

SIDA y Enfermedad Renal

El SIDA: Una nueva Enfermedad Infecciosa

Autores:

Dres.: Xavier Latorre

Dolors Mariscal

Josep M. Gatell

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Clínic i Provincial

BARCELONA

Ponente: Josep M^a Gatell y Artigas

En 1981 aparecieron las primeras publicaciones de un nuevo síndrome caracterizado por la presentación de infecciones oportunistas o sarcoma de Kaposi en individuos jóvenes sin causa conocida de inmunodepresión, ni antecedentes de haber recibido terapéutica inmunodepresora, que se asociaba a alteraciones cuantitativas y funcionales de las subpoblaciones linfocitarias. (1-4) Por todo ello fue denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La aparición progresiva de nuevos casos, y los estudios epidemiológicos realizados, permitieron primero intuir y posteriormente confirmar, que nos encontrábamos ante una nueva enfermedad de etiología infecciosa, en la que el síndrome de inmunodeficiencia, severo e irreversible, es tan solo el último eslabón de las manifestaciones que es capaz de producir este nuevo agente infeccioso.

En poco tiempo han sido cuantiosos los conocimientos almacenados sobre esta nueva enfermedad. No obstante, quedan aún enormes lagunas para explorar y definir, así como grandes logros que conseguir especialmente en lo que concierne a su prevención y tratamiento.

ETIOLOGIA

El agente etiológico es un virus RNA, perteneciente a la familia de los retrovirus, denominado LAV («Lymphadenopathy-associated virus») por los investigadores franceses, al ser aislado de un paciente con linfadenopatías generalizadas, (5) y ARV («AIDS Related Virus») (6)

o HTLV III («Human T-lymphotropic virus type III») por los investigadores americanos, por considerarlo estrechamente relacionado con el ya conocido retrovirus HTLV I («Human T-cell leukemia/lymphoma virus»), (7-8) causante en el hombre de la leucemia/linfoma de células T del adulto. (9).

Su genoma está integrado por tres genes principales encargados de codificar las proteínas de la estructura viral (gag), la transcriptasa inversa (pol) y las glicoproteínas de la envoltura del virus (env). Posee además, secuencias cortas de nucleótidos con función básicamente reguladora, dos de ellas situadas en cada extremo del genoma y denominada «long terminal repeats». (10-13).

Los estudios encaminados a dilucidar su morfología y secuencia de nucleótidos muestran que posee una notable homología con la subfamilia Lentivirinae de los retrovirus, (14-15) cuyo principal representante es el virus visna. Al igual que éste, muestra una amplia heterogeneidad en el genoma del virus, principalmente en los loci que codifican la envoltura viral. (16-18).

La aparición de una nueva enfermedad infecciosa, siempre suele acompañarse de una aureola de misterio, que ha sido particularmente intensa y magnificada en el caso del SIDA. Es posible que el HTLV III/LAV se haya diseminado a partir de un reservorio animal localizado en África central, tras haber efectuado algún tipo de cambio o mutación. La hipótesis del origen centroafricano del virus estaría respaldada por: a) el aislamiento de un

retrovirus denominado STLV III en el mono verde africano (**Cercopithecus aethiops**), que es una especie animal muy común en África central y que mantiene un estrecho contacto con el hombre (19); b) la capacidad del STLV III de producir, en algunas especies de primates, un síndrome de inmunodeficiencia que se complica con infecciones oportunistas (20-21); c) el hallazgo de una elevada prevalencia de portadores anticuerpos que reaccionan frente al HIV, cuando se analizaron muestras de suero obtenidas a principios de la década de los setenta en Uganda (22) y a mediados de la década de los ochenta en el Zaire (23); y d) la identificación retrospectiva de casos de SIDA en África a partir de 1976 (24). Si aceptamos la hipótesis del origen africano del virus, habría que admitir que posteriormente diseminó hacia América y Europa a través de contactos directos y, quizás, por otras vías todavía no dilucidadas.

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad se encuentra ampliamente distribuida. Se han descrito casos en América del Norte y del Sur, Europa, Australia y África Central (25-29). Desde la aparición de los primeros casos se ha observado un aumento progresivo en la prevalencia de la enfermedad, duplicándose algunos países el número de casos cada seis meses. (28-29).

En América se han comunicado 27.166 casos hasta junio de 1986 (25) y en Europa 3041. De los 27

países europeos que declaran la enfermedad, el Reino Unido, Alemania Federal y Francia acaparan cerca del 60% del total de casos, aunque la incidencia más elevada por millón de habitantes la presenta Suiza, Dinamarca y Francia. (28) En España el primer paciente con SIDA fue diagnosticado en 1981. (30) Desde entonces hasta junio de 1986, han sido reconocidos por nuestras autoridades sanitarias 177 casos de SIDA (31). La cifra real en España probablemente es bastante superior y a modo de ejemplo podemos decir que sólo en el Hospital Clínic de Barcelona, en diciembre de 1986, se habían ya diagnosticado 40 casos.

El HIV se transmite a través de sangre o derivados hemáticos contaminados (32-24), a través de las relaciones sexuales (25,35-39) y de la madre al hijo via transplacentaria, así como durante el período posnatal (39-41). El virus se ha cultivado en la leche materna (42), aunque actualmente se desconoce su importancia en la transmisión de la infección. A pesar de que el virus se ha aislado también de las lágrimas y saliva (43-44) el riesgo de infección a través de ellos, si es que existe, parece escaso. Estos mecanismos de transmisión permiten comprender por qué han sido unos subgrupos de la población, con unos peculiares estilos de vida, los principalmente afectados. Actualmente se consideran grupos con riesgo de adquirir la infección: los homosexuales o bisexuales, los adictos a drogas por vía parenteral, los hemofílicos, los haitianos, los pacientes transfundidos, las parejas sexuales de personas pertenecientes a alguno de los grupos de riesgo y los hijos de madres que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo (45). Varias publicaciones aparecidas en los últimos meses, sugieren que en determinadas zonas geográficas, las relaciones heterosexuales promiscuas pueden acarrear un riesgo de contagio (25,29,46). La distribución porcentual de casos, según el grupo de riesgo a que pertenecen, varía de forma sustancial de unos países a otros por razones no muy bien conocidas. Así mientras en Europa, considerada globalmente, el 65% de los pacientes con SIDA son homosexuales y un 10% adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), en España el 46% de los casos son

ADVP, un 21% homosexuales y un 18% hemofílicos (31) (tabla 1).

