

Características de las infecciones oportunistas asociadas al SIDA. Profilaxis y tratamiento

D. Podzamczek* y J.M. Gatell**

* Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
** Servicio de Infecciones. Hospital Clinic. Barcelona

Características de las infecciones oportunistas (IO) en los pacientes con SIDA o infectados por el VIH

El SIDA es una infección causada por un retrovirus denominado VIH-1^{1,3}, que predispone a más infecciones y a ciertos tipos de neoplasias^{4,5}. El VIH-1, independientemente de cuál sea la vía a través de la cual se ha adquirido⁶, provoca lentamente (varios años), pero de forma progresiva e inexorable, una alteración global y severa del sistema inmunitario en la casi totalidad de los pacientes infectados^{7,9}. La llamada «inmunidad celular» es la función inmunitaria más alterada y ello se debe, en gran parte, a una importante y continua disminución de la cifra de linfocitos CD4 provocada, muy probablemente, por un efecto citolítico directo por parte del virus^{7,9}. Es precisamente esta peculiar alteración inmunitaria la que condiciona la etiología y las características de las IO que sufrirán los pacientes infectados por el VIH-1 a partir del momento en que el retrovirus haya provocado una alteración inmunológica lo suficientemente profunda¹⁰. Casi siempre (tuberculosis¹¹, toxoplasmosis^{12,13}, *P. carinii*¹⁴, virus herpes¹⁵) se trata de reactivaciones de gérmenes que se encontraban en el sujeto en fase de latencia y cuya primoinfección, en general asintomática, pudo haber ocurrido muchos años antes. La frecuencia relativa de cada una de estas infecciones traducirá las peculiaridades del área geográfica¹⁶ donde esté viviendo, o donde haya vivido o viajado, el sujeto y el orden de aparición de estas infecciones dependerá del grado de deterioro inmunológico que se precise para permitir su reactivación¹⁰. Ésta es la razón por la que la tuberculosis diseminada precede, aproximadamente, en 6-18 meses a otros tipos de infecciones oportunistas, como la toxoplasmosis cerebral o la neumonía por *P. carinii*¹¹. La respuesta al tratamiento de la fase aguda de la infección suele ser similar a la de los sujetos inmunocompetentes, aunque la tolerancia al tratamiento sea peor y los efectos secundarios asociados a los fármacos sean más frecuentes^{11,17}. Por el contrario, la tasa de recidivas puede ser muy alta (acercándose a veces al 100%) y ello obligará, casi de un modo invariable, a efectuar tratamientos de mantenimiento (profilaxis secundaria)^{12,13}. Otras infecciones (criptococosis¹⁹, leishmaniasis^{20,21}, *I. belli*²², *Cryptosporidium*²³) suelen ser infecciones de novo y, más raramente, reactivaciones. Pero, una vez que un paciente inmunodeprimido por la acción del VIH-1 entre en contacto con estos gérmenes, será muy difícil erradicarlos; el curso clínico de la infección seguirá el patrón

anteriormente descrito en lo referente a la elevada tasa de recidivas y a la necesidad de profilaxis secundaria. Finalmente, la frecuencia relativamente alta, y la gravedad de infecciones bacterianas por *S. aureus*, o *S. pneumoniae*²⁴, entre otras, probablemente se explique por alteraciones en la «inmunidad humoral» (hipergammaglobulinemia policlonal junto con alteraciones en la respuesta humoral a estímulos antigénicos específicos)²⁵.

Profilaxis de la IO asociadas al SIDA

Ante un paciente con una depresión de la inmunidad debido a una infección por el VIH (linfocitos CD4 por debajo de 200/mm³), hay que plantearse la necesidad de efectuar una profilaxis primaria para impedir la reactivación de infecciones latentes. En la tabla 1 se resumen las pautas aconsejadas por diversos autores que recientemente han revisado el tema^{26,28-36}. Además, ante un paciente con SIDA que se ha recuperado de una infección oportunista aguda, hay que considerar la necesidad de una profilaxis secundaria o tratamiento de mantenimiento para evitar las recidivas.

