



Universidad de Granada



Facultad de Odontología

TESIS DOCTORAL

**EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES ORALES
ASOCIADAS AL SIDA DE ORIGEN VIRAL**

ROBERTO de BERRAZUETA FERNÁNDEZ

Granada, 2007.

*A mi padre, José Antonio de Berrazueta Alonso, que a sus 91 años sigue asistiendo a la clínica y se entusiasma con los últimos avances en odontología.
A mis hermanos dentistas, Pedro y Manolo.
A mis hijos, M^a Luisa, dentista ella y su hermano Roberto, futuro proyecto.*



Universidad de Granada



Facultad de Odontología

ALEJANDRO CEBALLOS SALOBREÑA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA BUCAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que los trabajos efectuados en la elaboración de la Memoria de Investigación titulada: **"EVOLUCION DE LAS LESIONES ORALES ASOCIADAS AL SIDA DE ORIGEN VIRAL"** presentada por D. Roberto de Berrazueta Fernandez, han sido realizados bajo mi coodirección y supervisión, reuniendo las condiciones académicas necesarias para su presentación, para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste donde proceda, firmo la presente en Granada a 9 de Julio de 2007.

Fdo.: Prof. Alejandro Ceballos Salobreña



CONSTANCIA:

Por medio de la presente se hace constar que el alumno Don ROBERTO de BERRAZUETA FERNANDEZ, con documento de identidad n° 13656584 N, estuvo realizando el trabajo de Investigación titulado: “EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES ORALES ASOCIADAS AL SIDA DE ORIGEN VIRAL” bajo mi codirección, la cual concluyo satisfactoriamente, reuniendo todos los requisitos necesarios para su defensa ante el tribunal que se elija para tal fin.

Cordialmente

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU”

Cd. Universitaria, D.F., 9 julio -2007

Dr. Luis Alberto Gaitán Cepeda

INDICE

AGRADECIMIENTOS	6
JUSTIFICACION	7
INTRODUCCION	8
ANTECEDENTES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	9
-EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	9
EL SIDA EN ESPAÑA	14
FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR VIH	19
BIOLOGIA DEL VIH	20
CICLO VITAL DEL VIH	21
PATOGENIA DE LA INFECCION POR VIH-1	23
CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD ASOCIADA AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	24
ESTADIOS DE LA INFECCIÓN	26
MARCADORES PARACLÍNICOS DE LA INFECCIÓN POR VIH	29
DEFINICIÓN DE CASO SIDA	31
MANIFESTACIONES ORALES ASOCIADAS A LA INFECCION POR VIH	35
MANIFESTACIONES ORALES VIRALES	39
TRATAMIENTOS ANTIRETROVIRALES Y SU REPERCUSION SOBRE LAS LESIONES ORALES ASOCIADAS	48
OBJETIVOS DEL TRABAJO	54
MATERIAL Y MÉTODO	55
SELECCIÓN DE PACIENTES	55
PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	55
CLASIFICACIÓN DE LOS ENFERMOS SEGÚN NORMAS DEL CDC	56
EXAMEN ORAL	57

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	59
RESULTADOS	60
DATOS DEMOGRÁFICOS	60
DATOS CLÍNICOS	61
DISTRIBUCIÓN DC4	61
DISTRIBUCIÓN POR CARGA VIRAL	63
DISTRIBUCIÓN EN RELACIÓN A LA PRACTICA DE RIESGO	65
RESULTADOS DEL TOTAL DE LAS LESIONES VIRALES	66
DISTRIBUCIÓN DE LEUCOPLASIA VELLOSA	68
DISTRIBUCIÓN DE HERPES SIMPLE	75
DISTRIBUCIÓN DE SARCOMA DE KAPOSI	81
DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES VIRALES SEGÚN EL TRATAMIENTO	
ANTIRETROVIRAL	86
CORRELACIÓN ESTADÍSTICA	91
DISCUSIÓN	94
CONCLUSIONES	104
BIBLIOGRAFIA	105

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Dr. Alejandro Ceballos, codirector de este trabajo. No serán estas letras suficientes para mostrarle mi gratitud. De él aprendí la filosofía y el afán del investigador que desconoce horarios y descanso.

Al Dr. Luis Alberto Gaitán Cepeda: codirector de este estudio por su gran ayuda.

He de expresar mi más sincero agradecimiento la Licenciada Nancy Arzate Mora, de la Facultad de Odontología de la UNAM (México), quien ha sido de ayuda inestimable en la organización de la base de datos y en el estudio estadístico de los resultados

A Esperanza Corchete, secretaria de mi clínica, cuya colaboración ha sido inestimable a la hora de recoger protocolos, revisar la pruebas de galera, lo que ha hecho posible poner punto y final a este trabajo.

JUSTIFICACION

La presente Tesis forma parte de una línea de investigación que tiene como objetivo principal el estudio de las diferentes condiciones orales que presentan los pacientes infectados por el VIH, así como sus factores de riesgo, sus factores pronósticos, prevención de salud bucal.

Este trabajo estudia el comportamiento de las lesiones virales orales en los Pacientes infectados por VIH/SIDA que acuden al Hospital Carlos Haya de Málaga.

Con la finalidad de poder contribuir a una mejora en la calidad de salud bucal que indudablemente redundara en una mejor calidad de vida de esta población.

Las graves consecuencias que está teniendo para la humanidad la aparición del SIDA, hace que nos veamos en la obligación de implicarnos en la medida de nuestras posibilidades, al diagnóstico precoz de la infección por VIH al reconocer las lesiones orales asociadas y aplicar el tratamiento adecuado.

Habiendo observado que en nuestro medio se han realizado escasos estudios sobre la frecuencia de las lesiones orales específicamente las lesiones virales y su relación con los diferentes parámetros generales de la enfermedad, hemos decidido realizar este trabajo.

INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia Humana 1 (VIH9) se caracteriza por provocar una reducción paulatina y progresiva del número de linfocitos T CD+ (CD4), hasta llegar a su total depleción teniendo como consecuencia una alteración y disminución de la inmunidad celular que se acompaña de un incremento de las infecciones oportunistas en estos pacientes alterando gravemente su calidad de vida.¹ Aunque a partir de la introducción de la terapia Antiretroviral Altamente Activa (HAART), se ha modificado la incidencia de lesiones oportunistas, se han reducido substancialmente y ha provisto de una alternativa que ha permitido alargar y mejorar la calidad e vida de los pacientes y llevar a esta enfermedad infecciosa a un estado de cronicidad².

Las lesiones orales relacionadas a la infección por VIH (LO-VIH) son un importante parámetro para conocer la evolución de la enfermedad VIH/SIDA, y a menudo representa un rasgo que puede predecir el deterioro de salud de dichos pacientes³. A algunas LO-VIH se les ha atribuido un importante valor diagnóstico en el monitoreo del estado inmune del paciente además de poder conocer a través de ellas el comportamiento y la evolución de la epidemia. De las LO-VIH las que han sido más ampliamente estudiadas son las infecciones oportunistas micóticas, específicamente la *Candidiasis* Oral (OC). La OC tiene un importante valor pronóstico de progresión de la enfermedad por VIH al estar íntimamente relacionada a inmunosupresión profunda y carga viral elevada, siendo también una predicción de las probabilidades de otras infecciones oportunistas^{4,5}. Aún más actualmente se ha propuesto a la OC como un Marcador clínico de falla de tratamiento antiretroviral. Por lo que se ha considerando al diagnostico clínico, un marcador importante que junto con otros marcadores como el biológico y el analítico, dan una perspectiva más global del paciente⁶.

Por otra parte, a pesar de que a algunas infecciones oportunistas orales de origen viral también se les ha atribuido un valor diagnóstico y pronóstico para la infección por VIH, su evolución a través del tiempo de la pandemia de

VIH es prácticamente desconocida. Es por ello importante saber y conocer la evolución que han mantenido las lesiones virales con el fin de contribuir al mejor entendimiento de la evolución por VIH y establecer si las lesiones virales han conservado su valor pronóstico, el principal objetivo del presente trabajo es establecer las tendencias temporales de las presencias de las lesiones oportunistas orales virales y tratar de establecer si ha habido algún cambio temporal en relación a el estado inmunológico/virológico, vía de contagio, género y terapia antiretroviral.

ANTECEDENTES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El SIDA, epidemia imprevista e imprevisible según el marco de conocimiento antiguo, es la primera de las pandemias con grandes implicaciones médicas, políticas, económicas, sociales y culturales postmodernas.⁷

Se puede considerar al SIDA como una enfermedad nueva en la medida en que hasta los años setenta no era concebible. Una enfermedad se definía por síntomas o bien, por lesiones de las estructuras anatómicas, pero esto no caracteriza al SIDA; enfermedad sin síntomas clínicos propios, marcada por lesiones subcelulares invisibles. Y al mismo tiempo no es nueva, el agente causal existe desde hace mucho tiempo y, oculto tras otras enfermedades infecciosas, provoca estados patológicos esporádicos o incluso colectivos pero muy limitados en tiempo y en espacio.⁷

EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

El sida del 2007 es distinto al de 1981. No ha cambiado el virus, pero sí las poblaciones afectadas. No se ha modificado la agresividad de la enfermedad, pero sí las perspectivas terapéuticas. No existe aún la vacuna esperada, pero sí la posibilidad de prevenir la infección. El sida se ha convertido en compañero inseparable de nuestra cotidianidad, de nuestra especie.⁸

Llegado el tercer milenio, las enfermedades siguen siendo uno de los mejores índices para sopesar la marcha de las políticas económicas.^{8,7} Hay males de ricos y de pobres; y hay quien muere por desnutrición o quien fenece por obesidad extrema. Mientras que en el mundo pobre las infecciones siguen defenestrando a la población, la óptica distorsionada y complaciente de las políticas hostigadoras del Primer mundo, unidas a los incomprensibles disfraces de la ética y la religión en nuestro medio, han logrado su cometido: poner a salvo a la mayoría de los habitantes de los países ricos, excluyendo por supuesto a las minorías.⁹

Las primeras referencias de lo que posteriormente se conocería como AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) o SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) proceden de EE.UU. donde a mediados de 1981 se describieron los primeros casos, pero existen datos contrastados de que la diseminación del virus de la inmunodeficiencia humana empezó de forma inadvertida durante la mitad o final de 1970.¹⁰

En 1981, el Centro para el Control de Enfermedades o CDC (Center for Diseases Control) de Atlanta (USA) emite un primer informe describiendo una serie de varones homosexuales, jóvenes, de raza blanca, residentes en Nueva York, Los Ángeles y San Francisco que padecían una serie de procesos atribuibles a una inmunodeficiencia celular adquirida, con alteraciones de la inmunidad celular hasta entonces no descritas, que facilitaban el padecimiento de infecciones respiratorias oportunistas poco habituales entre los que destacaba la neumonía por *Pneumocystis carinii*, y tumores infrecuentes en la población general, como el sarcoma de Kaposi cuya aparición se asociaba hasta entonces a la raza negra y a algunas estirpes de raza hebrea.