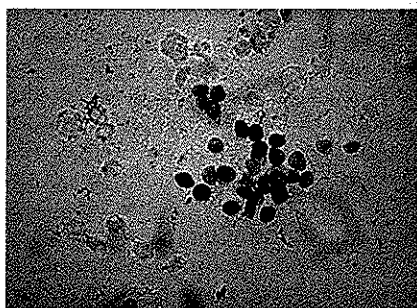
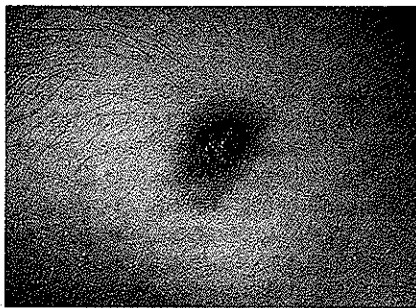
Estudios realizados en diversas regiones de nuestro país, sobre la prevalencia de anticuerpos frente al HIV (Ac anti-HTLV III/LAV) en los principales grupos de riesgo, muestran que el 70-80% de los hemofílicos, 50-70% de los ADVP y 15-30% de los homosexuales analizados, han estado en contacto con el virus (47-51). Al igual que lo observado en otros países, es de esperar un aumento en estos valores porcentuales en el curso de los próximos años. (52) En un estudio realizado en un grupo reducido de prostitutas del área de Barcelona, sin ningún factor de riesgo conocido que favorezca el SIDA, ninguno de los sueros analizados presentaba Ac anti-HIV (51).

El seguimiento de sujetos portadores de Ac anti-HIV durante un período de 2 a 5 años, pone de manifiesto que sólo un 7-14% de ellos desarrollan el SIDA, un 14-30% presentan durante semanas o meses sintomatología inespecífica (fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, diarrea, linfadenopatías) y la mayoría de ellos permanecen asintomáticos (53-54). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el tiempo de incubación de la enfermedad es largo, con casos descritos de más de cinco años (33,55). Debido a su reciente aparición aún no está claramente definido, por lo que, indudablemente es necesario un seguimiento más prolongado para conocer de forma más precisa la historia natural de la infección por el virus HIV, así como los factores que favorecen la expresión del SIDA sólo en algunos pacientes.

INMUNOPATOGENIA

El virus HIV tiene un marcado tropismo por algunos tipos celulares, en especial por la subpoblación de linfocitos T denominados cooperadores-inductores (T4), identificados fenotípicamente por el anticuerpo monoclonal OKT4 o Leu 3a (56-57), así como también por algún tipo celular del sistema nervioso, aún no identificado (58-59). Al parecer, en los linfocitos cooperadores-inductores el antígeno de membrana T4 actúa como receptor del virus (60), ya que el tratamiento previo de las células con el anticuerpo monoclo-

nal dirigido contra el antígeno T4 impide la infección (61). Posteriormente el virus penetra en la célula y en el citoplasma, el RNA viral es transcrito a DNA mediante la intervención del enzima transcriptasa inversa (62). Este DNA formado puede permanecer en el citoplasma, produciendo un efecto citopático sobre la célula, o integrarse en el DNA celular (57,62-63). En algunos individuos infectados, probablemente por la coexistencia de ciertos cofactores, aparecen importantes alteraciones cuantitativas y cualitativas en esta subpoblación linfocitaria. Debido al papel central que los linfocitos T4 ejercen en la inducción y regulación de las otras células efectoras del sistema inmune (linfocitos T8, linfocitos B, monocitos, células con capacidad «natural Killer»), es fácil comprender que su alteración funcional repercute severamente sobre el normal funcionamiento del sistema inmune y como consecuencia comprometa la vida del paciente. Esta disfunción del sistema inmunológico se traduce en numerosas alteraciones, tanto in-vitro como in-vivo, de la inmunidad celular y humoral (10,64-66) (tabla 2). A nivel de la inmunidad celular es característico la existencia de linfopenia, predominantemente por una disminución de los linfocitos T4 que comporta una inversión del cociente linfocitos T cooperadores-inductores y supresores-citotóxicos (OKT4 OKT8) (64). Además de estas alteraciones cuantitativas, se observan alteraciones cualitativas reflejadas en la existencia de anergia cutánea, disminución de la respuesta linfoproliferativa a mitógenos y antígenos, baja producción de linfoquinas, respuesta citotóxica disminuida y un defecto en la capacidad «natural Killer» y en la capacidad citotóxica específica frente a los virus mediada por las células T. (66) Se detectan también anormalidades en la inmunidad humoral, con una inactivación policlonal de los linfocitos B que se traduce en la existencia de hipergammaglobulinemia, presencia de inmunocomplejos circulantes y fenómenos autoinmunes, así como una falta de respuesta adecuada a un nuevo estímulo antigénico. (66-68) El sistema monocito-macrográfico tampoco queda indemne, habiéndose descrito diversas alteraciones. (66)



CLINICA

Las manifestaciones clínicas del SIDA son reflejo de la severa inmunodeficiencia existente y se caracterizan por la presencia de infecciones por gérmenes oportunistas, especialmente *Pneumocystis carinii*, y ciertas neoplasias, la más frecuente de las cuales es el sarcoma de Kaposi. A menudo coexisten múltiples procesos infecciosos o aparecen simultáneamente infecciones y neoplasias, hecho que dificulta enormemente el manejo de estos enfermos.