Tratamiento de las IO asociadas al SIDA

Las pautas generalmente recomendadas se detallan en la tabla 2^{27-30,37-39}. En general, no difieren mucho de las utilizadas en pacientes inmunocompetentes o con otros tipos de inmunodepresión. La respuesta clínica acostumbra a ser buena, pero el porcentaje de pacientes que desarrollan efectos secundarios en relación con la administración de los fármacos antiinfecciosos suele ser más alto que en la población general.

Consideraciones finales

La magnitud del problema del SIDA y la llamada «presión social» que a él se asocia ha hecho que se hayan introducido en el arsenal terapéutico fármacos cuya farmacocinética y/o eficacia se conocen sólo de forma incompleta y que se utilicen simultáneamente múltiples fármacos cuyas potenciales interacciones se desconocen. Por ello, los ensayos clínicos encaminados a precisar la eficacia y tolerancia de los agentes que utilizamos para el tratamiento de las infecciones oportunistas en los pacientes con SIDA deberían recibir una atención prioritaria y equiparable a la que reciben los ensayos y estudios relacionados con los agentes antirretrovíricos.

TABLA 1
Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA 26,28-36

Germen	Profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	
		1 elección	2 elección
1. <i>Pneumocystis carinii</i>	Cotrimoxazol 160 mg TMP y 800 mg STX/12 h/diario o 3 veces por semana Dapsona 100 mg/d Fansidar 1 comp/semana Pentamidina aerosol 300 mg/mes	Cotrimoxazol igual que en profilaxis primaria	Dapsona 100 mg/día Fansidar 1 c./semana Pentamidina aerosol 300 mg/mes Pentamidina por vía intravenosa o intramuscular 4 mg/kg 1 vez al mes
2. <i>Toxoplasma gondii</i>	No ?	Sulfadiazina 2 g/d + Pirimetamina 25 mg/d + A. Folínico 10 mg/d diariamente	Clindamicina 300 mg/8h por vía oral + Pirimetamina 25 mg + A. Folínico 10 mg/d diariamente
3. <i>Cryptococcus neoformans</i>	No	Anfotericina B 100 mg por vía intravenosa dosis semanales	Fluconazol 200 mg/d por vía oral
4. <i>Candida sp.</i>	No	Ketoconazol 200-400 mg/d intermitente Nistatina tópica Miconazol tópico	Fluconazol 50 mg/día intermitente Anfotericina B 0,2-0,3 mg/kg/d. intermitentemente en esofagitis
5. <i>M. tuberculosis</i>	Isoniacida 300 mg/d 1 año si PPD + o en situaciones de riesgo en PPD (-) (ver comentarios)		
6. <i>Citomegalovirus</i>	No	Ganciclovir 5-6 mg/kg/d por vía intravenosa 5 días/semana	Foscarnet 100-120 mg/kg/d por vía intravenosa en 2-3 h 5-7 días/semana
7. <i>Herpes simplex</i>	No	Aciclovir 200 mg/8 h por vía oral si recidivas muy frecuentes	
8. <i>Isospora belli</i>	No	Cotrimoxazol 160 mg TMP 800 mg STX 3 veces por semana	Fansidar 1 c por semana
9. <i>Salmonella sp</i>	No	Amoxicilina 1,5-3 g/d Cotrimoxazol 160 mg TMP/d 800 mg STX/d 6-10 semanas	Ciprofloxacina 250-750 mg/d. 6-10 semanas

