14 casos: 16%) o DDC (2 casos: 2%). En el 57% de los pacientes 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 17.05 ± 18.70 D.T. (Rango: 1-96 meses). La duración del seguimiento fue prácticamente el doble en los individuos que estaban asintomáticos a su ingreso con respecto a los que ya presentaban SIDA. No obstante, las diferencias entre los diversos grupos evolutivos no son estadísticamente significativas. Igualmente no son significativas las diferencias en el tiempo de seguimiento de los diversos grupos de riesgo.

Motivo de salida del protocolo: todos los pacientes fueron seguidos en nuestra Unidad hasta que fallecieron (21/106 casos: 20%) o abandonaron (36/106 casos: 34%). 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 pacientes ADVP (41%) que entre los homosexuales (29%) y los heterosexuales (24%), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Del total de 106 enfermos que iniciaron el seguimiento, 49 (46%) permanecen vivos y continuan acudiendo regularmente a la consulta.

Valoración clínica final: de los 106 pacientes que se incluyeron inicialmente en el protocolo, sólo 66 tienen sucesivas determinaciones de poblaciones linfocitarias. Al comparar la medias de linfocitos CD4 inicial (388.13 cel/uL) y final (279.46 cel/uL), se aprecia un descenso estadísticamente significativo ($p<0.05$) a lo largo del seguimiento. Con respecto a los linfocitos CD8, la diferencia observada es menor y no resulta significativa.

Al hacer la valoración clínica final de estos 66 pacientes seguidos durante meses en nuestra unidad VIH, la tercera parte (20 casos) permanecían asintomáticos (Categoría A) al final del estudio. Mientras que 19 pacientes (29%) se incluyen en la categoría clínica "B" y 27 enfermos (41%) en la categoría "C" (procesos definitorios de Sida).

Causa de muerte: de los 21 pacientes fallecidos, 13 casos presentaron graves trastornos de consciencia (62%), acompañados o no de alteraciones cardiopulmonares severas en 9 casos (43%), o importante desnutrición en 6 enfermos (29%). El mayor índice de mortalidad en nuestra serie corresponde a los homosexuales (35%), seguido de los ADVP (17%) y de los heterosexuales (17%), aunque las diferencias entre grupos de riesgo no son significativas.

DISCUSION

En la actualidad, según el Registro Nacional del Sida[10], le corresponde a España la tasa más elevada de casos de Sida por millón de habitantes (662.97), con un 82% de varones y 18% 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 24.5% 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 (55%) es notablemente inferior al de otros hospitales de Madrid (65.4%). Sin embargo, sorprende la alta tasa de transmisión heterosexual (27%), que supera la cuarta parte de nuestros pacientes, cuando en España la frecuencia de transmisión heterosexual es del 6,5% según los datos oficiales ya citados. En el resto de Europa el incremento de dicho grupo sólo ha llegado hasta el 11.6% en los datos acumulados hasta Diciembre de 1993[11].

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 indice de abandonos (41%). En nuestro ámbito la proporción de pacientes homosexuales (16%) detectada es equiparable a la de otras series de nuestro entorno (17.6%).

Pensamos que las diferencias observadas entre nuestros datos y los de otros Centros de nuestra Comunidad, se deben a las características peculiares de la población asistida por el Hospital Militar: nivel socioeconómico de clase media, con escaso Indice 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 estaban asintomáticos al llegar a la Unidad VIH, y el resto consultaron por síntomas generales (34-38%) o neumonía (19%); es de resaltar que la trombocitopenia megacariocítica, interesante proceso claramente relacionado con la infección por VIH[12, 13], motivó un 12% de las consultas iniciales.

La tuberculosis pulmonar, recientemente añadida a la lista de procesos indicadores de SIDA[14], sólo motivó el 14% de dichos diagnósticos en nuestra serie, porcentaje inferior al del resto del país[15]. El Mantoux únicamente fue positivo en 17% 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 (3%), siendo más elevada (22%) 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[16 17].

Con respecto a los datos de laboratorio analizados, hemos comprobado que al progresar la infección se produce un descenso paulatino de hemoglobina, plaquetas y leucocitos, lo que debe tenerse en cuenta al instaurar tratamientos antirretrovirales y profilácticos de infecciones oportunistas, pues muchos de los fármacos empleados son mielodepresores[18]. De forma similar en nuestra serie hemos observado el progresivo y significativo descenso de los linfocitos CD4 y CD8 durante el seguimiento clínico realizado, como ya ha sido comentado al hablar de la historia natural de la infección.

Es preciso resaltar que en nuestra experiencia la VSG se encuentra muy significativamente elevada en los grupos más evolucionados de la infección VIH. 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 el valor predictivo de evolución a SIDA[19]. En este sentido, la determinación seriada de B2M y otros parámetros[20], puede ser útil como marcadores inespecíficos o "predictores" del descenso de linfocitos CD4[21], aceptándose 3,0 mg/L como punto de corte para detectar los casos de mal pronóstico. Aunque en nuestra serie sólo se determinó la B2M sérica en la mitad de los casos estudiados (49%), también hemos apreciado diferencias significativas ($p<0.05$) en los niveles de B2M, entre los pacientes con SIDA (categoría C) y los que están asintomáticos (categoría A).

En cuanto a la valoración clínica, la clasificación de estos pacientes es a menudo difícil en las primeras y sucesivas consultas. Hemos clasificado a nuestros pacientes a la entrada y salida del protocolo con los criterios actuales, y en nuestra experiencia, consideramos que el sistema propuesto por los CDC para 1993 es el que mejor se adapta a la historia natural de la infección por VIH, especialmente en los estadios más avanzados, como recientemente hemos publicado".[22]

CONCLUSIONES

1.- Desde el punto de vista epidemiológico, en nuestra casuística del Hospital Militar "Gómez Ulla", la proporción de mujeres (24.5%) y el porcentaje de transmisión heterosexual (27%) de la infección por VIH es muy superior al reseñado por el Registro Nacional de Sida.