Así, en marzo de 1981, Gottlieb y cols¹¹ publicaron un trabajo titulado: "Pneumocystis pneumonia-Los Ángeles", en el que presentaban una serie de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y candidiasis mucosa en homosexuales previamente sanos. A partir de ese momento, se reconocía al SIDA como una nueva entidad nosológica, se iniciaba su estudio y la difusión

de los conocimientos científicos de una enfermedad que alcanzaría dimensiones epidemiológicas de pandemia.

Si bien inicialmente sólo se describió en homosexuales, pronto empezarían a observarse algunos casos de SIDA en mujeres y niños pequeños, así como heterosexuales, drogadictos e individuos que habían recibido previamente transfusiones. Así se pudo establecer que el SIDA era una enfermedad infecciosa y que la inmunodeficiencia que la caracteriza era inducida por un agente vírico.

Los Dres. Essex, del Instituto Nacional de Salud Pública de Harvard, y Gallo, del Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda, sospecharon que sería un Virus de la familia de los HTLV (Human T Cell Leukemia Virus), que son retrovirus capaces de producir leucemias en mamíferos, el causante del SIDA.

En 1983 Luc Montagnier y cols lograron establecer que el agente causal del SIDA, en el Instituto Pasteur de París aislaron a partir de la sangre y tejidos de un paciente con SIDA un retrovirus que denominaron Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) que demostró ser agente causal de SIDA ¹²virus RNA de la familia de los Retrovirus, subfamilia de los lentivirus, que se denominó virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ello permitió en 1985, desarrollar un test diagnóstico de esta infección por método de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), como también un test confirmatorio específico (Western blot).¹³.

El Comité Internacional de Taxonomía de los Virus, buscando el consenso entre los investigadores franceses y estadounidenses, acordó denominar al retrovirus causante del SIDA como Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). ¹⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) coordina los controles y registros mundiales del SIDA, gracias a los cuales se ha definido su esquema global de distribución. En la mayoría de los países desarrollados, un porcentaje elevado de los casos diagnosticados sí se comunican a las autoridades

sanitarias. Sin embargo, la mayoría de los casos de SIDA ocurridos en países en vías de desarrollo no han sido informados a la O.M.S., por falta de infraestructura para la recogida de datos y confirmación de los diagnósticos.¹⁵¹⁶

Las informaciones relativas al SIDA han permitido reconocer tres modelos o pautas de enfermedad:

La *pauta de tipo I* es característica de los países industrializados con un número elevado de casos declarados. EE.UU., México, Canadá, buena parte de Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda y ciertas zonas de Ibero América se acomodan a ese modelo. Algunas regiones del norte de África secundan también dicha pauta primera, a pesar de no ser zonas industrializadas.

En los países que se ajustan a la pauta de tipo I, el VIH comenzó a generalizarse, probablemente, a finales de los años setenta. La mayoría de los casos se dan en varones homosexuales o bisexuales y consumidores de drogas por vía intravenosa.

En las zonas que siguen la pauta de tipo I, la razón varón/mujer de los afectados oscilaba entre 10 a 1 y 15 a 1 a finales de la década de los 80. Dado el escaso número de mujeres infectadas en estos países entonces, la transmisión perinatal (de madre a hijo) no era un fenómeno frecuente. En la actualidad la proporción varón/mujer se acerca a 5 a 1 (debido al aumento en la importancia de la transmisión heterosexual en estas zonas), habiendo aumentado de forma significativa la transmisión perinatal de la infección.

La *pauta de tipo II* se observa actualmente en zonas de África meridional, central y oriental y, con intensidad creciente, en ciertos países iberoamericanos, especialmente los del Caribe. Los países que siguen esta pauta padecieron el comienzo de la propagación general del virus en las postrimerías de la década de los setenta. La mayoría de los casos se dan entre heterosexuales; la razón de varones a mujeres infectadas es de aproximadamente de 1 a 1. La transmisión entre homosexuales o entre

drogadictos por vía intravenosa no existe o su nivel es muy bajo y, puesto que hay muchas mujeres infectadas, la transmisión perinatal es frecuente.

La *pauta de tipo III* predomina en Europa oriental, norte de África, Oriente Medio, Asia y el Pacífico (salvo Australia y Nueva Zelanda). En estos países, el VIH se introdujo, probablemente, entre principios y mediados de los años ochenta. Suelen afectar a gente que ha viajado a zonas de tipo I o II y ha mantenido relaciones sexuales con individuos portadores. Sólo recientemente se han detectado casos de transmisión autóctona homosexual, heterosexual y por vía intravenosa.

En los países con pauta de tipo I, como EE.UU., la infección por VIH se localiza de forma abrumadora entre varones homosexuales y drogadictos por vía intravenosa. Por el contrario, la característica principal de la pauta de tipo II, propia de la mayoría del África subsahariana, es el predominio entre los heterosexuales.¹⁷

En los últimos años se han producido prometedores avances en la iniciativas mundiales para abordar la epidemia del SIDA, incluidos un mayor acceso a los programas eficaces de tratamiento y prevención. Sin embargo, el número de personas que viven con el VIH sigue aumentando, así como el Número de defunciones ocasionadas por SIDA. Se describe un total de 39.5 millones de personas que vivían con el VIH en 2006, 2.6 millones más que en 2004. Esa cifra incluye los 3.4 millones (3.5-6.6 millones) de adultos y niños infectados por el VIH estimados en 2006, alrededor de 400 000 más que en 2004¹⁸.

En muchas regiones del mundo las nuevas infecciones por el VIH se concentran sobre todo entre los jóvenes de 15-24 años de edad, representando el 40% de las nuevas infecciones contraídas en 2006.

EL SIDA EN ESPAÑA

Las tasas de mortalidad y el número de ingresos hospitalarios en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han disminuido de forma notable en España desde la introducción del Tratamiento Antiretroviral de Altamente Activo (HAART)¹⁹,

Según el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, el total de los casos acumulados de SIDA en España al 31 de Septiembre de 1996 es de 41.598²⁰

De éstos el 64.5 % correspondía a los drogadictos, el 14.6 % a los homosexuales, el 1.9 % a homosexuales y drogadictos a la vez, el 2.8 % son receptores de hemoderivados y transfundidos, el 1.8 % hijos de madre de riesgo y el 8.8 % por transmisión heterosexual.²¹

Del total de casos SIDA, un 61 % se evidenciaron clínicamente por las infecciones oportunistas, en segundo lugar fue la tuberculosis extrapulmonar que supuso el 23 % de los casos declarados, y ya, en menor medida, el síndrome caquético por VIH con un 6 %, el sarcoma de Kaposi con un 3.7 %, los linfomas con un 2 %, la encefalopatía por VIH con 2.3 % y la neumonía intersticial linfoide con un 0.2 %.

La presentación de sarcoma de Kaposi junto con infecciones oportunistas como categoría diagnóstica de SIDA, se presentó en el 1.8 % de los casos.²¹

Según los datos del Instituto Carlos III, el aumento de casos de SIDA en nuestro país a lo largo del tiempo ha sido tan relevante que hemos pasado de declarar 4 casos en 1982 a los 41.598 de 1996.²²

De los 41598 casos de SIDA declarados en España a 30 de Septiembre de 1996²³, 33.778 (81.2 %) corresponden al sexo masculino, 7.779 (18.7 %) al sexo femenino, y en 5 casos no se conoce el sexo; lo que supone

aproximadamente una relación de 5 varones por una mujer.

Del total de casos, el 66 % se concentraban en el periodo comprendido entre 25 y 40 años de edad. De los adictos a droga por vía parenteral, casi el 50 % estaban entre 25 y 29 años. De los homosexuales, más del 40 % entre 30 y 39 años.

Situación que ha cambiado con la introducción de los tratamientos antiretrovirales, altamente activos. Ya que las últimas notificaciones recibidas hasta el 31 diciembre de 2006 en el Registro Nacional de Casos de Sida, estiman, que en 2006 se diagnosticaron en España 1.586 casos de sida. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados de sida ha experimentado un progresivo declive, de forma que los notificados en 2006 suponen un descenso del 76% respecto a los notificados en 1996, año previo a la generalización de los tratamientos antiretrovirales altamente activos.

Con respecto al 2005, en el año 2006 se evidenció un descenso del 12,3% en el número de casos entre los varones y un porcentaje algo mayor, 14%, entre las mujeres, aunque el grupo de usuarios o ex-usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) sigue siendo el más frecuente, se mantiene la tendencia descendente iniciada años atrás puesto que se observa una disminución en el número de casos diagnosticados del 16,5%. También disminuyeron en relación al mismo periodo los casos atribuidos a relaciones sexuales no protegidas: 14,1% en el caso de la transmisión heterosexual y 4,7% en el de las relaciones sexuales entre hombres.

Hasta la fecha se ha recibido la notificación de 1.065 casos diagnosticados en 2006, que suponen el 67% de los casos que se estima habrá cuando se complete la notificación. El 76,6% de los diagnósticos de sida recayeron en hombres, y la edad media al diagnóstico se mantiene en torno a los 40 años. La proporción de casos pediátricos (menores de 13 años) se sitúa en el 0,5%. El 44,2% de las personas que han desarrollado sida en 2006 contrajeron la infección por compartir material de inyección para la

administración parenteral de drogas, lo que afectó al 47% de los hombres y al 35,3% de las mujeres. Las personas que contrajeron la infección por relaciones heterosexuales no protegidas ascienden al 30,7% de los casos y, en números absolutos, continúan siendo más frecuentes en hombres que en mujeres.