- Indicada en pacientes VIH+ con CD4+ <200/mm³ o CD4+ <20%. Algunos lo proponen también en pacientes con sarcoma de Kaposi o en estadio IV-C2. Mayor experiencia con cotrimoxazol. Con pentamidina aerosol tener en cuenta el tipo de nebulizador y el tamaño de las partículas (es aconsejable que sean de 1-2 µm). La FDA ha aprobado el Respirgard II (Marquest Englewood, Co), pero los ultrasónicos como Fisoneb (Fisons) o Portasonic (De Vilbiss) son también eficaces. Con otros fármacos o vías de administración menor experiencia. En marcha estudios con 25 mg pirimetamina + 100 mg dapsona/semanales. Precaución de la asociación de AZT y dapsona por la toxicidad hematológica.
- En Europa hay mayor prevalencia de toxoplasmosis, podría ser útil la profilaxis primaria en pacientes seropositivos frente a toxoplasma. En marcha estudios con 25 mg pirimetamina + 100 mg dapsona/semanales como profilaxis primaria. La asociación clindamicina + pirimetamina podría no ser tan eficaz como la asociación sulfadiazina + pirimetamina en profilaxis secundaria, pendiente de estudios controlados.
- Recidivas más frecuentes que en pacientes VIH-; favorecidas por afección frecuente del SNC, número de leucocitos en LCR, tinta china + y títulos altos de Ag criptocócico en LCR. Anfotericina B es eficaz pero tiene inconvenientes en su toxicidad y vías de administración. Buenas experiencias iniciales con fluconazol, aunque faltan estudios comparativos.
- Pautas intermitentes en lugar de mantenimiento continuo para evitar la aparición de resistencias. Fluconazol eficaz en casos de no respuesta al ketoconazol. En algunos pacientes es necesario el uso de anfotericina B en dosis bajas.
- Mostrada la eficacia de la profilaxis primaria en pacientes PPD+, también indicada en pacientes PPD- en situaciones de riesgo (contacto con bacilífero activo, cárcel, etc.). En marcha estudios para determinar eficacia de profilaxis primaria en todos los pacientes PPD- con anergia cutánea. En marcha estudio europeo para valorar la eficacia de isoniacida como mantenimiento indefinido.
- En general, se acepta el mantenimiento en retinitis, en colitis y neumonía es discutido. El mantenimiento con ganciclovir permite alargar varios meses la aparición de recidivas. Con foscarnet en marcha estudios para evaluar dosis adecuada de mantenimiento. La administración conjunta de ganciclovir y zidovudina aumenta mucho la toxicidad medular, mientras que la asociación de la segunda con foscarnet parece mejor tolerada.
- En tratamiento de mantenimiento se ha descrito aparición de resistencias al aciclovir, probable utilidad de foscarnet en dichos casos (11).
- Buena respuesta al mantenimiento, aunque se ha descrito algún caso de «resistencia clínica».
- Tratamientos prolongados (2-3 meses) parecen disminuir las recidivas. Algunos autores proponen un mantenimiento indefinido. En espera de estudios amplios con quinolonas.
- Cotrimoxazol tiene la ventaja de que el mantenimiento serviría como profilaxis para otras infecciones como PCP.

