

## TEMAS ACTUALIZADOS

Laboratorio de Investigaciones del SIDA

# DEFINICIÓN DE CASO Y CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH Y SIDA

Dr. Héctor Manuel Díaz Torres, Dra. Ana Luisa Lubián Caballero

## RESUMEN

Se revisó la definición de caso y los sistemas de clasificación de la infección por VIH y SIDA empleados hasta la fecha y se mencionaron sus limitaciones para su aplicación en la práctica clínica porque los primeros sistemas fueron creados con fines de vigilancia epidemiológica de la infección y la aparición de casos de SIDA. Se comentó el papel de la definición y sistemas de clasificación simplificados que se usan en países con limitaciones de recursos, donde no es posible emplear medios de diagnóstico adecuados. Se hizo énfasis en que el uso de estos sistemas en la atención médica y la investigación implica la necesidad de complementar los criterios clínicos con el uso de marcadores de progresión eficientes, que ayuden a estimar el pronóstico y permitan evaluar la eficacia de la terapéutica antirretroviral. Finalmente se valoró el impacto de los marcadores sustitutivos inmunológicos y virológicos en el perfeccionamiento de los sistemas de clasificación.

Descriptores DeCS: INFECCIONES POR VIH/clasificación; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/clasificación

## DEFINICIÓN DE CASO

La primera identificación de caso de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue desarrollada en 1982 por los centros para el control de enfermedades (CDC, por sus siglas en idioma inglés) de Atlanta, Estados Unidos y aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985.<sup>1</sup> Esta definición se ha ido perfeccionando a lo largo de los años y actualmente se usa la versión revisada y acepta-

da por los CDC en 1987<sup>2,3</sup> que incluye como casos a personas con alguna de las enfermedades indicadoras de SIDA que se relacionan en la tabla 1, en ausencia de otras causas conocidas de inmunodeficiencia celular, como son la terapéutica inmunosupresora, determinadas neoplasias y la inmunodeficiencia congénita.

En ausencia de pruebas de laboratorio que indiquen infección por VIH, la presencia de alguna de las causas de inmunodeficiencia señaladas inhabilitan las

condiciones relacionadas en la tabla 1 como indicadores de SIDA. Si las pruebas de laboratorio para VIH no fueron realizadas o sus resultados son inconclusos y el paciente no tiene otras causas de inmunodeficiencia, las enfermedades relacionadas en dicha tabla indican SIDA, si fueron diagnosticadas de forma definitiva. Aunque esté presente otra causa de inmunodeficiencia, si las pruebas de laboratorio de forma inequívoca positivas de infección por VIH, las condiciones relacionadas en la tabla 1 indican SIDA, si cumplen los criterios de localización y características señalados y si se diagnostican de forma definitiva. En general, el diagnóstico presuntivo de las condiciones indicadoras de SIDA tiene valor en ausencia de otras causas de inmunodeficiencia y cuando se cuenta con pruebas de laboratorio que indican infección por VIH.

Esta definición tiene gran interés desde el punto de vista epidemiológico porque su empleo extensivo permite conocer el número de casos de SIDA en el mundo, diagnosticados de forma uniforme; sin embargo, resulta insuficiente porque no incluye a todos los pacientes. La experiencia posterior ha dado a conocer otras enfermedades con formas de presentación que indican SIDA en individuos infectados por el VIH; mientras que condiciones como el sarcoma de Kaposi, considerado indicador de SIDA, también ha sido reportado en individuos jóvenes en ausencia de infección por VIH.<sup>4,5</sup> Esta definición de caso es de difícil aplicación en áreas donde la falta de recursos determina que el diagnóstico de laboratorio resulte inadecuado y no sea posible confirmar la sospecha clínica de infecciones oportunistas (IO) y neoplasias relacionadas. Por esta razón, en octubre de 1985, en un taller realizado en Bangui, República Centroafricana, la OMS desarrolló una definición clínica para África<sup>6,7</sup>

región donde frecuentemente no se dispone de pruebas para el diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH. La definición de Bangui incluye como criterios mayores a la fiebre prolongada más de un mes, pérdida de peso involuntaria mayor del 10 % del peso corporal total y diarrea crónica por más de un mes. Los criterios menores son tos persistente más de un mes en ausencia de tuberculosis pulmonar y los siguientes hallazgos al realizar el examen físico: dermatitis prurítica generalizada, herpes zoster, candidiasis orofaríngea, herpes simple crónico ulcerativo o agresivo y linfadenopatía generalizada. La presencia de sarcoma de Kaposi o criptococosis se considera evidencia suficiente para establecer el diagnóstico. Un caso de SIDA se define cuando el portador presenta por lo menos, 2 signos mayores y 1 menor, en ausencia de otras causas de inmunodepresión. No se necesitan evidencias serológicas de infección por VIH para usar esta definición.

