

Capacidad de absorción intestinal, permeabilidad intestinal, e histología del yeyuno en el VIH, y su relación con la diarrea

Keating J, Bjarnason I, Somasundaram S, et al. Intestinal absorptive capacity, intestinal permeability and jejunal histology in HIV and their relation to diarrhoea. *Gut* 1995; 37:623-629.

La función intestinal está poco estudiada en los pacientes con infección por el VIH. Se ha evaluado la capacidad de absorción y la permeabilidad intestinal utilizando la 3-O-metil-D-glucosa, D-xilosa, L-ramnosa, y lactulosa en 88 pacientes infectados por el VIH, y los hallazgos se han correlacionado con el grado de inmunodepresión (recuentos de CD4), diarrea, desnutrición, estado intestinal patológico, y análisis histomorfométrico de muestras de biopsia del yeyuno. La mala absorción de 3-O-metil-D-glucosa y de D-xilosa prevaleció en todos los grupos de pacientes con SIDA, pero no en los pacientes con el VIH asintomáticos. La mala absorción estuvo correlacionada de forma significativa ($r=0,34-0,56$, $p<0,005$) con el grado de inmunodepresión y con el índice de masa corporal. En todos los subgrupos de pacientes se encontró la permeabilidad intestinal aumentada. Los cambios de absorción-permeabilidad fueron de una gravedad comparable a los encontrados en pacientes con enfermedad celiaca no tratada. Sin embargo, la histología del yeyuno mostró solamente cambios moderados en la relación altura de las vellosidades/profundidad de las criptas, en comparación con la atrofia vellosa subtotal de la enfermedad celiaca. La mala absorción y el aumento de la permeabilidad intestinal son frecuentes en los pacientes con SIDA. La mala absorción, la cual tiene implicaciones nutricionales, se relaciona más con la inmunodepresión que con los cambios morfológicos en el yeyuno.

El curso evolutivo de la infección por VIH se acompaña frecuentemente de pérdida de peso y malnutrición severa, especialmente cuando los pacientes sufren diarrea crónica. Sin embargo, la contribución de la malabsorción a estos síntomas y la causa de la misma siguen estando poco definidas. Los autores de este trabajo estudian la función intestinal —permeabilidad y capacidad absorbente— en pacientes VIH positivos, homosexuales, en diferentes fases evolutivas, y correlacionan los resultados con el estado de nutrición, el grado de inmunosupresión, la presencia de dia-

rrrea, y con los hallazgos del estudio morfométrico de las biopsias yeyunales. Con fines interpretativos los resultados funcionales y morfométricos —grado de atrofia vellositaria— se comparan con los de un grupo de pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca antes de recibir tratamiento. El diseño del trabajo y la metodología utilizada no admiten serias objeciones, y en cuanto a los resultados no son significativamente diferentes de los obtenidos en otros estudios sobre este tema. En pacientes VIH positivos sin criterios de SIDA la capacidad absorbente de la mucosa intestinal se mantiene conservada, y sólo se detecta aumento de la permeabilidad intestinal en el 20% de los casos. Por el contrario, en pacientes con criterios de SIDA el aumento de la permeabilidad está presente en todos, y se objetiva malabsorción en la gran mayoría de ellos. El grado de malabsorción es comparable al encontrado en pacientes con enfermedad celiaca, y se correlaciona positivamente con la presencia de diarrea, infección por *Cryptosporidium*, severidad de la malnutrición, y con la disminución de los CD4 en sangre. El grado de atrofia de las vellosidades fue significativamente menor en pacientes con SIDA y malabsorción que en pacientes celiacos, y además no mostró correlación alguna con los parámetros de permeabilidad y capacidad absorbente de la mucosa intestinal. Ello sugiere que los cambios morfométricos yeyunales no son los únicos responsables de la disfunción intestinal. Es posible que las alteraciones en la regulación de la expresión de las citocinas observadas en la mucosa intestinal de pacientes VIH positivos, y concretamente la tendencia a la producción excesiva de mediadores proinflamatorios¹, sean factores decisivos en la alteración funcional del intestino a través de su influencia, cada vez mejor conocida, sobre la función del epitelio². La malabsorción y el aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con SIDA tienen diferentes implicaciones fisiopatológicas. Mientras que la primera es, sin lugar a dudas, un factor muy importante en el desarrollo de malnutrición de estos pacientes, el incremento de la permeabilidad intestinal podría tener trascendencia en la patogenia de la enteropatía VIH, tal vez por un mecanismo similar a la producida por antiinflamatorios no esteroideos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGowan I, Radford SG, Jewell DP. Cytokine gene expression in HIV infected intestinal mucosa. *AIDS* 1994; 8: 1.569-1.575.
2. McKay DM, Perdue MH. Intestinal epithelial function: the case for immunophysiological regulation. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1.377-1.387.