2.- El motivo más frecuente de primera consulta ha sido la fiebre (38%), seguida de la pérdida de peso, alteraciones cutáneomucosas, neumonía y diarrea. La trombopenia megacariocítica motivó un 12% de las consultas iniciales. Un 33% de nuestros pacientes se encontraban asintomáticos, siendo detectados casualmente o por búsqueda intencionada.

3.- Dentro de los parámetros de laboratorio llamamos la atención sobre la significativa elevación de la VSG en los estadios más avanzados de la infección, que junto con el au-

mento de la Beta2 Microglobulina y descenso de CD4 tiene significado pronóstico.

4.- Las infecciones oportunistas fueron el criterio diagnóstico de Sida de aparición más frecuente en nuestros pacientes. La neumonía por Pneumocystis Carinii proporcionó la cuarta parte de los casos de Sida, mientras que la tuberculosis pulmonar sólo motivó el 14% de dichos diagnósticos.

5.- El Mantoux únicamente fue positivo en el 17% de nuestros pacientes VIH. La positividad del Mantoux es todavía más baja (3%), cuando el recuento de CD4 es inferior a 200 cél/uL. Por lo que no se puede ser estrictivo en cuanto a la quimioprofilaxis antituberculosa en estos enfermos.

6.- El porcentaje de abandonos a lo largo del seguimiento fue mayor entre los pacientes ADVP (41%) que entre los homosexuales (29%) y los heterosexuales (24%), lo que dificulta notablemente el control de los pacientes VIH, al ser mayoría los ADVP.

7.- El fallecimiento de nuestros pacientes (20%) se produjo por múltiples procesos simultáneos, presentando casi las dos terceras partes trastornos de la conciencia (62%), acompañados o no de alteraciones cardiopulmonares (43%) y desnutrición importante (29%).

BIBLIOGRAFIA

1.—Volberding PA. "Clinical spectrum of HIV disease". En "AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention". De Vita VT., Hellman S., Rosenberg SA. (3ª edición). Lippincott Co. Philadelphia. 1992: 123-140.

2.—CDC: "Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome". MMWR (Suppl), 1987; 36:1s.

3.—Menéndez Martínez MA, Pérez de Oteyza C, Pastor Gómez JM: Historia natural de la infección por VIH y sistemas de clasificación. M.M. 1994; 50: 44-48.

4.—Boswell SL., Hirsch MS.: "Therapeutic approach to the HIVseropositive patient". En "AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention", De Vita VT., Hellman S., Rosenberg SA. (3ª edición). Lippincott Co. Philadelphia, 1992:417-433.

5.—Abrams DI: Acquired immunodeficiency syndrome and related malignancies: a topical overview. Semin. Oncol. 1991; 18: 41-45.

6.—Doweiko JP: Hematologic aspects of HIV infection. AIDS 1993; 7: 753-757.

7.—Grunfeld C, Feingold KR: Metabolic disturbances and wasting in Acquired Immunodeficiency Syndrome. N.Engl.J.Med. 1992; 327: 329337.

8.—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.

9.—Carrasco JL. "El método estadístico en la investigación médica". 3ª ed., Ed. Ciencia 3. Madrid 1986.

10.—Ministerio de Sanidad y Consumo. Registro Nacional de Sida: "Vigilancia del Sida en España: situación a 30 de Junio de 1994". Informe trimestral nº3, 1994.

11.—Vigilancia epidemiológica del Sida/VIH. Comunidad de Madrid. Informe nº 13. Abril 1994.

12.—Nieuwenhuis HK., Sixma JJ.:"Thrombocytopenia and the Neglected Megakaryocyte" N engl J Med. 1992; 327:1812-13.

13.—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.

14.—Centers for Disease Control. Addendum to the proposed expansion of the AIDS surveillance case definition. 22 de Octubre, 1992.

15.—De March Ayuela P. Tuberculosis y SIDA. Situación en España. Perspectivas. Rev Clin Esp. 1990; 186: 365-368.

16.—Daley CL., Small PM., Schecter 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.

17.—DiPerri G., Vento S., Cruciani M., Micciolo R., Concia E., Bassetti D. Tuberculosis and HIV infection. N. Eng. J. Med. 1991; 325: 1882-1883.

18.—Doweiko JP., Hematologic aspects of HIV infection. AIDS 1993; 7: 753-757.

19.—Schwartländer B., Bek B., Skarabis H., Koch J., Burkowitz J., Koch MA. Improvement of the predictive value of CD4 + lymphocyte count by B2-microglobulin, immunoglobulin A and erythocyte sedimentation rate. AIDS 1993; 7: 813-821.

20.—Lambin P., Lefrere JJ., Doinel C., et al: "Neopterin and B2microglobulin in serum of HIV-seropositive subjets during a two-years follow-up". Clin Chem 1988; 34: 1367-1368.

21.—Sheppard HW. , Lang W. , Ascher MS. , Vittinghof f E. , winkelstein W.: "The caracterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+ T-cell levels". AIDS 1993; 7: 1159-1166.

22.—Menéndez Martínez MA., Pérez de Oteyza C., Pastor Gómez JM. y col. La infección por VIH en el Hospital Militar Central de Madrid. An. Med. Intern. (Madrid) 1994; 11: 328-333.