Algunos estudios en África han mostrado una sensibilidad entre el 35 y el 65 % para la definición de Bangui.<sup>8</sup> En Uganda, un estudio realizado por médicos cubanos en 1989 señala una sensibilidad del 75 %, especificidad del 82 %, valor predictivo positivo del 85 % y eficiencia del 78 %.<sup>9</sup>

En 1989, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Caracas, Venezuela, desarrolló una nueva definición clínica para ser usada en países en vías de desarrollo donde lo empleado por los CD no es práctica y la definición de Bangui desaprovecha el recurso del diagnóstico serológico, a veces disponible en los países de nuestra región. La definición de Caracas (tabla 2) requiere de una serología positiva para VIH y también tiene en cuenta la radiología y el laboratorio clínico en el estudio de los pacientes.<sup>10</sup> En la versión

revisada (Weniger BG, Zacarías E. *The working group on AIDS case definition. The new Caracas AIDS definition: a practical case surveillance tool developed for use in advanced developing countries. Abstract WC96. VI International Conference on AIDS*. Florencia, 1991.), el número de puntos para definir un caso como SIDA debe ser igual a 10 o mayor y además se necesita una serología para VIH positiva en ausencia de otras causas conocidas de inmunodepresión.

El conocimiento de definiciones de caso como las de Bangui y Caracas permi-

te al médico enfrentar el diagnóstico positivo del SIDA y el diagnóstico diferencial en condiciones de carencia de recursos y falta de facilidades de laboratorio para definir las IO o las neoplasias que pueden estar afectando al enfermo y brinda la posibilidad de orientar el diagnóstico de SIDA aún cuando no disponga de pruebas serológicas de detección de anticuerpos contra el VIH. También debe tenerse en cuenta que el valor predictivo de estas definiciones depende de la prevalencia de la infección por VIH en la población donde se emplee.<sup>11</sup>

TABLA 1. Condiciones incluidas en la definición revisada de caso de SIDA de CDC/OMS de 1987

Condición	Localización o característica
1. Hongos	
- Candidiasis	Esófago, tráquea, bronquios, pulmones
- Coccidioidomycosis	Diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis	Extrapulmonar
- Histoplasmosis	Diseminada o extrapulmonar
2. Parásitos	
- Pneumocystis carinii*	Neumonía
- Cryptosporidiosis	Diarrea más de un mes
- Isosporiasis	Diarrea más de un mes
- Toxoplasmosis	Cerebral, excluyendo recién nacidos
3. Bacterias	
- Micobacteria atípica	Diseminada o extrapulmonar
- Tuberculosis	Diseminada o extrapulmonar
- Salmonella	Septicemia recurrente no tifoídica
4. Virus	
- Citomegalovirus	Excluye hígado, bazo, ganglios y < 1 mes de edad
- Virus herpes simple	Ulceraciones, bronquitis, neumonitis, esofagitis
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	
- VIH	Encefalopatía, síndrome consuntivo
5. Neoplasias	
- Linfoma de Burkitt	
- Linfoma inmunoblástico	
- Linfoma primario de cerebro	Pacientes < 60 años ó > 60 VIH +
- Sarcoma de Kaposi	Pacientes < 60 años ó 60 > 60 VIH +