TABLA 2
Tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA 27-30,37-39

Germen	Enfermedad	Tratamiento		Alternativas
		1 elección	2 elección	
1. <i>Pneumocystis carinii</i>	Neumonía, raramente otras localizaciones o formas diseminadas	Cotrimoxazol 15-20 mg/k/d TMP y 75-100 mg/k/d STX por vía intravenosa o por vía oral 21 días	Pentamidina (isotianato) 4 mg/k/d por vía intravenosa 21 días	Dapsona 100 mg/d + TMP 20 mg/k/d Pentamidina aerosol 300-600 mg en 6 ml/día (a pasar en 20 m)
2. <i>Toxoplasma gondii</i>	Lesiones focales en SNC, coriorretinitis raramente otras localizaciones (pulmonar, peritoneal, etc.)	Sulfadiacina 4-6 g/d (en 4 tomas) + Pirimetamina 25-50 mg/d + A. folínico 10 mg/d 6-8 semanas	Clindamicina (6) 600 mg/6 h por vía intravenosa o por vía oral + Pirimetamina 25-50 mg/d + A. Folínico 10 mg/d 6-8 semanas	
3. <i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis Criptococoma (poco frecuente) Ciptococemia sin focalidad	Anfotericina B 0,4-0,6 mg/d/d hasta 1,5-2 g, sola o asociada a 5-Fluocitosina 100-150 mg/k/d por vía oral	Fluconazol 200-400 mg/d 6 semanas	
4. <i>Candida sp</i>	Orofaringea. Esofágica. Raramente otras localizaciones (hepática, meníngea, bronquial, etc.)	Ketoconazol 200-400 mg/d 7-10 días	Fluconazol 50 mg/d por vía oral Anfotericina B 0,2-0,3 mg/k/d	
5. <i>M. tuberculosis</i>	Pulmonar Extrapulmonar con gran frecuencia (ganglionar, meníngea, ósea, hepática, etc.)	INH 300 mg/d + RMP 600 mg/d + EMB 25 mg/k/d + PZM 30 mg/k/d + INH 300 m/d + RMP 600 mg/d	2 meses 7 meses	
6. <i>Citomegalovirus</i>	Retinitis Afección gastrointestinal (colitis, esofagitis, gastritis, enteritis) Neumonía, encefalitis, Sd. caquectizante	Ganciclovir 5 mg/k/12 h por vía intravenosa 14 días	Foscarnet 60 mg/k/8 h por vía intravenosa o 200 mg/k/día en infusión continua por vía intravenosa 2-4 semanas	
7. <i>Herpes simplex</i>	Labial, genital, perianal, esofágico	Aciclovir 200-400 mg por vía oral 5 veces/día 5-7 días	Aciclovir 15 mg/k/d por vía intravenosa en casos severos	
8. <i>Herpes zoster</i>	Uni o multimetamérico menos frecuente formas diseminadas y encefalitis	Aciclovir 600-800 mg por vía intramuscular 5 veces/día 5-7 días	Aciclovir 25-30 mg/k/d por vía oral	
9. <i>Cryptosporidium</i>	Enteritis, menos frecuente en otras localizaciones (vía biliar, pulmonar)	No		Espiramicina 3-4 g/d por vía oral Análogo de la somatostatina (AS)
10. <i>Isospora belli</i>	Enteritis Excepcionalmente localización extraintestinal (ganglios retroperitoneales)	Cotrimoxazol 160 mg TMP/800 mg STX 3-4 veces/día 10 días por vía oral	Metronidazol 750 mg/día por vía intramuscular 10 días Furazolidina 100 mg/6 h por vía oral 10 días	Pirimetamina 75 mg/d 10 días por vía oral
11. <i>Salmonella sp</i>	Gastroenteritis con frecuente bacteriemia. Sepsis sin focalidad. Menos frecuente metástasis sépticas en hueso, vasos, etc.	Ampicilina 12 g/día por vía intravenosa o 1 g/6 h por vía oral 2 semanas Cotrimoxazol 320-640 mg TMP/día 1600-3200 mg STX/día por vía intravenosa o por vía intramuscular	Ceftriaxona 1 g intramuscular 2 semanas Ciprofloxacina 200 mg/12 por vía intravenosa o 750 mg/12 h por vía oral 2 semanas	

TABLA 2
Tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA (continuación)

Germen	Enfermedad	Tratamiento		Alternativas
		1 elección	2 elección	
12. <i>Leishmania donovani</i>	Kala-azar En ocasiones localizaciones inusuales (piel, estómago, etc.)	Antimonio Pentavalente 20 mg/k/d por vía subcutánea (máximo 850 mg/d por vía subcutánea) 21 días	Pentamidina 3-4 mg/k 3 veces/semana, 5-25 semanas Anfotericina B 0,5 mg/k en días alternos	Alopurinol 20 mg/K/d por vía oral