Sin embargo, proporcionalmente, entre las mujeres esta categoría adquiere especial relevancia, pues representa el 55% de los diagnósticos de sida notificados en 2006. La tercera vía de transmisión más frecuente han sido las relaciones homosexuales entre hombres, que supone el 16,6% de todos los casos y el 21,7% de los que afectan a hombres.²⁴

EL SIDA EN ANDALUCIA Y EN MALAGA

Dentro de España, la mayor incidencia ha correspondido a la Comunidades de Madrid, Baleares, País Vasco y Cataluña. Andalucía presenta una posición intermedia, con una tasa de incidencia menor que el conjunto nacional, pero con provincias como Málaga, Cádiz y Huelva que se encuentran en el mismo rango que las Comunidades de mayor incidencia²⁵.

Por Distritos sanitarios, la mayor incidencia corresponde a Algeciras, La Línea, Bahía de Cádiz, Málaga, Huelva y Andujar. Esta distribución de casos se ve corroborada con la información del Registro de Mortalidad de Andalucía. En cuanto a municipios, la mayor incidencia corresponde a La Línea, El Puerto de Santa María, Torremolinos, y Algeciras, seguidos de Huelva, Fuengirola, Málaga, Andujar, Nerja, Mojacar, Barbate y pequeñas poblaciones de la Sierra de Huelva, centro de Almería y Granada²⁶. Desde el inicio de la epidemia se observa que esta tenía unas características especiales en España e Italia: el alto porcentaje de casos entre UDVP. España es el país de la UE con el mayor porcentaje de UDVP entre sus casos, sólo superado a nivel mundial por Ucrania (87%), Kazakhsan (81%), Malasia (72%) y Bahrain (68%)²⁷. La distribución porcentual de los casos en Andalucía es similar a la del resto del país, aunque con un mayor porcentaje de UDVP y menor en transmisión heterosexual y en varones con prácticas homosexuales de riesgo. Desde 1994 la incidencia ha disminuido considerablemente debido a los avances en la

lucha contra el SIDA, tanto en la prevención como en los nuevos tratamientos antiretrovirales.

La mayor caída se registro. entre 1996 y 1997, mientras que en los últimos años se ha ido suavizando. Este enlentecimiento en el descenso se observa igualmente en el resto de los países de nuestro entorno. El descenso se ha producido en todas las categorías de transmisión, siendo más pronunciado para la transmisión madre-hijo (91%), seguido de un descenso entre el 73 y 85% en receptores de hemoderivados, varones homosexuales con o sin drogadicción y UDVP. La menor disminución se ha producido en la transmisión heterosexual (46%). Acompañado de este descenso se observa un desplazamiento en la edad de los casos a edades más tardías y aumento en el porcentaje de mujeres (transmisión heterosexual en parejas estables de UDVP).

La evolución observada en los estudios transversales de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) es similar²⁸, con la mayor presencia de enfermos ingresados en 1995 y descenso posterior, (mientras que las consultas externas se han mantenido en torno al 20 - 25%) no observándose tampoco notables diferencias en cuanto a los mecanismos de transmisión. Similar evolución se observa en trabajos realizados en otras zonas del país²⁹. La mortalidad por SIDA ha seguido una evolución paralela a la incidencia de casos, siendo la primera causa de muerte prematura expresada en años potenciales de vida perdidos durante los años 1995 y 1996, en los que representa el 3.3% de todas las defunciones en Andalucía²⁸.

El número de casos de SIDA registrados en Andalucía a fecha 30 de Septiembre de 1996 fue de 5547. Las tasas por millón de habitantes fueron 1058.9 en España y 754.2 en Andalucía.³⁰

En Andalucía las provincias con mayor presencia son Málaga y Cádiz con numero absoluto de casos (1467 y 1201) y de tasas de incidencia acumulada (1249.9 y 1084.7 casos por millón respectivamente). Sevilla mantiene una posición intermedia en cuanto a tasa (645.5 casos por millón), En

conjunto las tres provincias reúnen mas de 2 tercios de los casos de los residentes en Andalucía. Málaga y provincia presenta una incidencia acumulada (1753.3 por millón) por encima de la media nacional, aunque está lejos de las tasas de Madrid (2068.6 casos por millón), seguida de Baleares (1598.2), País Vasco (1576.3) y Cataluña (1555.6).³⁰

En cuanto a Categorías de transmisión, el consumo de drogas por vía parenteral (UDVP), ha sido el factor de riesgo más frecuente en Andalucía (3921 casos, 71.3% del total). Este factor esta presente en nuestra Comunidad sobretodo en los varones (86.9%). El contagio homosexual/bisexual ha supuesto el 11.3% de los caso andaluces, por relaciones heterosexuales se contagiaron el 9.6 % de los casos y por hemoderivados el 3%, en el resto la vía de contagio era desconocida o está incluida en el capítulo "otros" 3.7%.³⁰

La distribución por sexo de los caso incluidos en el Registro Andaluz es 85.4% varones y 14.6% en mujeres. Por edades el 59.4% tiene entre 25 y 34 años, mientras que un 1.6% son "casos pediátricos" (menores de 13 años) y un 4.6% "50 o más años."

La patología diagnóstica más frecuente ha seguido siendo las infecciones oportunistas (62.3% de los casos), seguida en frecuencia por la tuberculosis (25.8%).³⁰

En conjunto el perfil del enfermo de SIDA en Andalucía sigue correspondiendo a un varón joven, residente en los grandes núcleos urbanos del litoral, que padece infecciones oportunistas o / y tuberculosis, se ha inyectado drogas alguna vez y ha podido transmitir por vía sexual el virus a su pareja, o parejas, durante los años que ha durado la incubación de la enfermedad.

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR VIH

Un factor de riesgo es algo que incrementa la posibilidad de contraer una enfermedad o padecimiento³¹.

Hace casi dos décadas y desde su aparición ha afectado directamente la vida de más de 32 millones de personas en todo el mundo. El VIH se encuentra en diferentes fluidos corporales, pero solamente el semen, el fluido vaginal o la sangre de las personas infectadas presentan riesgo de contagio³¹.

Desde hace ya varios años se conoce exactamente cómo el cuerpo humano puede entrar en contacto con este virus y a través de qué tipo de prácticas y comportamientos. Existen tres vías de concretas transmisión: la sexual, la sanguínea y la vertical o de madre a hijo. Las prácticas de riesgo, por medio de las cuales se puede contraer el VIH son:

- **Actividades homosexuales y bisexuales**
- **Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)**
- **Hemofílicos**
- **Transfusiones**
- **Transmisión heterosexual**
- **Transmisión madre-hijo (vertical)**
- **Transmisión horizontal**
- **Trasplante y diálisis**

Desde el primer momento pudo precisarse que un elevado porcentaje de enfermos afectos de SIDA eran varones homosexuales. Otros "colectivos de riesgo": los toxicómanos por vía intravenosa, hemofílicos y receptores de sangre, se incluyeron en los llamados "grupos de riesgo" del SIDA. Sólo un 4 % de los individuos con SIDA no pertenecen a ninguno de los grupos. Es importante resaltar que una de las mayores preocupaciones de la sociedad en cuanto al SIDA, es la afectación de personas que, en teoría, no han tenido ningún comportamiento de riesgo. Posteriormente se ha descartado la denominación de "grupos de riesgo" sustituyéndola por la de "prácticas de

riesgo", para eliminar las posibles situaciones discriminatorias.

BIOLOGIA DEL VIH

Estructura del genoma del VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus esférico de unos 110 nm de diámetro, la partícula vírica está formada por tres capas superpuestas: una bicapa lipídica externa (derivada de la célula huésped durante el proceso de salida de viriones por gemación), una matriz esférica intermedia y una cápside troncocónica interna, que contiene el genoma vírico y diversas proteínas esenciales. La envoltura que rodea a la nucleocápside, estructura constituida por una cubierta intermedia o matriz y una cápside interna que está en estrecha interacción con el genoma viral representado por una molécula de ARN de doble cadena y polaridad positiva de longitud aproximada de 9.800 nucleótidos³². En la que se localiza la información genética del VIH está compuesta por dos hebras idénticas, no unidas entre sí, de ARN monocatenario, no segmentado, de polaridad positiva y que debe transformarse, mediante transcripción inversa, en ADN vírico para poder integrarse en el núcleo de la célula huésped.³³

Los genes del VIH se localizan en la región central del genoma integrado o provirus y codifica al menos nueve proteínas (estructurales, reguladoras y accesorias). El conocimiento del ciclo de vida del VIH provee las bases biológicas para el control de la epidemia. Una de las características principales del VIH es su rápida evolución, lo cual resulta en una diversidad genética considerable entre diferentes aislados del mundo entero. Existen 3 grupos principales, 9 subtipos y formas recombinantes descritas para el VIH-1. La variabilidad genética de este agente viral y en consecuencia, cualquier variación fenotípica influye sobre la patogénesis de la infección y el control de la enfermedad. Finalmente, se discuten las implicaciones de la diversidad genética observada en el VIH sobre el desarrollo de vacunas y terapias antiretrovirales eficaces contra este agente viral.³²

El VIH-1 Básicamente VIH-1 y VIH-2, pertenecientes a la familia

Retroviridae pertenece a la familia retrovirus, Lentiviridae con afectación humana. Una característica que distingue los lentivirus de otras especies de retrovirus es la compleja estructura de sus genomas. La mayoría de los retrovirus que tienen capacidad para replicar contienen solamente tres genes, denominados Gag, Pol y Env.³⁴. Los genes Gag y Env codifican los polipéptidos de la nucleocápside y core y las proteínas víricas de la superficie respectivamente, mientras que el gen Pol da origen a la enzima Transcriptasa Inversa y otras actividades enzimáticas.

El virus VIH-1 contiene en su genoma además de estos tres genes, otros seis genes adicionales (Vif, Vpu, Vpr, Tat, Rev y Nef). Probablemente la acción de esos genes adicionales pudiera ser la causa del mecanismo patogénico del VIH-1.³⁵

La microscopía electrónica de alta resolución ha revelado que los viriones del VIH-1 tienen una estructura icosaedral, conteniendo 72 espículas externas. Estas espículas están formadas por las proteínas GP-120 y GP-41.

El core del VIH-1 contiene 4 proteínas, p24, p17, p9 y p7, cada una de las cuales es escindida por proteólisis desde un precursor del gen Gag de 53 Kd por la VIH-1 proteasa. El polipéptido p24 fosforilado forma el elemento principal del componente interno de la nucleocápside, donde la proteína p17 está asociada con la superficie interna de la bicapa lipídica y probablemente da estabilidad a los componentes externo e interno del virión. La proteína p7 sujeta directamente el genoma RNA a través de estructuras digitales de Zinc. El core del virión contiene dos copias en forma de hebra del RNA genómico del VIH-1 el cual está asociado con varias enzimas virales, incluyendo la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa.