\* Actualmente reclasificado como hongo por su estructura genómica.<sup>28</sup>

TABLA 2. Definición de Caracas Revisada

Síntomas y diagnósticos*	Puntos
- Sarcoma de Kaposi	10
- Tuberculosis diseminada/extrapulmonar/pulmonar no cavitaria	10
- Candidiasis oral/leucoplasia pilosa	5
- Tuberculosis pulmonar cavitaria	5
- Herpes zoster < de 60 años	5
- Disfunción del sistema nervioso central	5
- Diarrea ≥ 1 mes, intermitente o constante	2
- Fiebre ≥ 1 mes, intermitente o constante	2
- Pérdida de peso > 10 % del peso corporal	2
- Astenia ≥ 1 mes	2
- Dermatitis persistente	2
- Anemia, linfopenia, trombocitopenia	2
- Tos persistente o neumonía no tuberculosa	2
- Linfadenopatía ≥ 1 mes (2 o más cadenas extrainguinales)	2

\* Se requieren 10 puntos o más para definir a un caso como SIDA

## SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

Un buen sistema de clasificación clínica permitirá diferenciar las etapas de la infección por VIH y facilitará el cuidado de los pacientes con guías de seguimiento y tratamiento apropiados. Se han propuesto diferentes sistemas de clasificación, como el del CDC/OMS de 1986<sup>12</sup> revisado en 1997 y basado en las manifestaciones clínicas de la infección por VIH; la clasificación del Instituto *Walter Reed* de Estados Unidos<sup>13</sup> y las clasificaciones de la OMS de 1990<sup>14</sup> y de los CDC de 1993,<sup>15</sup> que tienen en cuenta elementos clínicos y marcadores de progresión, fundamentalmente el conteo total de linfocitos CD4+.

### CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH. CDC/OMS, 1987

- Grupo I: Infección aguda.
- Grupo II: Infección asintomática.
- Grupo III: Linfadenopatía generalizada persistente.

- Grupo IV: Otras enfermedades:

- Subgrupo A: Enfermedad constitucional.
- Subgrupo B: Enfermedad neurológica.
- Subgrupo C: Enfermedad infecciosa secundaria

Categoría C1: Enfermedad infecciosa especificada en la definición SIDA de los CDC (tabla 1).

Categoría C2: Otras enfermedades infecciosas secundarias.

- Subgrupo D: Cánceres secundarios.
- Subgrupo E: Otras condiciones.

La clasificación CDC/OMS revisada en 1987 fue desarrollada con fines epidemiológicos, por consiguiente no facilita el manejo clínico ni proporciona información para el pronóstico. Por ejemplo, distingue entre pacientes asintomáticos (estadio II, y pacientes del estadio III con linfadenopatía generalizada persistente (LGP), cuando actualmente se reconoce

para ambos grupos un pronóstico semejante.<sup>16,17</sup>

Como todos los pacientes con síntomas por la inmunodepresión que causa la infección por VIH no cumplen criterios para ser clasificados como portadores del SIDA, en la década de los 80 se hizo popular el concepto de complejo relacionado con el SIDA (CRS). Se han propuesto diferentes definiciones de CRS, la mayoría de ellas requieren exámenes de laboratorio que son impracticables en países en vías de desarrollo. Una de las definiciones de CRS<sup>18</sup> incluye como signos o síntomas clínicos los siguientes elementos: linfadenopatía periférica, fiebre mayor de 38 °C, pérdida del 10 % o más del peso corporal total, malestar o fatiga y sudoración nocturna y como datos de laboratorio: anemia, leucopenia o linfopenia, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, disminución del número de células CD4+, inversión del cociente CD4/CD8, respuesta disminuida de los linfocitos a mitógenos, energía cutánea y niveles elevados de inmunocomplejos circulantes. Un paciente con CRS debe presentar 2 o más signos o síntomas y 2 más datos de laboratorio durante, al menos 3 meses.

La clasificación CDC/OMS de 1987 se aplica a individuos en los que se ha confirmado la infección por VIH. La expresión clínica más frecuente de la infección aguda (grupo I) es un cuadro autolimitado, similar a la mononucleosis infecciosa, pero pueden presentarse procesos más serios como meningitis aséptica o mielopatía aguda por el propio VIH e inmunosupresión transitoria. Estos síntomas se asocian a seroconversión para VIH.<sup>19</sup> Muchas veces la infección aguda no tiene manifestaciones clínicas o estas son tan leves que el paciente no las percibe. Todo paciente del grupo I puede ser reclasificado en otro grupo siguiendo la resolución de este síndrome

agudo. La mayor parte de los pacientes infectados se encuentra en el estadio asintomático (grupo II); estos individuos pueden ser subclassificados de acuerdo con los datos de laboratorio y para pertenecer a este grupo no deben haber tenido síntomas o signos previos que puedan hacerlos clasificar en los grupos III o IV.