Sarcoma de Kaposi (SK)

El SK es una neoplasia endotelial de origen multicéntrico, descrita por vez primera por Moriz Kaposi en 1872, más frecuentemente en determinadas zonas geográficas (Africa y este de Europa), y que incide con mayor predominio en algunos grupos étnicos. En su forma clásica aparece en personas de edad, se localiza preferentemente en extremidades inferiores, la afectación visceral es infrecuente y suele seguir un curso lento con buena respuesta tratamiento. Estas manifestaciones clínicas pueden variar en algunas zonas geográficas, así en Africa aparece también en individuos jóvenes, con una mayor tendencia a la afectación ganglionar y visceral. (69-70)

El SK también se ha descrito en pacientes sometidos a trasplante de órganos y que reciban terapéutica inmunosupresora, en ellos las lesiones pueden desaparecer al reducir la dosis de los fármacos inmunosupresores. (71)

En los pacientes con SIDA el SK es la forma de presentación de la enfermedad en el 27% de los casos, ya sea solo, (20%) ya asociado a infecciones oportunistas (6%). (72) En ellos se asemeja más a la forma que aparece en jóvenes africanos y en inmunodeprimidos, con gran tendencia a la afectación visceral. Se caracteriza principalmente por la aparición de nódulos, menos frecuentemente máculas o placas, eritematosos o rojovioláceos, rodeadas a veces de un halo de hiperpigmentación, únicas o múltiples, cuyo tamaño puede oscilar desde pocos milímetros a varios centímetros de diámetro, que, a menudo, adoptan forma elongada u oval y que pueden ser confundidas por hematomas por el inexperto (73-74) (figura 1). Se localizan más a menudo en la parte superior del cuerpo (brazos, cabeza, nuca, mucosa orofaríngea), aunque pueden encontrarse en cualquier localización. (74-75) Coincidiendo con la aparición de las lesiones o bien en las semanas precedentes, el paciente puede presentar sintomatología sistémica con fiebre, astenia y malestar general (73).

La incidencia de SK entre los diferentes grupos de riesgo varía de forma sustancial. Así mientras se presenta en un 36% de los homosexuales y 10% de haitianos, sólo aparece en el 4% de ADVP o parejas sexuales de individuos con riesgo de padecer el SIDA y excepcionalmente en hemofílicos o pacientes transfundidos (menos del 2%) (76-77). Ello probablemente sea debido a la presencia de algún cofactor (o cofactores) necesario para su expresión, en los grupos más

afectados.

La localización extracutánea es sumamente frecuente (72%), afectando sobre todo los ganglios, tracto gastrointestinal y pulmones, incluso en un 5% de las ocasiones sin acompañarse de lesiones cutáneas (65). Las adenopatías del SK son de consistencia firme, no dolorosas y de 0,5 a 4 cm de diámetro, se presentan en el 50-80% de los pacientes y sólo por sus características no puede realizarse el diagnóstico diferencial con otras etiologías (linfoma, citomegalovirus, etc) (65,74-75). Histopatológicamente es típica su localización en el área capsular del ganglio (78). El tubo digestivo es la segunda localización extracutánea más frecuente y no guarda relación su presencia con el grado de extensión cutánea o ganglionar. (79) Mediante endoscopia se detectan lesiones en el 30-40% de los pacientes y en la mitad de ellos tanto en zonas proximales como distales del tracto digestivo. En sus estadios iniciales se visualizan como manchas de color rosa o púrpura a nivel de la submucosa y en estadios más avanzados en forma de nódulos. Dada su localización submucosa profunda, el rendimiento diagnóstico de las biopsias obtenidas mediante endoscopia es bajo. (74-79) Aunque las manifestaciones clínicas son escasas, salvo en ocasiones que pueden ser causa de hemorragia digestiva, diarrea u obstrucción, su existencia se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad. (79) La localización pulmonar aunque infrecuente (10%), (80) merece especial mención porque hay que realizar el diagnóstico diferencial con las infecciones oportunistas. Clínicamente cursa de forma asintomática o bien con fiebre, tos, disnea o hemoptisis. Radiológicamente, a pesar de que no existe un patrón específico, las imágenes que encontramos más a menudo son la presencia de nódulos mal definidos menores de 1 cm de diámetro y un filtrado difuso, en ocasiones acompañado de adenopatías mediastínicas o derrame pleural (80-83). El derrame pleural suele ser un exudado hemático y su presencia, en un paciente diagnosticado de SIDA, sugiere la existencia de SK pleuropulmonar. (80) Además de las localizaciones anteriormente comentadas el SK puede afectar el hígado, bazo,

glándulas suprarrenales, cerebro y testículos. (74,79,84)

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y confirmación histopatológica, con la típica proliferación endotelial, la presencia de células fusiformes, hematíes extravasados y hemosiderina, así como cierta reacción inflamatoria por lo general constituida por linfocitos (73).

Infecciones Oportunistas

Es la forma más común de debutar la enfermedad, siendo en el 79% de los enfermos con SIDA la primera manifestación, bien de forma aislada (73%), bien asociada a SK (6%). (72) Los procesos infecciosos que inciden en estos pacientes son una constelación característica de enfermedades producidas por virus, bacterias, parásitos y hongos (tabla 3), siendo muy frecuente la aparición simultánea de varias de ellas. Su diagnóstico etiológico es complejo debido al gran número de agentes patógenos potenciales. Además, la alteración de la inmunidad celular dificulta la formación de granulomas, (85) mientras que la coexistencia de una alteración funcional de los linfocitos B hace que la respuesta humoral a la infección sea irregular y difícil de interpretar. (86-87) Por todo ello, para lograr un diagnóstico precoz, nos vemos obligados a la utilización de técnicas invasivas y a realizar de forma sistemática cultivos en medios especiales y una amplia batería de tinciones de todas las muestras obtenidas. La irreversibilidad de la alteración inmunológica es la causa de que algunas infecciones tiendan a la cronicidad, (10) o recidiven con frecuencia, lo que obliga en ocasiones a mantener pautas terapéuticas o profilácticas de por vida. (10,85,87-89)