J. Iñiguez Arboledas

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Sinusitis por «Aspergillus» en los pacientes con SIDA: comunicación de tres casos y revisión

Teh W, Matti BS, Marisiddaiah H, Minamoto GY. Aspergillus sinusitis in patients with AIDS: report of three cases and review. *CID* 1995; 21:529-535.

La aspergilosis invasiva es una complicación poco frecuente del SIDA pero que va en aumento. La sinusitis, generalmente de etiología bacteriana, con frecuencia está presente entre los pacientes infectados por el VIH. Aquí se tratan los casos de tres pacientes con SIDA y sinusitis invasiva por *Aspergillus* vistos en nuestras instituciones, y las de otros cinco pacientes que están descritas en la literatura. Siete de los 18 presentaron una afectación cerebral, tres tenían afectación en la órbita, y siete tenían una mastoiditis u otra enfermedad ósea. Tres tuvieron una evidente aspergilosis pulmonar invasiva concomitante. De los quince pacientes con historias evaluables, once presentaban riesgos para la aspergilosis invasiva reconocidos; seis tuvieron previamente una sinusitis, una otitis, o una poliposis, y once habían tenido patologías previas indicativas de enfermedad avanzada relacionada con el VIH. A pesar del tratamiento quirúrgico agresivo y del tratamiento antifúngico sistémico, casi todos los pacientes murieron como resultado de la aspergilosis.

La afectación de los senos paranasales es muy común entre la población VIH positiva, siendo en la mayoría de los casos de origen bacteriano. No obstante, deben considerarse otras etiologías, como las infecciones fúngicas, e incluso la presencia de neoplasias (recientemente, y en esta misma revista, se ha comentado la importancia de los linfomas no Hodgkinianos).

Los autores comunican tres casos de sinusitis por *Aspergillus* y revisan la literatura encontrando otros 15 casos en pacientes con SIDA. Los pacientes comunicados por los autores presentaban severa inmunodepresión, la respuesta a la anfotericina B y el itraconazol a dosis de 200 mg diarios fue insuficiente, y la infección por *Aspergillus* fue la causa del exitus. Las características y evolución de los 18 pacientes se recogen en dos tablas. Entre los datos más importantes merecen destacarse: 11 de 15 pacientes evaluables presentaban factores predisponentes para el desarrollo de aspergilosis invasiva (neutropenia, corticoterapia, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro); 6 de 11 pacientes presentaban factores locales predisponentes (sinusitis, otitis, poliposis). En la mayoría de los casos se comunicaron datos de severa inmunodepresión, y la especie predominante fue *Aspergillus fumigatus*. Los datos referentes a enfermedad invasiva se han comentado en el resumen. La mortalidad fue elevada. En la discusión hacen referencia a todos los factores comentados previamente; merece destacarse que los propios autores evalúan la dosis de 200 mg de itraconazol como subterapéutica. En resumen, se trata de una buena revisión que debe servir para considerar etiologías diferentes a las bacterianas en los casos de sinusitis, especialmente con mala respuesta a la antibioterapia. Es, por consiguiente, una re-

ferencia obligada en la Aspergilosis de los pacientes con SIDA y en la patología de los senos paranasales de este colectivo.

R.M. Polo Rodríguez

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Herpes zoster, deterioro inmunológico y progresión de la enfermedad en la infección por el VIH

Veenstra J, Krol A, van Praag RME, et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995; 9:1.153-1.158.

Objetivo. Estudiar la incidencia del herpes zoster, la relación entre el herpes zoster y los marcadores inmunológicos, y el valor pronóstico del herpes zoster en la progresión de la enfermedad por el VIH.