Ciclo vital del VIH

Los linfocitos T₄ y los monocitos son los blancos preferidos por el VIH. Infecta específicamente estas células porque la membrana antigénica CD4 presente en ellas representa el principal receptor de alta afinidad para este

retrovirus. La proteína gp120 se une al CD4 fuertemente.³⁶

Además de las células T y los monocitos, el VIH-1 también puede infectar otras células: las gliales, las del epitelio intestinal y las células progenitoras de la médula ósea.³⁷

La unión receptor-virión del VIH-1 es llevada al interior de las células, bien por endocitosis o por fusión de la membrana inducida por el virus. Parece ser éste último el mecanismo predominante, implicando la proteína de envoltura gp41, que está de forma no covalente asociada a la gp120.³⁸

Después de la penetración, los viriones son envueltos para la fase de replicación que comienza con la creación de una copia del primer huso de DNA a partir del RNA viral mediante la transcriptasa inversa. La síntesis del segundo huso de DNA también es controlada por la transcriptasa inversa, pero sólo después de la acción de un producto del gen Pol, la ribonucleasa H, que degrada parcialmente el RNA original. Después de la traslocación, esta doble cadena de DNA es insertada en el genoma de la célula infectada mediante la integrasa viral, el tercer producto enzimático del gen Pol.³⁹

Tras penetrar en la célula, el VIH-1 puede quedarse en fase de latencia. Las bases bioquímicas de esta aparente latencia del virus son poco conocidas. Muchos virus, incluyendo el VIH-1, no replicarían en el resto de células T, quizás porque los factores necesarios del huésped estarían ausentes. Sin embargo, la activación de éstas células T por antígenos, mitógenos, determinadas citoquinas (Factor de necrosis tumoral alfa o interleukina 1), o varios productos de los genes de diferentes virus (HTLV-I, Herpes simple, Epstein Barr, Citomegalovirus, virus de la hepatitis B y herpes virus humano tipo 6) crean un ambiente celular permisivo que favorece un alto nivel de replicación para el VIH-1.³⁹

El ensamblaje del virión VIH infeccioso se desarrolla en varias fases; inicialmente, se realiza la agregación envolvente de la ribonucleoproteína del core en el citoplasma. Este core retroviral está compuesto por RNA del VIH-1,

la proteína gag y varias enzimas codificadas por el gen Pol. Una vez ensamblado, este core emigra a la superficie celular y, por gemación, atraviesa la membrana plasmática, donde adquiere la membrana lipídica, completada con las dos proteínas codificadas por el gen Env.

Durante este proceso final de gemación, ocurre la escisión mediada por la proteasa, así como la miristilación de la proteína Gag p17.⁴⁰

PATOGENIA DE LA INFECCION POR VIH-1

El ciclo biológico del VIH se divide en 2 etapas, la temprana que concluye con la integración de ADN proviral, en el ADN de la célula y la tardía que incluye la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa.

La replicación y expresión viral persiste durante el curso de la infección, incluyendo el periodo de latencia clínica. Este hecho apoya la tesis de que el efecto citopático directo de la replicación viral contribuye al deterioro inmunológico progresivo⁴¹.

El VIH al ingresar en el organismo se une a las células con complejo CD4, mediante la adsorción de la envoltura viral con la membrana celular de las células receptoras. Las células con complejo CD4 están ampliamente distribuidas, lo que explica el amplio rango de diseminación en el individuo infectado y el compromiso multisistémico de la enfermedad. La mayoría de las células receptoras son linfocitos T y B. Macrófagos, dendritas foliculares, células del sistema nervioso y de Langhergans, órganos como placenta, hígado, riñón y miocardio tienen complejos CD4. Dentro de la célula huésped se produce la liberación y degradación citoplasmática de la cápsula viral. Por acción de la transcriptasa reversa del RNA se obtiene DNA viral y se origina una nueva estructura: el provirus, que tiene la capacidad de integrarse al genoma celular⁴¹.

El efecto citopático directo incluiría tres mecanismos potenciales de

actuación: muerte celular directa, formación de sincitios y muerte celular subsecuente, y por último la supresión de la función inmune de la célula y la modulación de las interacciones virus-célula huésped mediante productos del genoma del VIH.

La apoptosis o muerte celular programada se ha observado en cultivos de células T procedentes de pacientes infectados por el VIH-1. Meyaard y cols observaron en cultivos celulares procedentes de pacientes VIH positivos asintomáticos, apoptosis celular afectando a células T₄ y T₈, fenómeno que era favorecido por la activación con anticuerpos anti-CD3⁴². No obstante, la apoptosis celular también se observa en cultivos celulares de células T activadas con infecciones virales agudas (p. ej. mononucleosis infecciosa), por tanto, la significación "in vivo" de este fenómeno en la patogenia de la infección por VIH tendrá que ser aún clarificada. Otros mecanismos patogénicos indirectos propuestos son la formación de súper antígenos, la infección de los precursores de las células T, y mecanismos autoinmunes.

CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD ASOCIADA AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Hasta 1993 se utilizaban dos esquemas principales de clasificación de los pacientes con infección por el VIH, intentando agrupar a los enfermos con SIDA y a los que sufren infecciones menos graves por el VIH: la clasificación del CDC de 1987 y la clasificación de Walter-Reed⁴³.

Intentando unificar criterios, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta (EE.UU.), establecieron nuevos criterios para la definición de SIDA y clasificación de las infecciones por el VIH, que entraron en vigor en enero de 1993.⁴³ El objetivo fundamental era reflejar la importancia clínica de un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/mm³ con independencia de que existan manifestaciones clínicas. Además, se añadieron 3 nuevas categorías clínicas definitorias de SIDA a la lista de 23 ya aceptadas en la anterior clasificación. **(Tabla 1)**

Así, se han definido tres grupos o categorías (denominados A, B y C) que responden a la presencia o no de procesos oportunistas en el paciente; y otros tres (denominados 1, 2 y 3) que atienden a la cifra de linfocitos T₄. Con ello se ha pretendido valorar el estado del sistema inmunitario del paciente.

Tabla 1.

Clasificación del CDC, 1993.

CD4/ I.O.	A	B	C
CD4 ≥ 500/mm ³	A1	B1	C1
CD4: 200-500/mm ³	A2	B2	C2
CD4 < 200/mm ³	A3	B3	C3

En el *grupo A* se incluyen los pacientes que permanecen asintomáticos, o bien los que durante la seroconversión presentan clínica (Síndrome mononucleósico o meningoencefálico).

En el *grupo B* se incluyen todos los pacientes que tenían clínica constitucional o infecciosa no definitoria de SIDA (candidiasis oral o vaginal, pérdida de más del 10 % de peso sin causa que lo justifique, herpes zoster en episodio único, diarrea de más de un mes de evolución sin causa que lo justifique, etc.).

En el *grupo C* se incluyen las 23 entidades nosológicas diagnósticas de SIDA ya definidas en clasificaciones previas. En la revisión de la clasificación de Enero de 1993, el CDC incluyó tres entidades nosológicas más: el

carcinoma de cérvix, la tuberculosis pulmonar y neumonía recurrente (dos o más episodios en un periodo de 12 meses)⁴⁴.

Por otra parte, en el grupo 1 se incluyen los pacientes con una cifra de linfocitos T₄ superior o igual a 500 cels/mm³ (o porcentaje de T₄ mayor o igual al 20 %); en el grupo 2 aquellos que tienen una cifra inferior a 500 cels/mm³ y superior o igual a 200 cels/mm³ (o un porcentaje de T₄ entre el 14 y el 20 %); y en el grupo 3 los pacientes con menos de 200 cels/mm³ (o porcentaje inferior al 14 %).

Estadios de la infección:

Clásicamente se distinguen cuatro estadios: Infección primaria (Síndrome retroviral agudo), infección asintomática o período de latencia clínica (con o sin linfadenopatía persistente generalizada), infección sintomática precoz e infección avanzada con las complicaciones oportunistas clásicas del SIDA.

1. Infección primaria: Se presenta en el 50% a 90% de los pacientes y aparece entre 1 a 6 semanas (promedio 3 semanas) tras la exposición al virus. El cuadro clínico consiste esencialmente en un síndrome mononucleósico caracterizado por la presencia de fiebre (96%), adenopatías (74%), faringitis (70%) y rash (70%). La mayoría de los pacientes tienen linfocitosis atípica en el hemograma. En este período el recuento de linfocitos CD8+ aumenta y el de CD4+ disminuye transitoriamente para luego tender a alcanzar los niveles previos a la infección. La carga viral VIH por su parte, aumenta considerablemente a niveles habitualmente superiores a las 100,000 copias/mL, para posteriormente disminuir como resultado de la respuesta inmune humoral y celular del huésped, hasta alcanzar un nadir alrededor de los 4 a 6 meses. Durante este período ocurre la seroconversión que normalmente tarda entre 2 a 6 semanas desde la exposición al VIH⁴⁴.
2. Infección asintomática o período de latencia clínica: Este período se extiende desde el momento de la seroconversión con o sin

manifestaciones de Síndrome retroviral agudo, hasta el momento en que aparecen las primeras manifestaciones de la enfermedad y puede durar desde algunos meses hasta muchos años. Durante esta fase existe una replicación constante del virus, particularmente a nivel de los tejidos linfoides que constituyen el mayor reservorio del VIH. Si bien habitualmente este período es asintomático, algunos pacientes presentan adenopatías no explicadas por otras causas, en dos o más sitios extrainguinales por períodos mayores a 3 a 6 meses, lo que se conoce como linfadenopatía crónica persistente. Durante este período, además del deterioro inmunológico progresivo, existe el riesgo evidente de transmitir la enfermedad a otras personas, por lo que es de gran importancia identificar dentro de grupos de riesgo a sujetos en esta condición. Esta etapa tiene una duración variable que fluctúa entre los 5 a 11 años, dependiendo principalmente de la edad del paciente en el momento de la seroconversión y en menor medida de la forma de adquisición de la infección. Es así como a mayor edad del paciente al momento de ocurrir la infección, más rápida será la progresión a SIDA. Existe un grupo de pacientes que se mantienen estables y permanecen asintomáticos, con recuentos de CD4+ normales, por períodos mayores a los 7 años y que se conocen como no progresores a largo plazo (“long-term nonprogressors”). Sólo el 4% a 7% de los pacientes pertenecen a esta categoría y tienen en común la presencia de bajas cargas virales, arquitectura conservada en los ganglios linfáticos, actividad citolítica de CD8+ aumentada, variedad de VIH no formadora de sincicio y respuestas vigorosas y específicas de CD4+ específicos contra VIH-1.