Infecciones Pulmonares

Constituyen la primera manifestación de la enfermedad en cerca del 60% de los pacientes y aparecen en un porcentaje aún mayor en algún momento de su curso evolutivo. El **Pneumocystis carinii** (PC) es el germen más común, siendo el agente etiológico del 80% de los procesos pulmonares, ya sea como único patógeno o bien coexistiendo

con otros microorganismos en el 30% de los casos, predominando sobre todo el **citomegalovirus** (CMV) o **Mycobacterium avium-intracellulare** (MAI). (10,90-91) Las manifestaciones clínicas asociadas a la neumonía por PC, en los enfermos con SIDA, difieren sustancialmente de las observadas en otros huéspedes inmunodeprimidos. Así, a menudo, suele adoptar un curso más solapado con fiebre, tos, disnea o sintomatología respiratoria inespecífica, de 2 a 10 semanas antes de establecerse el diagnóstico. (65,90,92-93) Tampoco es tan importante la repercusión funcional, siendo menos marcada la diferencia del gradiente alveolo-arterial de oxígeno; incluso el 10% de los enfermos no presentan alteraciones gaseométricas. (90) El patrón radiológico más típico es un infiltrado perihilar bilateral, (figura 2) aunque en el 5-10% de los casos la radiología es normal o presenta alteraciones mínimas, (81-82,90) en estos casos, si hay clínica respiratoria, la práctica de otras exploraciones como la medición de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, el gradiente alveolo-arterial de oxígeno o la gammagrafía con Galio, ayuda a seleccionar aquellos pacientes que son tributarios de exploraciones más agresivas. (90)

Además del PC, otros microorganismos aislados como agentes causales de neumonía son: el CMV, MAI, **Mycobacterium tuberculosis**, **Legionella**, hongos y en ocasiones, **Streptococcus pneumoniae** y **Haemophilus influenza** (90-94) (tabla 4). Tanto la clínica como radiología de estos procesos en los enfermos con SIDA, son muy similares entre sí y no permiten realizar con precisión su diagnóstico diferencial, por lo que para establecer su etiología y poder instaurar un tratamiento correcto y precoz, es aconsejable, después de realizar un examen y cultivo de esputo, la práctica de una fibrobroncoscopia, con lavado broncoalveolar, cepillado bronquial y biopsia transbronquial (de gran utilidad en las infecciones mixtas), con lo que se obtiene el diagnóstico en el 90% de los casos (90) (fig. 3).

En cuanto al tratamiento de las infecciones pulmonares, el PC merece mención especial, no sólo por su frecuencia sino también por sus

peculiaridades. Clásicamente los fármacos utilizados en el tratamiento de la neumonía por PC son el Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMZ) o la pentamidina, ambos de eficacia similar, pero la menor toxicidad de el primero ha hecho que fuera el fármaco de elección en los últimos años. Sin embargo, en estos enfermos se aprecia una hipersensibilidad inesperada al TMP-SMZ, apareciendo en el 40-80% erupciones cutáneas, leucopenia y/o trombopenia, que obligan a suspender el tratamiento en el 20% de las ocasiones; (90-95) si tenemos en cuenta además, algunos estudios que demuestran en estos pacientes una menor toxicidad de la pentamidina que el TMP-SMZ, (91-93) quizás sea más aconsejable iniciar el tratamiento con pentamidina y, si no hay respuesta clínica al cabo de 5-10 días, sustituirla entonces por TMP-SMZ. El hallazgo reciente de nuevos fármacos activos frente al PC, como la difluorometilornitina y dapsona-TMP, (96-97) podrían constituir en un futuro terapéuticas alternativas.

Finalmente hay que tener en cuenta que debido a la irreversibilidad de la disfunción inmunológica, la tendencia a la recidiva es alta, por lo que debe realizarse profilaxis indefinida con TMP-SMZ, o pirimetamina-sulfadoxina en los casos de hipersensibilidad TMP-SMZ. (89-92)

Tubo Digestivo

La afectación del tubo digestivo la podemos encontrar ya en el contexto de infecciones sistémicas, ya como localización aislada. En la cavidad bucal la más usual es la estomatitis candida y la estomatitis herpética, con tendencia a la cronicidad. (65) En personas pertenecientes a los grupos de riesgo de padecer la enfermedad, el muguet puede preceder en semanas o meses la aparición de infecciones oportunistas que establecerán el diagnóstico de SIDA. (93)

Estas infecciones de la cavidad bucal pueden extenderse hacia el esófago dando lugar a esofagitis, que clínicamente se manifiestan con disfagia o cursan de forma asintomática y sólo se descubren al practicar una endoscopia. En los casos con disfagia hay que realizar el diagnóstico diferencial con esofagi-

tis por CMV, herpes y SK de localización esofágica. Llama la atención la escasa tendencia de las infecciones por candida a la diseminación y su buena respuesta al tratamiento, aunque manifiestan una elevada incidencia recidiva.

Un síndrome clínico grave, por el estado de malnutrición que puede desencadenar, es la presencia de diarreas. Hemos de tener presente que en los homosexuales, una serie de infecciones intestinales producidas por **Giardia lamblia**, **Entameba histolytica**, **Salmonella**, **Shigella** o **Campylobacter** inciden con mayor frecuencia que en la población general (99) y las debemos descartar en primer lugar. Uno de los microorganismos causales de diarrea en los pacientes con SIDA es un coccidio, hasta hace poco casi desconocido como patógeno humano, denominado **Cryptosporidium**, su diagnóstico se establece al observar en las heces la presencia de formas quísticas características o mediante biopsia intestinal. (100-102) En la actualidad no existe un tratamiento efectivo para el **Cryptosporidium**, aunque se ha descrito mejoría clínica en algunos casos con espiramicina. (103) Las diarreas representan a veces la afectación intestinal de una infección sistémica, como es el caso de infecciones por CMV, herpes, salmonella sp o MAI, (100,104-107) ésta con hallazgos histopatológicos en la biopsia intestinal similares a los observados en la enfermedad de Whipple. (108) A veces, después de realizar un estudio minucioso, no se logra establecer el diagnóstico del síndrome diarreico, en estos casos, hay datos clínicos e histopatológicos que sugieren que el HIV o bien otros virus no identificados, podrían jugar un papel importante en su patogenia. (104,109-110)