Diseño y métodos. Se han estudiado un total de 966 homosexuales participantes en el Estudio de Cohortes de Amsterdam. El herpes zoster se definió por su presentación clínica característica. La incidencia se calculó utilizando la regresión de Poisson, la incidencia acumulada por el método del producto límite de Kaplan-Meier, y el valor pronóstico se evaluó utilizando el modelo de probabilidades proporcionales de Cox.

Resultados. La incidencia del primer episodio de herpes zoster fue de 3,31 por 1.000 personas-año (PA) en los VIH seronegativos, y de 51,51 por 1.000 PA en los individuos VIH-1 seropositivos. Las recurrencias solamente ocurrieron en pacientes VIH-1 positivos (25,6%). La incidencia acumulada de los primeros episodios aumentaron linealmente con la duración del seguimiento. En los VIH-1 seropositivos la incidencia fue de 31,2 por 1.000 PA cuando las células CD4+ eran $\geq 500 \times 10^6/l$, 47,2 por 1.000 PA [riesgo relativo (RR), 1,51; intervalo de confianza del 95% (IC), 0,78-2,94] con las células CD4+ entre $200-499 \times 10^6/l$, y de 97,5 por 1.000 PA (RR, 3,13; IC 95%, 1,54-6,32) cuando las células CD4+ eran $< 200 \times 10^6/l$. Además de los recuentos de células CD4+, los anticuerpos monoclonales de CD3 y la reactividad de las células T inducida por la fitohemaglutinina, fueron factores predictivos independientes para el herpes zoster. La relación de probabilidades de SIDA después del herpes zoster fue del 1,6 (IC 95%, 1,1-2,4) y para la muerte de 1,7 (IC 95%, 1,1-2,5), pero éstos no fueron independientes de los recuentos de células CD4+.

Conclusión. Durante la infección por el VIH-1 la incidencia de herpes zoster aumenta cuando disminuyen los recuentos de células CD4+ y la reactividad de las células T, pero el herpes zoster no es un factor predictivo independiente para la progresión de la enfermedad.

Las enfermedades provocadas por virus de la familia herpes se producen con mayor frecuencia en la población VIH positiva que en la población general. Los autores, como recogen en el resumen, evalúan la incidencia de herpes zoster, su relación con marcadores inmunológicos, y su valor predictivo como factor de progresión de la infección VIH, en una cohorte de pacientes VIH positivos (utilizan una cohorte de control de población VIH negativa con comportamiento de tipo homosexual).

En la introducción comentan los datos contradictorios que actualmente se encuentran recogidos en la literatura. De un total de 966 participantes reclutados por los autores, 217 presentaban infección por VIH en el momento del inicio del seguimiento (antes de abril de 1985), y 114 seroconvirtieron durante dicho seguimiento. En los resultados exponen cómo el desarrollo de herpes zoster es claramente más frecuente en la población VIH positiva, y dentro de esta población depende de la situación inmunológica (recogida en el resumen); así mismo, en casos de cepas SI, el riesgo se incrementa. Aunque un primer episodio de herpes zoster se asocia a una rápida progresión de SIDA y muerte, esta asociación se pierde cuando se realiza el estudio estadístico ajustándolo a la cifra de linfocitos CD4. En base a estos resultados, los autores concluyen que la incidencia de herpes zoster es mayor en la población VIH, dependiendo del grado de inmunodepresión y que no constituye un factor independiente de progresión de la enfermedad. En la discusión comentan que se trata del primer estudio en que se relaciona el herpes zoster con marcadores virológicos e inmunológicos de progresión de enfermedad. Comparan los valores obtenidos por ellos con otras series y el papel que puede jugar la terapia antirretrovírica. Por último, comentan la importancia de realizar estudios con este diseño (seguimientos prolongados de cohortes). El trabajo contribuye a clarificar aspectos del herpes zoster en relación a la infección VIH.

R.M. Polo Rodríguez

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Tuberculosis endobronquial en los pacientes infectados por el VIH

Calpe JL, Chiner E, Larramendi CH.
Endobronchial tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1995; 9:1.159-1.164.