3. Infección sintomática precoz: El recuento de linfocitos CD4 + es el mejor marcador de la función inmunológica (inmunidad celular) y su descenso se correlaciona estrechamente con el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas. Este período se inicia cuando los CD4+ descienden bajo las 500 céls/mm³ y se manifiesta por la aparición de los llamados síntomas B de la clasificación de la infección por VIH 1993 del CDC. Esto se refiere a la presencia de candidiasis oral, displasia de cuello uterino, angiomatosis bacilar, etc. La carga viral por otra parte,

aumenta progresivamente lo que se correlaciona bastante bien con el descenso de CD4 +. Esta etapa tiene una duración variable, pero de no mediar terapia antiretroviral y/o profilaxis de las principales infecciones oportunistas, es seguida rápidamente por las manifestaciones clásicas del SIDA^{43,44}.

4. SIDA: La definición actual de SIDA corresponde a la presencia de infecciones o neoplasias oportunistas y/o la existencia de un recuento de CD4 + < a 200 cels/mm³ (Center for Disease Control and Prevention, 1993). La viremia medida como carga viral, es elevada y frecuentemente alcanza niveles superiores a las 10⁵ copias/mL. Las infecciones y neoplasias ocurren preferentemente cuando el recuento de CD4 + desciende por debajo de las 300 cels/mm³, pero el tipo de cuadro oportunista dependerá principalmente de la virulencia del agente. Así por ejemplo la neumonía neumocócica o tuberculosis aparecen con recuentos de CD4 + mayores, a los que se observan en infecciones por agentes mucho menos agresivos tales como *Pneumocystis carinii*⁴⁵ o *Toxoplasma gondii*. Para el caso de microorganismos de virulencia limitada, como Citomegalovirus o *Mycobacterium avium* intracellulare (MAC), se requiere de una inmunodeficiencia celular profunda (CD4 + < 50 céls/mm³) para que se expresen clínicamente. Los cuadros definitorios de SIDA más habituales en Estados Unidos son la neumonía por *Pneumocystis carinii*, candidiasis esofágica, Sarcoma de Kaposi e infección diseminada por MAC. En países de América además son muy frecuentes la infecciones gastrointestinales (especialmente *Cryptosporidium* e *Isospora belli*) y tuberculosis^{43,44}.

MARCADORES PARACLÍNICOS DE LA INFECCIÓN POR VIH

La patogenia de la infección por VIH radica en el deterioro progresivo del sistema inmunológico, que conduce a la aparición de las infecciones oportunistas y de tumores que caracterizan al SIDA. Este deterioro varía considerablemente, estimándose que la mediana del tiempo varía entre la infección primaria y el desarrollo del SIDA es de 10 años^{46, 47}.

La infección por (HIV-1) se caracteriza por el gradual y progresivo detrimento de las células CD4+ lo que predispone el incremento de infecciones oportunistas.⁴⁸

Esta variabilidad se debe a la interacción de múltiples factores como las características virales, la respuesta del huésped, la influencia de los factores infecciosos, no infecciosos y las intervenciones terapéuticas (antiretrovirales, profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas).^{7,49,50,51}

Clínicamente la infección por VIH/SIDA, se ha dividido en cuatro etapas de acuerdo con la cuenta en sangre periférica de linfocitos T CD4, que de manera normal existen 600 a 800 cels³/mm; se calcula una disminución de linfocitos T CD4+ de 40 a 80 promedio por año. Por definición, cualquier paciente con una cuenta de células T CD4 menor a 200 cels/mm⁷ e infectado por VIH es sinónimo de SIDA.⁴⁹⁻⁵¹

Es difícil establecer con precisión el tiempo en que cada enfermo presentará evidencia de progresión de la enfermedad, pero existen marcadores que permiten realizar pronósticos con bastante aproximación. Con el advenimiento de las técnicas de laboratorio para la cuantificación del RNA viral, se ha podido demostrar que un aumento de la carga viral correlaciona con un descenso de los linfocitos CD4+ y progresión de la enfermedad.

La carga viral medida mediante técnicas de cuantificación de RNA plasmático, se utiliza para medir la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento antiretroviral. La carga viral mide, generalmente, la cantidad de copias del VIH (RNA viral) que la persona infectada tiene circulando en la sangre.

En todas las técnicas es necesario trabajar con moléculas de RNA viral, las cuales son muy inestables, por lo que la toma de la muestra, las condiciones del transporte, de almacenamiento y de procesamiento son fundamentales para obtener resultados confiables.^{50,51,52}

Características clínicas del paciente VIH+ en relación con el conteo de células linfocitos T CD4.

Tabla 1.

+ Etapa Temprana	Con una cuenta menor de 500 cels/mm ³ . Paciente asintomático y posiblemente con brotes de herpes zoster.
+ Etapa Intermedia	Con una cuenta de entre 500 y 200 CD4/mm ³ . El paciente se encuentra asintomático con inicios de herpes simple, candidiasis, leucoplasia vellosa, diarrea y fiebre intermitente.
+ Etapa Tardía	Cuenta de CD4 de entre 200 y 50/mm ³ . Clínicamente cualquier variedad de infecciones oportunistas y algunas neoplasias como úlceras aftosas mayores, candidiasis, leucoplasia vellosa, xerostomía, periodontitis ulceronecrosante, herpes simple y sarcoma de Kaposi. El paciente tiene un pronóstico de vida no mayor de 2 años (50-79% de pacientes).
+ Etapa Avanzada	Cuenta celular de CD4 entre 50 y 0/mm ³ . Toxoplasmosis, neumonía, linfoma, citomegalovirus, tuberculosis, úlceras aftosas mayores, etc. El paciente toma 10 medicamentos diferentes en un cocktail de 30 pastillas diferentes aproximadamente. El 100% de los pacientes tiene una muerte segura en no más de dos años.

Fuente.⁵³

DEFINICIÓN DE CASO SIDA

La definición original de caso SIDA de 1985 dada por el CDC fue revisada en 1987 por este mismo organismo en colaboración con especialistas de salud pública y clínicos.⁵⁴

La definición se enmarca en el contexto de tres situaciones relacionadas con la evidencia o no de anticuerpos contra el VIH en el laboratorio.

1. Sin evidencia de infección por VIH en el laboratorio.

Si las pruebas de laboratorio para el VIH no estuvieran realizadas o dieran resultado no concluyente, y el paciente no tuviera una causa de inmunodeficiencia listada en el **apartado A**, entonces alguna enfermedad señalada en el **apartado B**, indicaría SIDA si fuera diagnosticado por un método definitivo.

APARTADO A.

Causas de inmunodeficiencia que descartan el diagnóstico de caso SIDA:

- Alta dosis o tiempo prolongado de terapia corticoidea u otros tratamientos inmunosupresores antes de tres meses de la aparición de la enfermedad.
- Una de las siguientes enfermedades diagnosticadas antes de los tres meses después del diagnóstico de la enfermedad: linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica, mieloma múltiple, algún que otro cáncer de tejido linforreticular o histiocítico, o linfadenopatía angioinmunoblástica.
- Un síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida atípico de infección por VIH.

APARTADO B

Infecciones diagnósticas de SIDA:

- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis con diarrea persistente mayor de un mes.
- Infección por Citomegalovirus de un órgano que no sea el hígado, bazo

- o ganglios linfáticos en un paciente de más de un mes de edad.
- Infección por Herpes simple causantes de úlcera mucocutánea que persiste más de un mes; o bronquitis, neumonitis o esofagitis en pacientes de más de un mes de edad.
 - Sarcoma de Kaposi que afecta a pacientes con menos de 60 años de edad.
 - Linfoma primario de cerebro que afecta a pacientes con menos de 60 años de edad.
 - Neumonía intersticial linfoidea y/o hiperplasia linfoidea pulmonar, afectando a niños menores de 13 años.
 - Infección por *Mycobacterium avium complex* o por *Mycobacterium kansasii* diseminado (en un lugar, además de o diferente de los pulmones, la piel, los ganglios linfáticos cervicales o los ganglios de hÍleo pulmonar).
 - Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
 - Toxoplasmosis cerebral que afecta a un paciente de más de un mes de edad.

1. Con evidencia de infección por VIH en el laboratorio.

Independientemente de la presencia de otras causas de inmunodeficiencia, el hallazgo de infección de VIH por laboratorio junto con alguna infección de la sección 1ª apartado B ya señalado o alguna de la sección 2ª apartado A o B que veremos a continuación indica un diagnóstico de SIDA.

A) Infecciones diagnósticas con certeza:

- Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes (alguna combinación de al menos dos infecciones en un período de dos años) de las siguientes afectando a un niño menor de 13 años de edad: septicemia, neumonía, meningitis, enfermedad ósea y articular, o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo otitis media o absceso de epidermis o mucosa), causada por *Haemophilus*, *Streptococcus* (incluyendo pneumococcus), u otras bacterias piógenas.

- Coccidioidomicosis diseminada.
- Encefalopatía por VIH (también denominada "Demencia VIH", "Demencia SIDA" o "Encefalitis subaguda debido al VIH").
- Histoplasmosis diseminada (en un lugar, además o diferente de los pulmones, ganglios linfáticos cervicales o ganglios del hilio pulmonar).
- Isosporiasis con diarrea persistente mayor de un mes.
- Sarcoma de Kaposi a cualquier edad.
- Linfoma cerebral primario a cualquier edad.
- Otros linfomas no Hodgkin o de células B o de fenotipo inmunológico desconocido y los siguientes tipos histológicos:

Linfoma de células pequeñas no hendidas (ya sea del tipo Burkitt o no);
Sarcoma inmunoblástico (equivalente a alguno de los siguientes, aunque no necesariamente todos en combinación: linfoma inmunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma histiocítico difuso o linfoma de alto grado No se incluyen si son del tipo inmunológico de células T o si sus tipos histológicos no están definidos o están definidos como "linfocíticos", "linfoblásticos", "pequeño de células hendidas" o "plasmocitoma").