Sistema Nervioso

Durante el curso de su enfermedad, aproximadamente el 20% de los pacientes presentan alguna complicación infecciosa del sistema nervioso. (111) El cuadro clínico más frecuente es el de una encefalitis subaguda caracterizado por la aparición de una demencia progresiva, con cambio de carácter y deterioro de las capacidades psicomotoras, cuya etiología más proba-

ble es el mismo HTLV III/LAV, (58-59) aunque también se ha descrito el CMV, herpes y MAI como responsables. (111)

Los agentes más habituales como causa de meningitis son el criptococo y las microbacterias (88-111). Su sintomatología clínica es escasa, siendo el hallazgo más constante la presencia de cefalea; los signos de irritación meníngea son la excepción y pocas e inespecíficas las alteraciones biológicas del líquido cefalorraquídeo (CLR). Sin embargo, tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de la meningitis criptocócica, la determinación en sangre y LCR del antígeno del criptococo y el cultivo del LCR, ambos positivos en casi el 100% de los enfermos, así como el examen de la tinción con tinta china del LCR, que es positiva en el 82% de los casos. (88)

Como primer síntoma o durante su evolución, a veces aparecen cuadros de focalidad neurológica (déficit sensitivo o motor, convulsiones), secundarios a un proceso expansivo endocraneal o una leucoencefalopatía focal progresiva producida por el virus JC. (111) Los procesos expansivos son de causa infecciosa en la mayoría de las ocasiones, siendo el microorganismo más común el **Toxoplasma gondii**, que generalmente da lugar a lesiones múltiples de localización preferente en las estructuras profundas de la sustancia gris y que en la tomografía axial computerizada (TAC) aparece tras la administración de contraste la típica imagen en anillo (111,113). Aunque con menor frecuencia, manifestaciones similares son producidas por: abscesos por candida, aspergillus y nocardia sp, criptococos y tuberculomas. (111-113) También hay que realizar el diagnóstico diferencial con procesos no infecciosos, secundarios a linfoma o metástasis del SK en el SNC. (111-113)

Además de las alteraciones anteriormente escritas, pueden aparecer síntomas y signos de afectación del sistema nervioso periférico o médula espinal, en forma de parestesias y paraparesia, a menudo acompañada de espasticidad o ataxia. (111-114) La lesión medular se ha relacionado con el hallazgo histopatológico de una mielopatía vacuolar, con presencia de vacuolas y ma-

crófagos cargados de lípidos en la sustancia blanca medular. (114) Su etiología, aunque no bien definida, es muy probable que esté en relación con el HIV.

OTRAS NEOPLASIAS

Cerca del 4% de los enfermos con SIDA desarrollan linfomas no Hodgkinianos, generalmente de origen B, de alto grado de malignidad y malignidad intermedia, de tipo difuso e indiferenciado (de células grandes, inmunoblástico, de célula pequeña no hendida, linfoblástico, Burkitt). (65,115-119) El 40% de los pacientes han presentado adenopatías en los meses que preceden al diagnóstico (3 a 48 meses). (115-117) La localización extranodal es muy frecuente, siendo considerada la afectación primaria del SNC criterio diagnóstico de SIDA. (115,119-120)

Entre los grupos de riesgo de padecer el SIDA, también se ha descrito una mayor incidencia de linfoma de Hodgkin. (121-124) Aunque en la actualidad, el linfoma de Hodgkin, no se incluye en los criterios diagnósticos de SIDA, su mayor incidencia en estos grupos y las características clínicas que ellos adopta, probablemente sean consecuencia de la inmunodeficiencia relacionada con el SIDA.

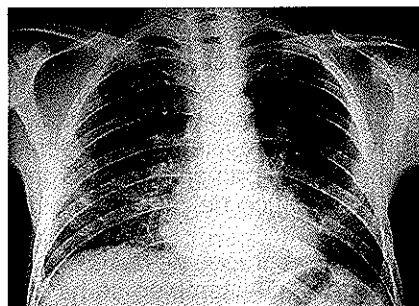
LABORATORIO

Suelen hallarse múltiples alteraciones, pero no hay un patrón específico. Podemos encontrar anemia, leucopenia, con marcada linfopenia, y trombopenia, ya aisladas o formando combinaciones entre sí. Su origen es multifactorial e incluye cierto grado de bloqueo medular secundario a las infecciones, factores carenciales y mecanismos inmunes. (65,125-127) En la médula osea los hallazgos más constantes son la presencia de eritrofagocitosis, agregados linfocitarios y aumento del número de células plasmáticas. (127-129)

A menudo se observan discretas elevaciones de la lactodeshidrogenasa sérica (130) y de los enzimas hepáticos, pero con valores normales del tiempo de protombina y niveles plasmáticos de bilirrubina, que traducen un funcionalismo hepático conservado.

En aproximadamente el 10% de los pacientes se detecta proteinuria de rango nefrótico (más de 3,5 gr/24 h), que suele correlacionarse con una glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que a veces desencadena una insuficiencia renal grave en el curso de 8-16 semanas. (131-133)

En fases avanzadas son comunes las alteraciones hidroelectrolíticas, bien como consecuencia de pérdidas gastrointestinales, secreción inadecuada de ADH o bien como insuficiencia suprarrenal secundaria a suprarrenalitis por CMV. (134)



ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

El rasgo básico del SIDA es una profunda alteración de la inmunidad celular. Aparece linfopenia en el 86% de los enfermos y en estadios avanzados, más del 90% de los pacientes presentan anergia cutánea. (65) El estudio de las subpoblaciones linfocitarias, pone de manifiesto una inversión del cociente OKT4/OKT8, fundamentalmente debido al descenso de los linfocitos T4, mientras que el número absoluto de linfocitos T8 es normal, alto o ligeramente bajo. (65-100) Estos hallazgos, aunque característicos, no son específicos, diagnósticos, ni constantes en la enfermedad. Alteraciones similares se han descrito en el curso de varias infecciones por virus y protozoos, (135-138) después de vacunaciones, (139) y en individuos asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo de padecer el SIDA. (140-142) En el SIDA, sin embargo, tienen un carácter irreversible y agravamiento progresivo.