La LGP se caracteriza por adenopatías de 1 cm de diámetro o mayores en 2 o más cadenas extrainguinales durante más de 3 meses. Cada subgrupo del grupo IV puede incluir individuos con muy pocos síntomas o severamente enfermos; por lo que no todos se clasifican como enfermos de SIDA. La enfermedad constitucional se define por uno o más de los siguientes elementos: fiebre o diarrea persistentes por más de un mes y pérdida de peso mayor del 10 % del peso corporal total; en ausencia de otra causa diferente de la infección por VIH. La enfermedad neurológica se define por una o más de las siguientes condiciones: demencia, mielopatía o neuropatía periférica; en ausencia de otra causa diferente de la infección por VIH. Las enfermedades infecciosas de la categoría C1 se pueden revisar en la tabla 1 y las de categoría C2 incluyen: leucoplasia pilosa oral, candidiasis oral, herpes zoster, bacteriemia recurrente por *Salmonella*, nocardiosis y tuberculosis.

La clasificación de *Walter-Reed* permite ubicar mejor el momento evolutivo en que se encuentra el paciente y brinda información sobre el pronóstico. Incluye el conteo de células CD4+ y las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, por lo que se hace difícil su empleo en países en vías de desarrollo.

En 1990, la OMS propuso un nuevo sistema de clasificación basado en datos clínicos y de laboratorio (tabla 3), que agrupa a las personas VIH+ en 4 estadios según categorías de pronóstico clínico y es-

cala de desempeño. Los estadios se subdividen en 3 categorías de laboratorio (A, B, y C) en dependencia del nivel de células CD4+ o en su defecto del número total de linfocitos. Los estadios clínicos incluyen las siguientes categorías de pronóstico clínico: 1. personas asintomáticas o con LGP; 2. enfermedad leve, 3. enfermedad moderada y 4. enfermedad severa, equivalente a SIDA.

Adicionalmente, el estadiaje clínico incluye la siguiente escala de desempeño: 1. Asintomático con actividad normal; 2. sintomático con actividad normal; 3. en cama < 50 % del tiempo y 4. en cama ≥ 50 % del tiempo. Para los estadios 2, 3 y 4 se relacionan las condiciones o enfermedades indicadoras correspondientes; por razones de espacio no las incluimos en esta revisión.

El uso de la clasificación de la OMS en la cohorte del *Vancouver lymphadenopathy/AIDS study* (VLAS) mostró que el tiempo promedio de progresión a estadio 4 desde los estadios 1, 2 y 3 fue de 6,4; 5,3 y 3,8 años para las personas de los estadios 1, 2, y 3, respectivamente, sin cambios en los resultados cuando se reemplazó el nivel de células CD4+ por el nivel de linfocitos en el análisis; por lo que se considera que esta clasificación proporciona adecuada información para el pronóstico.<sup>18</sup>

Los CDC han revisado la clasificación anterior<sup>14</sup> y han propuesto un nuevo sistema a partir de 1993 (tabla 4). Esta nueva clasificación incluye como casos de SIDA a todos los pacientes con niveles de células CD4+ inferiores a 200/mm<sup>3</sup> (A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>) aunque no tengan manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA y en la categoría C agregó neumonía recurrente, tuberculosis pulmonar y cáncer invasivo de cérvix. En la categoría clínica B incluye condiciones no contempladas en C y que indican de-

fecto de la inmunidad celular: angiomatosis bacilar, candidiasis orofaríngea, candidiasis vulvovaginal persistente, displasia cervical moderada a severa, carcinoma cervical *in situ*, fiebre de 38,5 °C o más, diarreas por más de un mes, leucoplasia pilosa, púrpura trombocitopénica idiopática, listeriosis, enfermedad inflamatoria pélvica y neuropatía periférica.