- Alguna infección por micobacterias diseminada causada por una micobacteria diferente al *M. tuberculosis* (en un lugar además o diferente de los pulmones, piel, ganglios linfáticos cervicales o del hilio pulmonar).
- Infección causada por el *M. tuberculosis* pulmonar o extrapulmonar (afectando al menos un lugar fuera de los pulmones, independientemente si hay afectación pulmonar).
- Septicemia recurrente por *Salmonella* no tifoidea.
- Síndrome caquético por VIH.
- Carcinoma de cérvix.
- Neumonía bacteriana recidivante (dos o más episodios en 12 meses)

B) Infecciones presumiblemente diagnósticas:

- Candidiasis esofágica.
- Retinitis por Citomegalovirus con pérdida de la visión.

- Sarcoma de Kaposi.
 - Neumonía intersticial linfoidea y/o hiperplasia linfoidea pulmonar en un niño menor de 13 años de edad.
- Infecciones micobacterianas (ácido-resistente con especies no identificadas por cultivo) diseminadas (afectando al menos un lugar además o diferente de los pulmones , la piel o los ganglios linfáticos cervicales o del hilio pulmonar).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
 - Toxoplasmosis cerebral en un paciente mayor de un mes de edad.

2. Con evidencia de laboratorio contra la infección por VIH.

Con resultados negativos en las pruebas de laboratorio para la infección por VIH, el diagnóstico de SIDA será excluido salvo que:

A) Todas las causas de inmunodeficiencia vistas en la sección 1ª apartado A sean excluidas; y

B) alguna de las infecciones indicadoras de SIDA señaladas en la sección 1ª apartado B sean diagnosticadas por un método definitivo; y el número de linfocitos T₄ sea menor de 400/mm³.

MANIFESTACIONES ORALES ASOCIADAS A LA INFECCION POR VIH

Las lesiones orales que aparecen en los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), no están producidas directamente por dicho virus. Además, estas lesiones no son patognomónicas de la infección y pueden aparecer en cualquier estadio evolutivo de la enfermedad. Por ello es mejor hablar de lesiones asociadas a la infección por VIH, que de alteraciones orales en el SIDA enfocándonos básicamente a las lesiones orales virales ya que a pesar de ser un valor pronostico no se conoce a la fecha la evolución que han tenido ni los cambios que se han presentado en el desarrollo de la enfermedad.

La importancia de las lesiones orales, radica en el hecho de que son con mucha frecuencia el primer signo de esta enfermedad, además de tener valor pronóstico en cuanto a la evolución de la infección y la aparición de SIDA.^{55.56.57}

En 1986 Morten Schiodt y Jens J. Pindborg⁵⁸ propusieron una clasificación de las lesiones orales asociadas con la infección VIH, dividiéndolas en cinco grupos:

- 1) Infecciones fúngicas
- 2) Infecciones bacterianas
- 3) Infecciones virales
- 4) Neoplasias
- 5) Alteraciones de etiología desconocida.

En 1990 la OMS propone una clasificación⁵⁹ dividiendo las lesiones orales asociadas con la infección VIH en tres grupos:

- **Lesiones fuertemente asociadas con la infección VIH.**

Dentro de las cuales se incluían la candidiasis oral, leucoplasia vellosa, gingivitis-VIH, gingivitis necrotizante-VIH, periodontitis VIH, sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin.

- **Lesiones menos comúnmente asociadas con la infección por VIH:**

Incluye las ulceraciones atípicas, enfermedades de las glándulas salivares, xerostomía, infección por Herpes simple, y otras.

- **Lesiones posiblemente asociadas con la infección VIH:**

En esta se incluyen infecciones bacterianas, infecciones fúngicas distintas de candidiasis, hiperpigmentación melanóticas y otras.

En 1992 se llegó a un consenso en la clasificación de las manifestaciones orales asociadas con la infección por VIH y de sus criterios diagnósticos, basados en criterios de presunción y criterios definitivos⁶⁰ Esta clasificación distingue tres grupos principales:

Grupo 1.**Lesiones fuertemente asociadas con la infección VIH**

Candidiasis	Linfoma no Hodgkin
Eritematosa	Enfermedad periodontal
Pseudomembranosa	Eritema gingival lineal
Leucoplasia vellosa	Gingivitis (ulcerativa) necrotizante
Sarcoma de Kaposi	Periodontitis(ulcerativa) necrotizante

Grupo 2.**Lesiones menos comúnmente asociadas con la infección VIH.**

Infecciones bacterianas	
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Ulceración NOS (no específica)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Infecciones virales
Hiperpigmentación melanótica	Virus Herpes simplex
Estomatitis (ulcerativa) necrotizante	Papilomavirus humano (lesiones tipo verrugoso)
Enfermedad de la glándula salival	Condiloma acuminado
Boca seca por descenso del flujo salival	Hiperplasia epitelial focal
Tumefacción unilateral o bilateral de glándulas salivales	Verruga vulgar
Púrpura trombocitopénica	Virus Varicella-zoster
	Herpes zóster
	Varicela

Grupo 3.**Lesiones descritas en la infección VIH**

Infecciones bacterianas	Reacciones farmacológicas
<i>Actinomyces israelii</i>	(ulcerativa, eritema multiforme, liquenoide, epidermolisis tóxica)
<i>E. coli</i>	Angiomatosis bacilar epiteloide
<i>Klebsiella pneumonie</i>	Infecciones fúngicas
Enfermedad por arañazo de gato	

Cryptococcus neoformans

Geotrichum candidum

Histoplasma capsulatum

Mucoraceae

(*mucormycosis/zygomycosis*)

Aspergillus flavus

Molluscum contagiosum

Desórdenes neurológicos

Parálisis facial

Neuralgia trigeminal

Estomatitis aftosa recurrente

Infecciones virales

Cytomegalovirus

La importancia de las lesiones orales en individuos infectados por VIH es múltiple:

1) Ciertas lesiones orales pueden predecir el serostatus VIH cuando el test de anticuerpos no está disponible,

2) Exámenes orales cuidadosos pueden aumentar la exactitud de la clasificación de los Centros para el Control de la enfermedad (CDC) de los individuos infectados por el VIH,

3) La candidiasis oral y la leucoplasia vellosa pueden utilizarse como criterios para entrar en el tratamiento específico frente al VIH,

4) La candidiasis oral puede ser un marcador para la aparición de candidiasis esofágica,

5) Algunas lesiones orales como candidiasis, sarcoma de Kaposi, úlceras aftosas, herpes simple y enfermedad periodontal pueden producir una morbilidad significativa en pacientes infectados por el VIH.

6) La candidiasis y la leucoplasia vellosa pueden determinar el desarrollo del SIDA en pacientes VIH, incluso después de que el recuento de CD4 está controlado^{61 62},

MANIFESTACIONES ORALES VIRALES.

Dentro de la clasificación de lesiones orales, las lesiones virales se sitúan en el grupo I y II infección por el VIH en donde su frecuencia es menor conformado por un grupo heterogéneo, también se les ha atribuido un valor diagnóstico y pronóstico para la infección por VIH.

Dentro de las lesiones virales orales encontramos las siguientes:

SARCOMA DE KAPOSI.

Es una neoplasia multifocal que surge de las células endoteliales vasculares, se describe por primera vez en 1872 por un Mortiz Kaposi. Afectando predominantemente al sexo masculino en una proporción (15:1) con un pico máximo de incidencia entre los 50-70 años, con un curso indolente y una supervivencia prolongada⁶³.

El Sarcoma de Kaposi, ha sido estudiado por muchos autores, ya que se ha considerado como una neoplasia asociada a la enfermedad tal es el caso que Abemayor y cols⁶⁴, Lozada y cols⁶⁵ y Rosenberg y cols⁶⁶, hacen mención de ello, ya que ellos mencionan que puede presentarse oral y perioral en un 50% o más de los pacientes con afectación mucocutánea. Encontrándose con una frecuencia mayor en varones homosexuales y bisexuales que en otros grupos de riesgo de la infección por VIH⁶⁷.

Este tumor es muy propenso a afectar la cavidad oral, siendo el paladar duro la localización más común, aunque el SK puede aparecer en cualquier superficie mucosa. En un estudio realizado por Ficarra y cols⁶⁷ en 1988 entre 134 hombres homosexuales y bisexuales con SK, la localización más frecuente fue el paladar (95%) seguida por la encía (23%). En otro estudio realizado en Nueva York por Lumerman y cols.⁶⁸ entre 23 hombres homosexuales y bisexuales con SK, se vio que 16 de ellos desarrollaron SK oral como primer signo del SIDA.

Los criterios de diagnóstico son:

Criterio de presunción: Una o más máculas o tumefacciones eritematosas, un poco azuladas o violáceas, con o sin ulceración. Se observa predominantemente en paladar o encía.

Criterio definitivo: Aspecto histológico característico en biopsia.

En 1990 Tukutuku y cols¹²⁵ realizaron un estudio en un hospital de Zaire

entre 83 heterosexuales con SIDA, en el que el 12% de los pacientes presentaban SK. Barone y cols.⁶⁹ estudiaron la presencia de las manifestaciones orales de 212 pacientes infectados por el VIH, (65% ADVP) hallando SK oral en el 2,7% de los casos.

Schiodt y cols.⁷⁰ encontraron una presencia de SK de solo el 1% en un estudio realizado en Tanzania en 1990. En el estudio que realizaron Moniaci y cols.⁷¹ entre 737 pacientes seropositivos, observaron que el 1,6% había desarrollado SK oral.

Ramírez y cols.⁷² realizaron un estudio en México entre 125 seropositivos, obteniendo una frecuencia para el SK oral del 3,2%.

En 1991 Laskaris y cols.⁷³ examinaron 160 pacientes griegos infectados por VIH, observando que había desarrollado SK el 12%. En otro estudio que realizaron en 1992⁷⁴ en el que se analizaron las lesiones gingivales, se observó SK en el 5% de los casos, siendo todos ellos pacientes que ya habían desarrollado el cuadro de SIDA.

Feigal y cols.⁶² realizaron un estudio durante tres años sobre 737 pacientes infectados por VIH, comprobando que el 1,5% presentaba sarcoma de Kaposi en la cavidad oral.

LEUCOPLASIA VELLOSA.

La leucoplasia vellosa es una lesión de origen viral, debida a la acción del virus de Epstein-Barr (familia herpes) por ello, tenemos que pensar, que la actuación de la medicación antiretroviral altamente activa, no tiene una influencia directa sobre el virus, o que el virus es resistente a este tratamiento.