1. Mejoría con el tratamiento en el 75-90% de los casos en el primer episodio y 60% en posteriores (3,4). En casos leves o ante mejoría evidente se puede dar cotrimoxazol por vía oral. Se suele asociar ácido fólico al tratamiento. La pentamidina inhalada suele utilizarse en casos leves o moderados al igual que dapsona + trimetoprim. Los corticosteroides (prednisona 20 mg/6-8 h con reducción progresiva en 7-10 días) parecen muy beneficiosos, sobre todo en casos de insuficiencia respiratoria (Po₂ < o = 60 mm Hg)(5). No siempre existe alergia cruzada entre las sulfamidas. Otros fármacos en fase de investigación: Trimetrexate, difluorometilornitina (DFMO), clindamicina + primaquina (3,4). Ante clínica y TAC compatibles se inicia tratamiento empírico, dada la rápida respuesta en la mayoría de casos — la biopsia cerebral se reserva para casos de no respuesta tras 10-15 días de tratamiento. En marcha estudio europeo randomizado para comparar eficacia de sulfadiacina + pirimetamina frente a clindamicina + pirimetamina. En casos de edema cerebral con clínica acompañante se pueden asociar corticoides, intentando reducir dosis en pocos días (dexametasona 4 mg/6 h por vía intravenosa).
3. Respuesta favorable inicial (40-75%). Sensibilidad del Ag criptocócico en sangre y LCR (95-100%); útil para valorar evolución (aunque hay casos de persistencia y falsos negativos). La 5-fluocitosina es mielotóxica y no parece aportar una mayor eficacia al tratamiento en pacientes con criptococosis y SIDA. Fluconazol penetra bien en LCR, tiene baja toxicidad y se puede administrar por vía intravenosa y por vía oral, aunque aún no hay gran experiencia. En general se utilizan 200 mg/día para la criptococemia y 400 mg/día en meningitis. Con itraconazol 200 mg/día existen algunas experiencias favorables.
4. En muguet nistatina enjuagues o miconazol gel 3-4 veces al día o ketoconazol 200-400 mg/día. Mejor utilizar tratamiento intermitente para evitar aparición de resistencias. Buenas experiencias preliminares con una dosis única de 150 mg de fluconazol para candidiasis orofaríngea y 400 mg para esofagitis. En esofagitis, si falla ketoconazol y fluconazol, anfotericina B en dosis bajas 7-15 días. Ante la presencia de muguet y disfagia iniciar tratamiento empírico, si falla hacer endoscopia para descartar CMV o herpes.
5. Respuesta inicial favorable a los tuberculostáticos. Pauta a seguir y duración discutida. En marcha estudio europeo comparando 3 frente a 4 fármacos en pauta de 9 meses. Si no se usa INH o RMP, tratamiento 18 meses o 12 meses a partir de la negativización de los cultivos. Según algunos estudios, los tuberculostáticos parecen provocar más frecuentemente efectos adversos que en VIH. Ante clínica compatible y ZN+ en espera de identificación conviene iniciar tratamiento tuberculostático dada la buena respuesta, la posibilidad de contagio y su alta incidencia en los pacientes VIH+ de nuestro medio.
6. Ganciclovir y foscarnet ya están comercializados. Respuesta favorable al ganciclovir en 80% de retinitis y 75% en colitis. Similar respuesta con foscarnet en retinitis y buena aunque escasa experiencia en colitis. Difícil de evaluar papel patógeno del CMV en neumonía. Ganciclovir penetra en LCR aunque no parece muy eficaz en tratamiento de la encefalitis. Si neutrófilos < 1.000/mm³, mitad a dosis, si < a 500/mm³ suspender ganciclovir. Ganciclovir + AZT puede dar mielosupresión severa, usar con precaución. Se han descrito cepas resistentes al ganciclovir (12). Foscarnet indicado en casos de neutropenia severa, fallo y/o resistencias al ganciclovir, además ventajas de poder asociar AZT y efecto antirretrovírico per se.
7. Aparición de cepas resistentes principalmente por deficiencia en timidina-cinasa. Por mecanismos diferentes de acción, foscarnet y vidarabina podrían ser tratamientos alternativos.
8. Al igual que en herpes simple, se han detectado cepas resistentes al aciclovir.
9. Numerosos fármacos ensayados sin éxito. En algunos pacientes, espiramicina redujo el número de deposiciones y eliminó el protozoo de las heces. Análogo de somatostatina tratamiento sintomático eficaz en algunos casos. Actúa inhibiendo la secreción a través de la mucosa intestinal.
10. Respuesta espectacular al cotrimoxazol. En algunos casos persistencia de la diarrea a pesar de la erradicación del parásito de las heces. Otro fármaco que parece útil, en fase de investigación es el diclazuril (200 mg/día).
11. Mayoría de cepas sensibles a la ampicilina en nuestro medio. Tras la mejoría se puede pasar a vía oral. Ciprofloxacina posee potente actividad *in vitro*, en espera de estudios que evalúen número de recaídas e intervalo de tiempo entre ellas. Precio elevado. Ceftriaxona sólo por vía parenteral, por lo que no es útil para mantenimiento.
12. Valorar la posibilidad de prolongar el tratamiento hasta 6 semanas con glucatime solo o asociado a alopurinol (400 mg/8 h por vía oral) (20). Eficacia de alopurinol en casos de recaída tras tratamiento con antimoniales (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M et al. Detection isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1985; 224:497-502.