Sin embargo, las manifestaciones clínicas no constituyen buenos marcadores de progresión porque aparecen tardíamente en el curso de la infección por VIH, cuando el compromiso inmunológico ya se ha establecido<sup>20</sup> y, por tanto sólo se usan para documentar el estadio de la infección y como indicadores de fracaso de la terapia antirretroviral. De manera que es muy importante identificar pruebas de laboratorio que tengan capacidad para predecir la progresión clínica de la infección durante el estadio asintomático y puedan usarse independientemente de la clínica como marcadores sustitutos. Estos marcadores se pueden dividir en 2 grupos fundamentales: inmunológicos y virológicos.<sup>21</sup>

Entre los primeros, se han usado, de forma heterogénea, el recuento de linfocitos CD4+, CD8+ y la relación CD4/CD8, pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, niveles de inmunoglobulina A, titulación de anticuerpos frente a proteínas del núcleo viral,<sup>22</sup> indicadores inespecíficos de la actividad inmune como son la concentración sérica de β<sub>2</sub> microglobulina neopterina, factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas. Hasta la fecha, el mejor marcador de este grupo es el conteo total de linfocitos CD4+, incluido como elemento fundamental de las clasificaciones del Instituto *Walter Reed*, los CDC y la OMS<sup>13-15</sup> lo que permite el uso de dichas clasificaciones como variables clínicas de medida en los ensayos con antirretrovirales.

Hasta el advenimiento de las modernas técnicas de biología molecular para estudio de la carga viral, la detección de la antigenemia p24 por métodos de ELISA ha sido el marcador virológico más usado; su aparición durante el tratamiento o el aumento de su concentración, si ya estaba presente, indican fracaso de la terapéutica.<sup>23</sup>

En los últimos 20 meses, la posibilidad de contar el número de copias del ARN viral (carga viral) en suero o plasma mediante transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), técnica de ADN ramificado («*branched DNA*») y amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA) ha permitido

realizar estudios que sitúan la determinación de la carga viral cerca de las condiciones ideales que debiera reunir un marcador.<sup>24,25</sup> Actualmente se considera un requisito obligado de los ensayos clínicos y se hacen esfuerzos por introducirlo en la práctica asistencial.<sup>26</sup> Todos los algoritmos de tratamiento que se han propuesto recientemente incluyen la determinación de la carga viral, junto al conteo de células CD4+, como bases indispensables para tomar decisiones terapéuticas.<sup>26-28</sup> Atendiendo a estas observaciones podemos esperar que en los sistemas de clasificación de la infección por VIH y SIDA que se propongan en el futuro se incluya la determinación de la carga viral.

TABLA 3. Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS en 1990

Linfocitos	o CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )	1	2	3	4
		Asintomáticos/ LGP	Leve	Moderado	Svero
(A) > 2 000	> 500	1A	2A	3A	4A
(B) 1 000 - 2 000	200-500	1B	2B	3B	4B
(C) < 1 000	< 200	1C	2C	3C	4C

TABLA 4. Clasificación de los CDC de 1993

Categorías de Linfocitos CD4+	Categorías clínicas		
	A	B	C
	Infección aguda Infección asintomática o LGP	Infección sintomática no A o C	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) ≥ 500 cel/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
(3) < 200/μL	A3	B3	C3

## SUMMARY

The case definition as well as the systems of classification of the infection due to HIV and AIDS used up to date were reviewed. The limitations of their application in the clinical practice were also mentioned since the first systems were created to establish an epidemiological surveillance of the infection and because of the appearance of AIDS. The role of the definition and of the simplified classification systems that are utilized in countries with limitations of resources where it is not possible to use adequate diagnostic aids is also analyzed here. It was stressed that the utilization of these systems in medical attention and research leads to the necessity of complementing clinical criteria with the use of efficient progression markers that help to estimate the prognosis and to evaluate the efficiency of the antiretroviral therapeutics. Finally, it was assessed the impact of the alternate immunological and virological markers on the improvement of classification systems.