Objetivo. *Evaluar la presencia de la tuberculosis endobronquial en pacientes infectados por el VIH.*
Métodos. *Revisión de las historias clínicas de pacientes infectados por el VIH en los que se llevó a cabo una broncoscopia diagnóstica motivado por signos y síntomas pulmonares durante un período de tres años.*
Resultados. *Se llevaron a cabo setenta broncoscopias en 59 pacientes infectados por el VIH. Se diagnosticó tuberculosis*

en 25 pacientes, de los cuales seis presentaron una tuberculosis endobronquial. El hallazgo radiológico más notable fue la linfadenopatía mediastínica y/o hilar en cinco pacientes, asociada de forma ocasional con infiltrados pulmonares miliares (en uno), o un pequeño derrame pleural (en dos). La radiografía de tórax fue normal en un caso. Los hallazgos endoscópicos fueron de hiperemia en cinco, de masas bronquiales caesificadas en cuatro, o protusión de nódulos linfoides extratraqueales (carina, extensa y engrosada, lesiones bronquiales parcheadas) en tres de los seis pacientes. La infección por Mycobacterium tuberculosis se confirmó mediante frotis y cultivo del aspirado bronquial, del lavado broncoalveolar, o de las biopsias bronquiales. En tres casos el diagnóstico fue confirmado mediante la punción transcarinal del mediastino. En todos los casos, la tuberculosis fue la primera infección pulmonar oportunista. Con el tratamiento estándar, la evolución clínica fue satisfactoria en todos los casos sin secuelas bronquiales.
Conclusión. *La tuberculosis endobronquial en los pacientes infectados por el VIH puede ser más frecuente de lo que se ha sospechado. La fibrobroncoscopia sistemática en los pacientes VIH positivos con tuberculosis puede mostrar la frecuencia real de la tuberculosis endobronquial.*

La tuberculosis se presenta con elevada frecuencia entre la población VIH positiva, especialmente, en áreas endémicas. Las formas extrapulmonares, así como la observación de manifestaciones inusuales y de formas graves, son más frecuentes que entre la población general.

Los autores, retrospectivamente, evalúan la incidencia de tuberculosis endobronquial y las características de dichos casos entre la población VIH positiva. Tras describir el material y métodos, exponen las características clínicas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes. Clínicamente, la fiebre, la pérdida de peso y los síntomas respiratorios fueron predominantes; en un caso la radiografía de tórax fue normal presentando una gammagrafía con galio patológica. La tinción de Ziehl en esputo fue negativa en todos los casos. Todos los pacientes presentaban una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200.

En la discusión hacen referencia a la escasez de comunicaciones de tuberculosis endobronquial en pacientes con SIDA. En el trabajo comentado, ésta se presenta en el 25% de los pacientes con tuberculosis pulmonar; sin embargo, dado que no se incluyen pacientes con tuberculosis no sometidos a broncoscopia, este porcentaje podría ser mayor. Como establecen los autores, la única forma de determinar con exactitud la incidencia de tuberculosis endobronquial sería realizando, de forma prospectiva, un estudio broncoscópico a todos los pacientes. No obstante, debido a las dificultades que implica la realización de una broncoscopia a todos los pacientes, parece poco probable la realización de dicho estudio, y habrá que basarse en datos indirectos para conocer la frecuencia de tuberculosis endobronquial. Posteriormente, y siguiendo con la discusión, comentan los mecanismos patogénicos que pueden justificar la afectación bronquial; por último, discuten las características clínicas, radiológicas y broncoscópicas.

J. Verdejo Ortés

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

DIAGNÓSTICO

Transmisión de variantes del VIH-1 resistentes a la zidovudina después de la transfusión deliberada de sangre procedente de un paciente con SIDA: características e historia natural del virus

Veenstra J, Schuurman R, Cornelissen M, et al.
Transmission of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants following deliberate infection of blood from a patient with AIDS: characteristics and natural history of the virus. *CID* 1995; 21:556-560.

Se describe el desarrollo y la persistencia de una inmunodeficiencia grave en una mujer joven previamente con buena salud y poco después de que fuera inyectada de forma deliberada con sangre extraída a un paciente con SIDA. Las poblaciones heterogéneas del VIH en el donante y en el receptor estaban relacionadas de forma tan estrecha como lo estaban los casos de transmisión demostrada, comunicados anteriormente. La proporción relativamente grande de clones no inductores de sincitio (NIS) en el receptor sugiere una supresión selectiva pero no completa de los virus inductores de sincitio (IS). La presencia constante de virus IS podría explicar la presencia de la inmunodepresión grave una vez que el receptor hubo seroconvertido. Una mutación en el codón 215 (indicativo de la resistencia a la zidovudina) estaba presente en los clones IS y NIS del donante, y en los clones NIS del receptor. El relativo aumento de la mutación de la resistencia en el codón 215 en ausencia de tratamiento con zidovudina fue secundario al aumento de clones NIS. Los hallazgos en este caso sugieren que las cualidades del inoculado y/o la vía de transmisión son determinantes importantes de la evolución clínica posterior de la enfermedad por el VIH.