2. 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; 220:868-871.

3. Coffin J, Haase A, Levy JA et al. Human immunodeficiency viruses. Science 1986; 232: 697.

4. Latorre X, Gatell JM. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida: una infección que se complica con más infecciones. Med Clin (Barc) 1986; 86:120-122.

5. Mallolas J, Latorre X, Gatell JM et al. Análisis clínico de los primeros 145 casos consecutivos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc) 1988; 91:721-724.

6. Friedland GH, Klein RS. Transmission of the Human Immunodeficiency Virus. N Engl J Med 1987; 317:1125-1135.

7. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of Human Immunodeficiency virus type I in the blood of infected persons. N Engl J Med 1989; 321:1621-1625.

8. Coombs RW, Collier AC, Allain JP et al. Plasma viremia in Human Immunodeficiency Virus infection. N Engl J Med 1989; 321:1626-1631.

9. Baltimore D, Feinberg MB. HIV revealed: Toward a natural history of the infection. N Engl J Med 1989; 321:1673-1674.

10. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R et al. CD4 counts as pre-

- dictors of opportunistic pneumonias in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ann Intern Med* 1989; 111:223-231.
11. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS* 1988; 2:429-432.
 12. Leport C, Raffi F, Matheron S et al. Treatment of Central Nervous System Toxoplasmosis with Pyrimethamine/Sulfadiazine Combination in 35 Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Med* 1988; 84:94-100.
 13. Pedrol E, González JM, Gatell JM et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients. Efficacy of an intermittent maintenance therapy. *AIDS* 1990 (In press).
 14. Follansbee SE, Busch DF, Wofsy CB et al. An outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Ann Intern Med* 1985; 96 (Part 1):705-713.
 15. Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158:449-456.
 16. Pitchenik AE, Cole C, Russell B et al. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the AIDS among haitians and non-haitians patients in South Florida. *Ann Intern Med* 1984; 101:641-645.
 17. Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109:280-287.
 18. Perrone. Tuberculosis Houston: 1989; 11CAAC.
 19. Fayer R, Ungar B. *Cryptosporidium* spp and cryptosporidiosis. *Microb Rev* 1987; 50:458-483.
 20. Berenguer J, Moreno S, Cercenado E et al. Visceral leishmaniasis in patients infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989; 111:129-131.
 21. Montalbán C, Sevilla F, Moreno A et al. Visceral leishmaniasis as an opportunistic infection in the Acquired Immunodeficiency syndrome. *J Infect* 1987; 15:247-250.
 22. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med* 1989; 320:1044-1047.
 23. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New Engl J Med* 1989; 321:794-799.
 24. Ammann AJ, Schiffman G, Abrams D et al. B-cell immunodeficiency in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *JAMA* 1984; 251:1447-1449.
 25. Seligman M, Pinching AJ, Rosen FS et al. Immunology of