La respuesta de los linfocitos a diversos antígenos y mitógenos se encuentra disminuida o ausente. (65) Otras alteraciones funcionales se han comentado en el apartado de la inmunopatogenia y se enumeran en la tabla 2.

Las gammaglobulinas se encuentran elevadas con carácter policlonal, con predominio de la IgG e IgA. (65)

DIAGNOSTICO

Para establecer el diagnóstico de SIDA, se requiere la presencia de una infección oportunista o neoplasia (SK, linfoma) que prediga un defecto de la inmunidad celular, sin que exista en el huésped una causa concida que la justifique. (120) Con fines de vigilancia epidemiológica, se han establecido las enfermedades que deben aparecer para instaurar el diagnóstico (tabla 5). Para obtener una mayor especificidad, algunas de ellas sólo se aceptan si el paciente presenta al mismo tiempo Ac anti-HIV, y con el mismo fin, no se puede establecer el diagnóstico de SIDA, si tiene un cociente OKT4/OKT8 o número de linfocitos T4 normales y no tiene Ac anti-HTLV III/LAV, ni otra prueba que ponga de manifiesto la presencia del virus HIV. (143)

TRATAMIENTO

Los tratamientos utilizados hasta la actualidad se han dirigido a recuperar la integridad del sistema inmunológico alterado, mediante trasplante de médula ósea, (144-145) trasplante de timo, (146) administración de fármacos con supuesta actividad inmunomoduladora o inmunoestimulante (levamisol, isoprinosina, ietilditiocarbamato, interleucina-2); (147-150) o bien se han dirigido a impedir la replicación del virus mediante sustancias que dificulten la fijación del virus a la célula (AL-721), (151) inhibidores de la transcriptasa inversa (suramina, HPA-23, fosfonoformato), (152-155) o antivirales que actúan una vez llevada a cabo la integración del virus en el DNA celular (ribavirina, azidotimina, interferón). (156-158) Aunque algunos de los estudios no están concluidos, los resultados iniciales son desalentadores probablemente porque cuando se establece diagnóstico y se inicia el tratamiento, la alteración inmunológica ya está muy avanzada y es tal vez irreversible. Además, en las enfermedades producidas por virus, los antiviricos, si alguna vez

son efectivos, es en el periodo inicial de la infección. Por todo ello, la identificación de marcadores clínicos o biológicos que permitieran reconocer que pacientes infectados por el HIV inexorablemente desarrollarán la enfermedad y el ensayo de nuevos inmunomoduladores y antiviricos, son quizá la única posibilidad de conseguir un tratamiento eficaz.

PRONOSTICO

Es poco esperanzador, con una mortalidad superior al 75% a los dos años del diagnóstico y alrededor del 50% a los 12 meses. (28,72) Es mejor en los pacientes con SK que los que presentan infecciones oportunistas o ambas asociaciones y está en relación con la gravedad de la disfunción inmune. (10) Así los enfermos con menor número de leucocitos, linfocitos y un cociente OKT4 OKT8 más bajo, son los que presentan una supervivencia más corta. (74) La principal causa de mortalidad son las complicaciones infecciosas, incluso en los pacientes con SK, y de éstas, las complicaciones pulmonares, con una mortalidad del 90-100% cuando se acompañan de insuficiencia respiratoria grave. (90-91) Hasta que no dispongamos de un tratamiento eficaz para el SIDA, la prevención o diagnóstico y tratamiento precoz de estas complicaciones infecciosas, es el único medio de que disponemos para mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos enfermos.

PREVENCION

Disponer de una vacuna eficaz, probablemente requiera aún algunos años, después de sortear ciertas dificultades inherentes a las características del HIV. (159) Por el momento sólo se puede actuar evitando su transmisión. Con este fin se han elaborado una serie de recomendaciones, que si bien no son suficientes para erradicar la enfermedad, sí son eficaces para reducir el peligro de infección entre la población de riesgo:

- utilización de factor VIII calentado en el tratamiento sustitutivo de los pacientes hemofílicos;
- determinación de Ac anti-HIV a todos los donantes de sangre o deri-

vados y donantes de órganos;
c) aconsejar a las personas pertenecientes a un grupo de riesgo de padecer el SIDA la abstención de donar sangre;

d) recomendar la práctica de pruebas serológicas a las personas que pertenecen a un grupo de riesgo;
e) cambios en la conducta sexual, con reducción del número de parejas sexuales, modificación de las prácticas sexuales habituales por otras de menor riesgo y utilización de preservativo (aunque no esté demostrada su eficacia).

El riesgo de infección por el virus HIV entre el personal sanitario, al cuidado de los enfermos con SIDA, es muy bajo. (160) A pesar de todo, es aconsejable tomar medidas para evitar su exposición. (161) A efectos prácticos, las normas que deben seguir las personas al cuidado de estos enfermos, son equiparables a las adoptadas con los pacientes portadores del virus de la hepatitis B (tabla 6).

INFECCION POR HIV EN PACIENTES NEFROLOGICOS

En los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis peritoneal, o en programa de hemodiálisis, el porcentaje de portadores aparentes de anticuerpos contra el HIV se acerca al 5% cuando la determinación se efectúa mediante la técnica de ELISA. La mayor parte de las veces, no obstante, se trata de falsos positivos debido a reacciones cruzadas cuya elevada frecuencia se explica por la multitud de transfusiones de sangre que suelen recibir la mayoría de estos pacientes. Cuando se utilizan técnicas más específicas como el Western Blot el porcentaje de pacientes portadores de anticuerpos contra el HIV es inferior al 1% y casi siempre se trata de pacientes pertenecientes a alguno de los grupos de riesgo generalmente admitidos.

Cuando un paciente infectado por el HIV, con o sin SIDA, precisa hemodiálisis o diálisis peritoneal es necesario exigir que se cumplan todas las precauciones recomendadas en las unidades de diálisis para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas. No aparece necesario, en cambio, adoptar precau-

ciones suplementarias o extraordinarias ni tampoco se recomienda que estos pacientes se dialicen en unidades separadas.

La posibilidad de transmisión del HIV al personal sanitario es prácticamente nula cuando se siguen las recomendaciones establecidas, se adoptan las precauciones habituales y se evitan los accidentes (por ejemplo pinchazos accidentales con agujas).