En el caso que se comenta llama la atención la rapidez de desarrollo de la inmunodeficiencia y de la enfermedad. Así, a los cinco meses postinoculación el nivel de CD4+ era inferior a 200/mm³, comenzando con profilaxis anti-*P. carinii*, y un mes más tarde inició terapia antifúngica por una candidiasis membranosa orofaríngea, así como tratamiento con zidovudina. La evolución de la inmunodeficiencia fue tan rápida que a los 138 días postinoculación el nivel de CD4+ era de 40/mm³ y 1.385x10⁹ células estaban infectadas. El corto período de incubación y la rapidez de la evolución se pueden relacionar con el gran inóculo, ya que se inyectaron entre 2 y 5 ml de sangre, de forma similar a lo que se observa con frecuencia en el caso de transmisión vía transfusiones. Por otra parte el estadio de la enfermedad del

caso índice era avanzado, y el número de células infectadas, alto.

Tras la infección primaria el número de CD4 se mantuvo especialmente bajo (menor de 200/mm³). Antes de la seroconversión se observó un pico en la concentración de ARN asociado al virión, del orden de 10⁷ copias/ml, permaneciendo estable con posterioridad a niveles de 10⁴ a 10⁵ moléculas/ml. Estos niveles son similares a los observados en casos de transmisión sexual o percutánea, aunque por el contrario la proporción de células infectadas CD4+ fue considerablemente más alta que lo descrito en otros estudios. El tratamiento con zidovudina no afectó al número de linfocitos CD4+ o a la carga vírica.

Por otra parte, y con objeto de investigar si la persona inoculada se había infectado en realidad con el virus del donante, se estudiaron las secuencias del bucle V3, zona variable 3 de la gp120, a partir del ARN aislado del suero del receptor en los días 20 y 95, y del donante al día 138 postinyección. Se observaron secuencias muy relacionadas entre las dos muestras del receptor y la del donante, identificándose dos subgrupos de variantes en ambos, lo que indica la compatibilidad de transmisión. Por otra parte, las secuencias se compararon con las de 150 virus no relacionados, y no se encontró ninguna que se aproximara tanto.

A partir de los linfocitos del donante a los 138 días de la inoculación, se obtuvieron un 56% de cepas no sincitiales NSI y un 44% de cepas sincitiales SI. En el receptor se obtuvieron a los 112 días un 85% de cepas NSI, y un 15% de cepas SI. En el estudio del ADN de los linfocitos del receptor se encontraron cuatro variantes genotípicas de fenotipo NSI, y dos variantes entre las SI. En el donante se detectaron una cepa NSI y cinco SI. De este análisis se pudo comprobar que el donante y el receptor tenían cepas NSI idénticas en la secuencia de V3 y con pequeñas diferencias en las cepas SI, por lo que se puede concluir que ambos tenían una población vírica heterogénea con distinta composición de virus idénticos. En cuanto a la resistencia a la zidovudina, se pudo detectar mutación en posición 215 en el 93% del ARN del donante, y en el 100% de las cepas NSI, y el 50% de las SI en el día 138 postexposición. En el receptor, y a pesar de no haber usado zidovudina, se encontraron 4% el día 20 y 100% con codón mutado al día 95.

Como vemos, al comienzo de la infección, cuando los individuos están todavía asintomáticos, la población vírica consiste generalmente en cepas NSI, aun después de la detección de cepas SI. Así, en el receptor encuentran una mezcla de ambos tipos de virus productores de distintos efectos citopáticos, con menor proporción que en el donante (44% frente a 15%). Sin embargo, la presencia continuada de cepas SI en el receptor explicaría la caída continuada y grave de los linfocitos CD4+, así como una progresión más rápida.

Este es el segundo caso que se describe de una inoculación deliberada de VIH en el hombre. Se ha producido con la introducción de una cantidad de sangre importante, que contenía un gran número de células