- human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107:234-242.
26. Podzamczar D, Bolao F, Gudiol F. Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA. In: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D Y Miro JM, eds. *Guía práctica del SIDA, Clínica, diagnóstico y tratamiento*. 1 ed. Barcelona: Timoneda, 1990; 75-77.
 27. Podzamczar D, Bolao F, Gudiol F. Tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA. In: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D Y Miro JM, eds. *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. 1 ed. Barcelona: Timoneda, 1990; 78-83.
 28. Podzamczar D, Gudiol F, Bolao F et al. Tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes con infección por el VIH. *Enf Infect Microb Clin (Barc)* 1990; 8:161-175.
 29. Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. *N Eng J Med* 1988; 318:1439-1448.
 30. Young LS. Treatable aspects of infection due to human immunodeficiency virus. *Lancet* 1987; 2:1503-1506.
 31. Pinching AJ. Prophylactic and maintenance therapy for opportunistic infections in AIDS. *AIDS* 1988; 2:335-344.
 32. Klein RS. Prophylaxis of opportunistic infections in individuals infected with HIV. *AIDS* 1989; 3: S161-S174.
 33. Kovacs JA, Masur H. *Pneumocystis carinii* pneumonia; therapy and prophylaxis. *J Infect Dis* 1988; 158:254-258.
 34. Girard PM, Ladman R, Gaubert C et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse by pentamidine aerosol in zidovudine-treated AIDS patients. *Lancet* 1989; 1:1348-1353.
 35. Leport C, Bastuji-Garin S, Perrone C et al. An open study of the pyrimethamine-clindamycin combination in AIDS patients with brain toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1989; 160:557-558.
 36. Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158:449-456.
 37. Dannemann BR, Israelski DM, Remington JS. Treatment of toxoplasmic encephalitis with intravenous clindamycin. *Arch Intern Med* 1988; 148:2477-82.
 38. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS* 1988; 2:429-432.
 39. Erice A, Chou S, Biron KK et al. Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1989; 320:289-93.

COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

ETIOPATOGENIA

Análisis de un epítipo de gp41 del VIH restringido a subclase mediante péptidos de supresión

Mathiesen T, Chiodi F, Broliden PA et al. Analysis of a subclass-restricted HIV-1 gp41 epitope by omission peptides. *Immunology* 1989; 67:1-7

Se estudiaron sueros de 18 individuos infectados con el VIH, para definir los aminoácidos implicados en la reactividad de subclase IgG a dos péptidos gp41 de superposición del VIH-1 (E34/32; posiciones de aminoácidos 582-613). Para definir los residuos aminoácidos necesarios para unirse al anticuerpo, se utilizaron péptidos que simulaban el E34, pero con delecciones de un solo aminoácido o sustituciones de glicina. En el péptido original se encontraron dos epítipos inmunogénicos dominantes, que contenían aminoácidos muy hidrófilos. El análisis ulterior se llevó a cabo con dos juegos de omisión de dodecapéptidos correspondientes, que representaban mitades del E34 completo más un péptido terminal de cisteína. Las reactividades de subclase sirvieron habitualmente para diferenciar a los pacientes respecto a los epítipos con los que las distintas subclases reaccionaban, y también respecto a la importancia de los diferentes aminoácidos en la unión al anticuerpo. Se vio que la glicina 600 y la lisina 601 se encontraban implicadas en la unión de todas las IgG1, 2 y 4, y la mayoría de las IgG3. El desarrollo de las subclases IgG e IgM reactivas al E34/32 mostró diferentes patrones en cuatro pacientes con infecciones primarias por VIH, lo que contradujo la existencia de un patrón general de desarrollo de las subclases IgG para este péptido. Los hallazgos sugieren que se seleccionan distintos clones del progenitor para la síntesis de las diferentes subclases.