Finalmente hay que resaltar que la infección por HIV se ha transmitido a través de trasplantes de riñón y otros órganos o productos biológicos procedentes de donantes infectados. Por tanto a las personas pertenecientes a grupos de riesgo se les debe pedir que se abstengan de hacer donaciones de órganos u otros productos biológicos y además probablemente sería aconsejable efectuar un despistaje sistemático de todos los donantes antes de proceder al trasplante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Gottlieb Ms, Schroff R, Scharker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med. 1981; 305: 1425-31.
- 2.-Masur M, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia. N Engl J Med. 1981; 305: 1431-38.
- 3.-Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med. 1981; 305: 1439-44.
- 4.-Hymes KB, Greene JB, Marcus A, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men. a report of eight cases. Lancet. 1981; 2: 598-600.
- 5.-Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. Science. 1983; 220: 868-71.
- 6.-Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukura M, Oshiro LS. Isolation of lymphotropic retrovirus from San Francisco patients With AIDS. Science. 1984; 225: 840-42.
- 7.-Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science. 1984; 224: 500-02.
- 8.-Popovic M, Sarngadharan MG, Read 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.
- 9.-Wong-Staal F, Gallo RC. The family of Human T-lymphotropic viruses: HTLV I as the cause of adult T cell leukemia and HTLV III as the cause of acquired immunodeficiency syndrome. Blood. 1985; 65: 253-63.
- 10.-Fauci AS, Masur H, Gelmann EP, Marham PD, Hahn BH, Lane HC. NIH Conference: the acquired immunodeficiency syndrome: an update. Ann Intern Med. 1985; 102: 800-813.
- 11.-Ratner L, Haseltine W, Patarca R, et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV III. Nature. 1985; 313: 277-83.
- 12.-Starcich B, Ratner L, Josephs SF, Okamoto T, Gallo RC, Wong-Staal F. Characterization of long terminal repeat sequences of HTLV III. Science. 1985; 227: 538-40.
- 13.-Sodroski J, Patarca R, Rosen C, Wong-Staal F, Haseltine W. Location of the Trans-activating region on the genome of human T-cell lymphotropic virus type III. Science. 1985; 229: 74-77.
- 14.-Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC, Clements JE, Narayan O, Gilden RV. Sequence homology and morphologic similarity of HTLV III and visna virus, a pathogenic Lentivirus. Science. 1985; 227: 173-77.
- 15.-Chiu I, Yaniv A, Dahlberg JE, et al. Nucleotide sequence evidence for relationship of AIDS retrovirus to lentiviruses. Nature. 1985; 317: 366-68.
- 16.-Hahn BH, Gonda MA, Shaw GM, et al. Genomic diversity of the acquired immunodeficiency syndrome virus HTLV III: differ-

- rent viruses exhibit greatest divergence in their envelope genes. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1985; 82: 4813-17.
- 17.-Benn S, Rutledge R, Folks T, et al. Genomic heterogeneity of AIDS retroviral isolates from North America and Zaire. *Science.* 1985; 230: 949-51.
 - 18.-Muesing MA, Smith DH, Cabradilla CD, Benton CV, Lasky LA, Capon DJ. Nucleic acid structure and expression of the human AIDS/lymphadenopathy retrovirus. *Nature.* 1985; 313: 450-58.
 - 19.-Kanki PJ, Alroy J, Essex M. Isolation of T-lymphotropic retrovirus related to HTLV III/LAV from Wild-caught African green monkeys. *Science.* 1985; 230:951-54.
 - 20.-Daniel MD, Letvin NL, King NW, et al. Isolation of T-lymphotropic HTLV III-like retrovirus from macaques. *Science.* 1985; 228: 1201-04.
 - 21.-Kanki PJ, MaLane MF, King NW, et al. Serologic identification and characterization of a macaque T-lymphotropic retrovirus closely related to HTLV III. *Science.* 1985; 228: 1199-201.
 - 22.-Saxinger WC, Levine PH, Dean AG, et al. Evidence for exposure to HTLV III in Uganda before 1973. *Science.* 1985; 227: 1036-38.
 - 23.-Biggar RJ, Melbye M, Kestens L, et al. Seroepidemiology of HTLV III antibodies in a remote population of eastern Zaire. *Br Med J.* 1985; 290: 808-810.
 - 24.-Bygbjerg IC. AIDS in a Danish surgeon (Zaire 1976). *Lancet.* 1983; 1: 925.
 - 25.-Center for Disease Control. Update Acquired Immunodeficiency Syndrome. United States. *MMWR.* 1986; 35: 757-766.
 - 26.-Brunet JB, Ancelle RA. International occurrence of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 670-74.
 - 27.-Wendel SN, Russo C, Bertoni RR, Tsunoda NM, Ghaname JN. AIDS and blood donors in Brazil. *Lancet.* 1985; 2: 506.
 - 28.-Anonimo. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. *BES* 1985; 1986; 23: 177-179.
 - 29.-Clumeck N, Sonnet J, Taelman H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med.* 1984; 310: 492-97.
 - 30.-Vilasaca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual. *Lancet.* 1982; 1: 572.
 - 31.-Anonimo. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Situación en España. 1986; 22: 169-171.
 - 32.-Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med.* 1984; 310: 69-75.
 - 33.-Fincher RE, De Silva M, Lobl S, Spencer M. AIDS-related complex in a heterosexual man seven weeks after a transfusion. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1226-27.
 - 34.-Groopman JE, Salahuddin SZ, Sarngadharan MG, et al. Virologic studies in a case of transfusion-associated AIDS. *N Engl J Med.* 1984; 311: 1226-27.
 - 35.-Pitchenik AE, Shafron RDL, Glasser RM, Spira TJ. The acquired immunodeficiency syndrome in the wife of a hemophiliac. *Ann Intern Med.* 1984; 100: 62-5.
 - 36.-Ho DD, Schooley RT, Rota TR, et al. HTLV III in the semen and blood of a healthy homosexual man. *Science.* 1984; 226: 451-53.
 - 37.-Bernard DZ, Leibowitz J, Groopman JE, Feldman M, Sarngadharan MG, Gallo RC. HTLV III in cells cultured from semen of two patients with AIDS. 1984; 226: 449-51.
 - 38.-Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Frequent transmission of HTLV III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS. *JAMA.* 1985; 253: 1571-73.
 - 39.-Luzi G, Ensoli B, Turbessi G, Scarpati B, Aiuti F. Transmission of HTLV III infection by heterosexual contact. *ncet.* 1985; 2: 1018.
 - 40.-Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RD, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet.* 1985; 1: 896-97.
 - 41.-Jovaisa E, Koch MA, Schafer A, Stauber M, Lowenthal D. LAV/HTLV III in 20-week fetus. *Lancet.* 1985; 2: 1129.
 - 42.-Thyri L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *ncet.* 1985; 2: 891-92.
 - 43.-Fujiyama L, Salahuddin SZ, Palestine AG, Masur H, Nussenblatt RB, Gallo RC. Isolation of human T-lymphotropic virus type III from the tears of a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet.* 1985; 529-30.
 - 44.-Groopman JE, Salahuddin SZ, Sarngadharan MG, et al. HTLV III in saliva of people with AIDS-related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS. *Science.* 1984; 226: 447-49.
 - 45.-Blattner WA, Biggar RJ, Weiss SH, Melbye M, Goedert JJ. Epidemiology of human T-lymphotropic virus type III and the risk of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 665-70.
 - 46.-Van de Perre P, Clumeck N, Carael M, et al. Female prostitutes: a risk group for infection with human T-cell lymphotropic virus type III. *Lancet.* 1985; 2: 524-26.
 - 47.-Barrera JM, Ercilla MG, Gelabert A, Castillo R. Seropositividad contra antígenos del virus linfotrópico HTLV III en diferentes colectivos del área de Barcelona. *Med. Clin (Barc).* 1986. en prensa.
 - 48.-Leal M, Wichman I, Ramsey R, Palmer E. Evidencia de exposición al virus del SIDA en grupos de riesgo del área de Sevilla. Valoración preliminar. *Med Clin (Barc).* 1986 en prensa.
 - 49.-Muga R, Tor J, Argelagues E, Rey-Joli C, Foz M, Ribas-Mundó M. Prevalencia de anticuerpos contra el virus linfotrópico T humano tipo III (HTLV III) en adictos a drogas por vía parenteral del área de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1986 en prensa.
 - 50.-Rodrigo JM, Serra MA, Aguiar E, et al. Anticuerpos anti-virus T linfotrópico humano (HTLV III)