Subject headings: HIV INFECTIONS/classification; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/classification.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. WHO/CDC case definition for AIDS. *Wkly Epidem Rec* 1986;61:69-76.
2. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36 (1 suppl):1S-15S.
3. WHO. 1987 revision of CDC/WHO case definition for AIDS. *Wkly Epidemiol Rec* 1988;63:1-8.
4. Afrasiabi R, Mitsuyasu RT, Nishanian P, Schwartz, Fahey JL. Characterization of a distinct subgroup of high risk persons with Kaposi's Sarcoma and Good Prognosis. *Am J Med* 1986;81(6):966-73.
5. Soriano V, Hewlett I, Castro A, García-Minet P, Lecha M, Tor J. Sarcoma de Kaposi en sujetos españoles VIH negativos. *Pub Of SEISIDA* 1992;3(3):166-67.
6. WHO. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Workshop on AIDS in Central Africa, Bangui 22-25 October 1985. *Wkly Epidem Rec* 1986;44:342.
7. Colebunders R, Mann JM, Francis H, Bila K, Izaley L, Kabonde N, et al. Evaluation of a clinical case definition of AIDS in Africa. *Lancet* 1987;1:492-94.
8. Gallant JE, Somani J, Richard EC, Chaisson RE, Staton D, Smith M, et al. Diagnostic accuracy of three clinical case definitions for advanced HIV disease. *AIDS* 1992;6(3):295-9.
9. Diaz HM, Poutou E, Salomé F, Torres A. Manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA en un grupo de pacientes ugandeses. *Rev Cubana Med* 1992;31(3):177-83.
10. PAHO. Working group on AIDS case definition. *Epidemiol Bull* 1990;10:9-11.
11. Fletcher RH. Diagnóstico. En: Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología Clínica*. 2 ed. Barcelona: Ediciones Consulta, SA; 1989:56-7.
12. CDC. Classification System for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* 1986;35:334-9.
13. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV III/LAV infection. *N Engl J Med* 1986;314:131-2.
14. WHO. Interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. *Wkly Epidem Rec* 1990;65:221-8.
15. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(No. RR-17):1-17.
16. Moss AR, Bachetti P, Osmond D, Walter K, Chaisson RE, States D, et al. Seropositivity of virus of human immunodeficiency and the development of AIDS related condition: Three year follow-up of the San Fco Gral Hospital cohort. *Br Med J* 1988;269:745-50.
17. Eyster ME, Gail MN, Ballard JO, Al-Mondhry H, Goerd JJ. Natural history of human immunodeficiency virus infection in hemophiliacs: effects of T cell subset, platelet count and age. *Ann Intern Med* 1987;107:1-6.
18. González JM, Martínez ML. Manifestaciones clínicas de la infección por el VIH. *Pub of SEISIDA* 1990;1(3):78-81.



19. Díaz HM, Rodríguez O, Sánchez ML. Retrovirosis aguda. Informe de un caso. Rev Cubana Med 1995;34(1):3-7.
20. Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB, Lyter D, Solomon RE, Dudley J, et al. Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship with the immune deficiency, a report from the Multicenter AIDS cohort study. Ann Intern Med 1987;107:474-80.
21. Lange J, de Wolf F, Goudsmit J. Markers for progression in HIV infection. AIDS 1989;3(suppl 1):S153-S160.
22. Díaz H, Silva E, Rodríguez O, Bárcenas M, Lubián A, Joanes J. Uso del ELISA DAVIH Ac p24 en el seguimiento clínico de personas infectadas por el VIH-1. LABORAT-acta 1996;8(1):15-18.
23. Katzenstein DA, Holodney M, Israelski DM, Sengupta S, Mole LA, Bulp JL, et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. Relationship to stage of disease and antiviral treatment. J Acquir Immun Defic Syndr 1992;5(2):107-12.
24. Ho DD. Viral counts in HIV infection. Science 1996;272:1124-5.
25. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Tood JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-70.
26. Carpenter C, Fischl M, Hammer S, Hirsch M, Jacobsen D, Katzenstein D, et al. Tratamiento antirretroviral para la infección por HIV en 1996. Recomendaciones de un panel internacional. JAMA (esp) 1996;276(2):146-54.
27. San Francisco AIDS Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Bulletin of Experimental Treatments for AIDS (Beta) 1997 June: 11-22.
28. Benenson Abram S. Neumonía debida a Pneumocystis carinii. En: Benenson Abram S. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15 ed. Washington DC. OPS. Publicación Científica No. 538;1992:384-6.

Recibido: 14 de octubre de 1997. Aprobado: de mayo de 1998.

Dr. *Héctor Manuel Díaz Torres*. Laboratorio de Investigaciones del SIDA, Carretera de Tapaste y 8 vías, San José de las Lajas, Ciudad de La Habana, Cuba.