El estudio serológico del principal epítipo inmunodominante de la glicoproteína de la cubierta del VIH, localizado en una región conservada de la subunidad transmembránica (gp41), se puede llevar a cabo utilizando los péptidos sintéticos E34/32. De este modo, E. Norrby et al¹, han determinado que la respuesta IgG frente a E34 está dirigida, principalmente, contra dos epítipos del péptido. En el presente estudio se analizan los sueros de 18 pacientes, con objeto de identificar el isotipo (clase/subclase) de la respuesta IgG frente a ambos epítipos y el orden temporal de aparición de las diferentes subclases de IgG. Buscan correlacionar la especificidad de reconocimiento antigénico con la clase de respuesta efectora. Cuando se utiliza mediante ELISA un preparado antigénico que incluye la totalidad de las proteínas víricas, la respuesta IgG anti-VIH está restringida, mayoritariamente, a los isotipos IgG₁ e IgG₃; infrecuentemente, también se identifican IgG₂ e IgG₄; los resultados del análisis epítipo-específico con E34/32 no concuerdan con este patrón de reactividad. En los sueros analizados, el reconocimiento de idénticos epítipos de E34/32 está mediado por diferentes subclases

de IgG y su frecuencia relativa no se corresponde con el modelo de restricción isotípica descrito anteriormente. Por otra parte, la diversidad isotípica de la respuesta IgG en pacientes primoinfectados no apoya la existencia de un mecanismo regular de cambio (*switch*) isotípico IgM → IgG. Es necesario un muestreo serológico mucho más amplio para profundizar en los mecanismos de restricción isotípica epítipo-específica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norrby E et al. *AIDS Res and Human Retrov*, 1989; 5:487-493.

A. Toraño

Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Un aislado altamente divergente relacionado con el VIH-2

Dietrich U, Adamski M, Kreutz R et al. A highly divergent HIV-2-related isolate. *Nature* 1989; 342:948-950

Se ha sugerido que el VIH-2 y el virus de la inmunodeficiencia del simio del macaco rhesus (*VIS mac*) evolucionaron del virus *VISsm* del mangabey negro. Describimos aquí un aislado relacionado con el VIH-2, el VIH-2_{D-205}, de una mujer de Ghana sana que es genéticamente equidistante de las cepas prototípicas del VIH-2 y del *VISsm* y *VISmac*. Apoyados por la observación de que el VIH-2_{D-205} difiere en un paso del procesamiento de la envuelta de la glicoproteína, nuestros datos indican que éste podría representar un subtipo VIH-2 alternativo y que los virus de los grupos VIH-2/*VISsm*/*VISmac* podrían haber infectado ya a humanos antes de que VIH-2 y *VISsm*/*VISmac* divergieran.

La reconstrucción de la historia filogenética de los lentivirus humanos y de simios VIH y VIS es claramente importante para comprender el origen y la evolución de la epidemia de SIDA. Actualmente, todavía no se ha podido esclarecer el origen y la relación filogenética entre los virus VIH-1, VIH-2 y los distintos aislados de VIS en distintas especies de simios tanto en cautividad como salvajes. Basándose en el análisis de secuencias de ácidos nucleicos de distintos aislados, se han formulado hipótesis muy distintas. Este hecho no es sorprendente si se tiene en cuenta que a las limitaciones inherentes a los métodos actuales de estimados de filogenias a partir de secuencias moleculares, hay que añadir, en este caso, los siguientes