- drome. *N Engl J Med.* 1984; 311: 1099-103.
- 145.-Hassett JM, Zaroulis CG, Greenberg ML, Siegal F. Bone marrow transplantation in AIDS. *N Engl J Med.* 1983; 309: 665.
- 146.-Ciobanu N, Paietta E, Karten M, Ramos S, Wiernik PH, Naylor P. Thymus fragment transplantation in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 479-80.
- 147.-Surapanelli N, Raghunathan R, Beall GN, Daniel K, Mundy TM. Levamisole, immunostimulation and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1985; 102: 137.
- 148.-Grieco MH, Reddy MM, Manvar D, Ahuja KK, Moriarty ML. In vivo immunomodulation by isoprinosine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and related complexes. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 206-07.
- 149.-Lang J, Oberling F, Falkenrodt A, Mayer S. Immunomodulation with diethyldithiocarbamate in patients with AIDS-related complex. *Lancet.* 1985; 2: 1066.
- 150.-Kern P, Toy J, Heigel W, Dietrich M. Phase I/III trial of RIL-2 in patients with AIDS and ARC. In: The international conference on the acquired immunodeficiency syndrome. Abstracts. Philadelphia. American College of Physicians. 1985.
- 151.-Sarin PS, Gallo RC, Sheer DI, Crews F, Lippa AS. Effects of anovel compound (AL-721) on HTLV III infectivity in vitro. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1289-90.
- 152.-Busch W, Brodt R, Ganser A, Helm EB, Stille W. Suramin treatment for AIDS. *Lancet.* 1985; 2: 1247.
- 153.-Broder S, Yarchoan R, Collins JM, et al. Effects of Suramin on HTLV III/LAV infection presenting as Kaposi's sarcoma of AIDS-related complex: clinical pharmacology and suppression of virus replication in vivo. *Lancet.* 1985; 2: 627-30.
- 154.-Rozembaun A, Dormont D, Spire B. Antimoniotungstate (HPA-23) treatment of three patients with AIDS and one with prodrone. *Lancet.* 1985; 1: 45-51.
- 155.-Sanstrom EG, Kaplan JC, Byington RE, Hirsch MS. Inhibition of human T-cell lymphotropic virus type III in vitro by phosphonoformate. *Lancet.* 1985; 1: 1480-82.
- 156.-McCormick JB, Getchell JP, Mitchell SW, Hicks DR. Ribavirin suppresses replication of lymphadenopathy-associated virus in cultures of human adult T lymphocytes. *Lancet.* 1984; 2: 1367-69.
- 157.-Frederick WR, Epstein JS, Gelmann P, et al. Viral infections and cell-mediated immunity in immunodeficient homosexual men with Kaposi's sarcoma treated with human lymphoblastoid interferon. *J Infect Dis.* 1985; 152: 162-70.
- 158.-Francis DP, Petricciani JC. The prospects for and pathways toward a vaccine for AIDS. *N Engl J Med.* 1985; 78: 737-41.
- 159.-Francis DP, Petricciani JC. The prospects for and pathways toward a vaccine for AIDS. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1586-90.
- 160.-Centers for Disease Control. Update: Evaluation of human T-lymphotropic virus type III lymphadenopathy-associated virus infection in health-care personnel-United States. *MMWR.* 1985; 34: 575-77.
- 161.-Centers for Disease Control. Summary: recommendations for preventing transmission of infection with human T-lymphotropic virus type III lymphadenopathy-associated virus in the workplace. *MMWR.* 1985; 34: 681-95.