Es una lesión del borde lateral o ventral de la lengua de superficie blanca y ligeramente elevada con arrugas verticales que no se despegan y que en ocasiones semejan pelos (vellos o pilosos), puede observarse aunque

raramente en otras localizaciones orales habitualmente asociada con lesiones linguales.⁷⁷

Su presencia oscila entre el 0.4% y el 43%, tiene un valor pronostico importante por que su aparición en pacientes infectados por VIH indica una posible evolución al SIDA establecido. El diagnostico definitivo de leucoplasia vellosa exige la demostración del virus de Epstein-Barr en la lesión.

Las lesiones actualmente, no son tan marcadas como las descritas con anterioridad, pero a aumentado su presencia, lo cual puede ser un fiel indicador de la presencia de la infección por el VIH.

En 1984, Greenspan y cols⁷⁵ describieron una nueva lesión blanca en el margen lateral de la lengua entre varones homosexuales jóvenes, algunos de los cuales también tenían linfadenopatía persistente generalizada. La lesión se denominó *leucoplasia vellosa* por la superficie arrugada del epitelio.

La leucoplasia vellosa es una entidad clínica que se observa particularmente en los bordes laterales de la lengua en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar SIDA. Es importante el reconocimiento temprano de esta condición ya que es uno de los signos precoces de la infección por el VIH y casi tres cuartas partes de los afectados desarrollan SIDA en 2 o 3 años⁷⁵ Inicialmente se observó la leucoplasia vellosa en varones homo o bisexuales, pero posteriormente se vio que podía ocurrir, aunque con menor frecuencia, en todos los grupos de riesgo VIH: hemofílicos, ADVP, receptores de transfusiones de sangre y parejas de hombres infectados por el VIH

Feigal y cols⁶² estudiaron la presencia de las lesiones orales en varones homosexuales y bisexuales durante tres años, comprobando que la leucoplasia vellosa era la lesión más común.

Los criterios de diagnóstico son:

Criterio de presunción: Lesiones blanquecinas/grisáceas bilaterales en

los márgenes laterales de la lengua. No se pueden desprender y pueden presentar arrugas verticales. Las lesiones pueden extenderse hacia las superficies ventral y dorsal de la lengua, donde son generalmente planas. Además, las lesiones pueden raramente aparecer en la mucosa bucal.

Criterio definitivo:

- 1) Demostración de EBV en las lesiones.
- 2) En ausencia de facilidades para demostrar la presencia de EBV, la falta de respuesta al tratamiento antifúngico o la demostración de un estado inmunodeficiente añadirá peso al diagnóstico de presunción.

Los cambios histológicos en la LV son insuficientemente específicos para ser aceptados como criterio definitivo.

La leucoplasia vellosa es un hallazgo muy común entre los pacientes con SIDA y en estadios tardíos de la infección VIH, pudiendo ser más común que la candidiasis oral. Su presencia es un indicador bastante fiable de la seropositividad para VIH y es un factor predictivo del descenso de la inmunocompetencia. De acuerdo con Greenspan y Greenspan⁷⁵, los pacientes con leucoplasia vellosa en los cuales se desarrolla subsiguientemente el SIDA, no parecen tener una progresión más rápida hacia la muerte que otros pacientes con SIDA, y el tamaño y las características de las lesiones de la leucoplasia vellosa no están relacionadas con el posterior desarrollo del SIDA.

La presencia de la leucoplasia vellosa varían considerablemente en los diferentes estudios realizados. Oscilando la presencia de un 16% a un 19%, en pacientes seropositivo.

En el trabajo de referencia de las lesiones orales asociadas al sida, en España, que publicó Ceballos y cols en 1996, la leucoplasia vellosa aparecía en el 16,16% de los enfermos estudiados, su aparición era proporcional a las cifras de linfocitos CD4. En los enfermos incluidos en el Grado 1 (enfermos con más de 500 linfocitos CD4/mm³), aparecía en el 3,10%, en los enfermos de Grado 2 (enfermos con cifras de CD4 entre 200-500 mm³) aparece la

leucoplasia vellosa en un 4,90% de los enfermos y en los enfermos de Grado 3 (cifras de CD4 por debajo de 200/mm³), en el 33,33% de los enfermos de este grupo.

En un trabajo posterior, estos autores al estudiar una muestra de enfermos con valores de CD4 inferiores a 200/mm³, observaron un aumento de la presencia de la leucoplasia vellosa, apareciendo en el 37,30% de los enfermos de este estudio. En otro trabajo de estos autores, sobre una muestra de 510 enfermos, la presencia de la leucoplasia vellosa era del 12,54%. Relacionandola con las cifras de CD4, los autores hacen sólo dos grupos, pacientes con cifras inferiores a 500 linfocitos CD4 y enfermos con valores de CD4 superiores a 500; en el grupo de enfermos con cifras de CD4 superiores a 500, la leucoplasia vellosa aparece en una proporción del 1,64% (corresponden estos resultados a enfermos incluidos en el grupo 1). En el apartado que integra los dos grupos restantes, es decir, enfermos con valores de CD4 inferiores a 499 mm³, la leucoplasia vellosa aparece en una proporción del 22,47% de los enfermos incluidos en este grupo⁸¹.

Entre el colectivo homosexual, Ceballos y cols⁸¹, encuentran una presencia de leucoplasia vellosa del 39,25%. En un trabajo piloto, publicado por estos autores en 1998⁷⁶ sobre la posible influencia de la aplicación de la terapia antiretroviral altamente activa en la aparición de las lesiones orales, en enfermos con seis meses de medicación, encontraron leucoplasia vellosa en una proporción del 18,60% de los enfermos. Los pacientes incluidos en el en el Grado 1 (enfermos con más de 500 linfocitos CD4/mm³) no encontraron ningún caso, en los enfermos de Grado 2 (enfermos con cifras de CD4 entre 200-500/mm³) aparecía en un 17,64% de los enfermos de este grupo, en los enfermos de Grado 3, (cifras de CD4 por debajo de 200/mm³), la leucoplasia vellosa aparecía en el 27,77% de los enfermos de este grupo.

Valoraban también los autores en este trabajo la posible importancia de la carga viral en la aparición de las lesiones, o su posible influencia en la evolución de las mismas. Hacen los autores dos grandes grupos, uno de enfermos con carga viral menor de 10.000 copias/mm³ y otro de enfermos con

carga viral superior a 10.000 copias/mm³. En los pacientes con carga viral inferior a 10.000 copias/mm³, la leucoplasia vellosa aparecía en un 11,11%, en los enfermos con carga viral superior a 10.000 copias/mm³, aparecía en el 31,25% de los enfermos de este grupo.

LESIONES HERPÉTICAS.

Las infecciones orales causadas por el herpes virus tipo I son características de los enfermos infectados por el VIH. Son lesiones únicas o múltiples confluentes en forma de vesícula que se convierten en úlceras y que posteriormente forman costra, pueden afectar el paladar duro, la encía insertada, el dorso de la lengua y la piel adyacente a los labios. Ante la infección por VIH la clínica es mas grave, extensa y persistente, puede incluir casos de gingivoestomatitis herpética con múltiples lesiones vesiculares dolorosas⁷⁷.

Una infección herpética simple que persiste más de un mes es una enfermedad que define al SIDA. Con respecto a las lesiones herpéticas estas son causadas por el virus herpes simple, tipo 1 y pueden adoptar diferentes patrones clínicos desde cuadros graves de gingivoestomatitis primaria, a ulceraciones muy dolorosas o simplemente recurrencias labiales o intrabucales persistentes. La aparición de un herpes zoster demuestra una inmunodepresión muy importante en estos pacientes y suele tener un mal pronóstico en general⁷⁸

La presencia de herpes labial oscila dependiendo de la población estudiada, de tal forma que en pacientes británicos VIH+ es de 6,8%; mientras que en Zaire es de 4%. En pacientes italianos se ubicó en 1,3% reveló herpes simple. En el estudio que realizaron Schiodt y cols.⁷⁹ en Tanzania la presencia de estomatitis herpética fue del 0,5%. Laskaris y cols. realizaron en 1991 un estudio entre 160 pacientes griegos infectados por VIH, observando herpes simple en el 3% de los casos y herpes zóster en el 1%. En 1992, realizaron otro estudio en el que se analizaron las lesiones gingivales, hallando una presencia del 0,6%, tanto de herpes simple como de herpes zoster.

Se han publicado muchos artículos en los cuales mencionan las prevalencias de las lesiones virales en los pacientes infectados por VIH estos algunos antes de la implementación del (HAART). Entre los cuales podemos mencionar. El de Porter y cols⁸⁰. estudiaron 44 pacientes británicos seropositivos encontrando herpes simple en el 6,8% de los casos.

En el trabajo de referencia de las lesiones orales asociadas al sida, en España, que publicó Ceballos y cols en 1996, las lesiones herpéticas aparecían en el 5,30% de los enfermos estudiados, su aparición estaba relacionada con las cifras de linfocitos CD4. En los enfermos incluidos en el Grado 1 (enfermos con más de 500 linfocitos CD4/mm³), aparecían en el 1,55%. En los enfermos de Grado 2 (enfermos con cifras de CD4 entre 200-500 mm³ aparecen las lesiones herpéticas en un 0,98% de los enfermos,. En los enfermos de Grado 3 (cifras de CD4 por debajo de 200/mm³), las lesiones herpéticas aparecían en el 10,90% de los enfermos.

Como podemos ver las lesiones herpéticas se presentan con mayor presencia y esta esta relacionada con el sistema inmune. Situación similar que observamos en un trabajo posterior, de estos autores al estudiar una muestra de enfermos con valores de CD4 inferiores a 200/mm³, observaron una presencia de las lesiones herpéticas del 14,28% de los enfermos de este estudio. En otro trabajo de estos autores, sobre una muestra de 510 enfermos, la presencia de las lesiones herpéticas era del 4,71%. Relacionandolas con las cifras de CD4, los autores hacen sólo dos grupos, apcientes con cifras inferiores a 500 linfocitos CD4 y enfermos con valores de CD4 superiores a 500; en el grupo de enfermos con cifras de CD4 superiores a 500, las lesiones herpéticas aparecen en una proporción del 1,23% (corresponden estos resultados a enfermos incluidos en el grupo 1). En el apartado que integra los dos grupos restantes, es decir, enfermos con valores de CD4 inferiores a 499 mm, las lesiones herpéticas aparecen en una proporción del 7.11% de los enfermos incluidos en este grupo⁸¹

Con relación al grupo de riesgo Ceballos y cols.⁴⁸, publican que el grupo homosexual, encuentran una presencia de las lesiones herpéticas del 11, 21%

en un trabajo piloto, publicado por estos autores en 1998 sobre la posible influencia de la aplicación de la terapia antiretroviral altamente activa en la aparición de las lesiones orales, en enfermos con seis meses de medicación, encontraron las lesiones herpéticas en una proporción del 3,48% de los enfermos. Dato que nos muestra un detrimento importante de estas lesiones.

Los pacientes incluidos en el en el Grado 1 (enfermos con más de 500 linfocitos CD4/mm³), presentaban una presencia de lesiones herpéticas del 6,25%, en los enfermos de Grado 2 (enfermos con cifras de CD4 entre 200-500/mm³) no apareció ningún caso, en los enfermos de Grado 3, (cifras de CD4 por debajo de 200/mm³), las lesiones herpéticas aparecían en el 5,55% de los enfermos de este grupo, los autores valoraron también la importancia de la carga viral en la aparición de las lesiones, o su posible influencia en la evolución de las mismas. Dividiendo su muestra en 2 grandes grupos, uno de enfermos con carga viral menor de 10.000 copias/mm³ y otro de enfermos con carga viral superior a 10.000 copias/mm³. En los pacientes con carga viral inferior a 10.000 copias/mm³, las lesiones herpéticas aparecían en el 1,85%, en los enfermos con carga viral superior a 10.000 copias/mm³, aparecían en el 6,25% de los enfermos de este grupo.^{82, 83}

Como podemos ver son muchos los autores que hablan de las presencias de las lesiones orales, pero no se ha dado un seguimiento a las poblaciones ni se han reportado como se han comportado las lesiones virales en el transcurso de un tiempo prolongado, por lo cual se considera necesario reportar como ha sido la evolución de las lesiones orales virales en un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes a 15 años.

OTRAS INFECCIONES VIRALES

Dentro de ellas destacamos:

VIRUS VARICELA-ZOSTER:

Este virus es el causante de la varicela y del herpes-zóster. Este último cuadro también puede provocar lesiones en pacientes infectados por el VIH en forma de vesículas y úlceras distribuidas en las zonas de influencia de las ramas maxilar y mandibular del trigémino⁸⁴.

PAPILOMAVIRUS HUMANO:

En varones homosexuales puede producir verrugas, papilomas, condilomas acuminados e hiperplasia focal epitelial. En pacientes con SIDA, se han observado tanto verrugas anales como orales de tipo papilomatoso, sésiles o pediculadas. De igual manera se han descrito condilomas acuminados en las encías, que cubrían parcialmente el paladar duro⁸⁵.

CITOMEGALOVIRUS:

Puede producir ulceraciones debido a la localización del virus por el epitelio ductal de las glándulas salivales y células endoteliales^{86, 87}.

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM:

En los enfermos por VIH, esta entidad se presenta con lesiones cutáneas papulares elevadas, benignas y localizadas sobre todo en la cara, brazos, piernas y regiones ano-genitales⁸⁸.

TRATAMIENTOS ANTIRETROVIRALES Y SU REPERCUSION SOBRE LAS LESIONES ORALES ASOCIADAS.

A mediados de los años 90 fueron introducidos un grupo de potentes antiretrovirales en el tratamiento contra el VIH-1 clasificados genéricamente como inhibidores de proteasas, fue entonces cuando se estableció la “terapia antiretroviral altamente activa (HAART)”. Esta terapia originó un cambio radical

en el aspecto clínico de la infección, asociada directamente con una disminución en la presencia de infecciones oportunistas asociadas a SIDA, tal es el caso de la candidiasis oral.^{49,89,90.}

Las lesiones bucales en pacientes VIH+/SIDA, como la candidiasis oral, son importantes en el espectro clínico que caracteriza la infección⁵; además han sido propuestas “como marcadores clínicos”⁹¹ del éxito o falla de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART). Aunque⁵² con la incorporación del Tratamiento Antiretroviral Altamente Activo (HAART), se ha modificado substancialmente la historia natural del HIV/SIDA, produciendo cambios dramáticos en el curso de esta enfermedad, y se ha reducido de igual manera la morbilidad y mortalidad de los pacientes portadores del SIDA.

Se ha observado una disminución en la incidencia de infecciones oportunistas, como la Neumocitis Carini, Candidiasis entre otras.⁴⁸

Dentro de las drogas antiretrovirales podemos mencionar aquellas que inhiben la enzima transcriptasa reversa, las que actúan sobre la enzima proteasa y los inhibidores de fusión. Dentro de las primeras existen las de tipo nucleosídico -NRTI- (zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitavina, stavudina y abacavir), y no-nucleosídicas -NNRTI- (nevirapina, efavirenz y delavirdina). Los inhibidores de proteasa (PI) disponibles son saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir y atazanavir se incorporó al arsenal terapéutico el enfuvirtide o T20, que es un péptido que inhibe la fusión de la gp41 con el receptor CD4. El uso de monoterapia no ha sido efectivo, por el rápido desarrollo de resistencia que experimenta el VIH al cabo de semanas o meses de tratamiento^{92,89}.

El mejor conocimiento de la gran velocidad de replicación viral como también de lo mutable que es el VIH, ha permitido comprender con mayor claridad el porqué este virus desarrolla resistencia a las drogas antiretrovirales en tan corto tiempo de exposición. De hecho, en un paciente que nunca ha estado expuesto a estos agentes, ya existen todas las mutaciones potenciales que confieren resistencia a antiretrovirales y sólo basta exponer el virus a

éstos, para ejercer presión selectiva y llevar al desarrollo de resistencia clínica.

92
,

Se ha establecido que la combinación de múltiples drogas (incluyendo los inhibidores de proteasa), impide la replicación viral y así el desarrollo de resistencia. De esta manera la terapia de alto grado de actividad (HAART en la literatura de habla inglesa) que habitualmente combina 2 NRTI con 1 NNRTI o 1 PI ha pasado a formar parte del tratamiento estándar de esta infección. Ello ha permitido disminuir la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes, lo que llevó a especular que manteniendo al paciente con virus indetectable por un período de tiempo prolongado, se podría obtener la curación de esta infección.

Desafortunadamente, se ha visto que aún luego de períodos prolongados de supresión de la replicación, es posible obtener el mismo virus original a partir de linfocitos CD4+.

Las terapias basadas en ANNTI suelen ser sencillas y mejor toleradas que las terapias basadas en inhibidores de proteasas (IP). Los ANNTI se asocian con menor toxicidad metabólica a largo plazo que los IP. Los dos ANNTI más comúnmente asociados son el nevirapine y el efavirenz. Los regimenes con efavirenz han demostrado una potencia excelente y durabilidad en terapias múltiples largas, sin ninguna diferencia clara en el valor de la carga viral y/o conteo de linfocitos CD4+. Como resultado de estos datos, las terapias que contienen efavirenz se han pensado que son como el “estándar de oro” contra cualquier otro régimen que se mida o compare, además las terapias con efavirenz son preferidas entre las terapias con ANNTI de acuerdo a las guías del DHHS.^{93,94,95,96.}

En la actualidad se ha sugerido que la candidiasis oral retiene su valor pronóstico en pacientes que reciben la terapia HAART. Más recientemente, se ha sugerido que las lesiones bucales sean utilizadas como marcadoras clínicas del fallo de HAART tal es el caso de las lesiones virales, y teniendo un valor confirmatorio utilizamos los marcadores paraclínicos de la infección (cifras de

linfocitos CD4+y cargas virales).⁹⁷ Así mismo, algunos autores los correlacionan sólo con una severa inmunosupresión; no así con falla o deterioro de la terapia antiretroviral.²² En las combinaciones terapéuticas iniciales, las cargas virales y las cifras de células CD4+, fueron asociados con la respuesta a la terapia.^{20,21} Los pacientes con elevadas cargas virales bajas las cifras de células CD4 alcanzaron frecuentemente niveles poco cercanos a la supresión total, y experimentaron una nueva elevación viral posterior a la supresión.^{98,99-100}

En países subdesarrollados como México, donde el acceso a métodos de diagnóstico y seguimiento de la infección VIH+/SIDA por marcadores paraclínicos (de laboratorio como CD4 y cargas virales) son limitados, y muy costosos, considero que es necesario contar con marcadores clínicos de la progresión de la infección por VIH 1 y 2, que pudieran ser utilizadas como predictores de supervivencia.^{101,102.}

Las lesiones orales asociadas con la infección por VIH pueden ser consideradas como marcadores clínicos considerando su fácil acceso a la inspección oral, y porque el criterio diagnóstico de las lesiones orales relacionadas al VIH están perfectamente establecidas;^{101,103,104-105} no se requiere de métodos de diagnóstico invasivos, y disminuyen los costos en procedimientos de diagnóstico y seguimiento de la infección.¹⁰¹

Se ha propuesto ampliamente que la candidiasis oral es la lesión oral más prevalente en pacientes VIH+/sida, por lo que se le ha dado un importante valor diagnóstico a la presencia de la candidiasis oral. En este momento, se ha observado que existe una fuerte relación entre la candidiasis oral y la leucoplasia vellosa, con severa inmunodepresión en los pacientes infectados.⁹⁹⁻

106

Resultados obtenidos en un estudio previo en una población de Málaga, España;¹⁰¹ sugirieron una relación cercana entre la candidiasis oral y la falla inmunológica en pacientes que reciben terapia HAART (2 análogos nucleósidos + 1 inhibidor de proteasa); porque la presencia de esta infección micótica

oportunista de la cavidad oral, puede ser indicativo de la progresión de la infección por VIH o de la falla de la terapia antiretroviral.^{99,107-108}. Es importante conocer la evolución de las lesiones virales y su comportamiento antes y después de la terapia antiretroviral.

En la literatura se han publicado ampliamente el significado de la inspección visual de la cavidad oral en pacientes VIH+, hecho por profesionales entrenados en la detección clínica de lesiones bucales. Estas lesiones son fácilmente identificables, pueden ser diagnosticadas precisamente por las características clínicas y no se requiere de procedimientos invasivos.^{109,110,111, 112,}

En pacientes donde el estadio clínico del VIH es desconocido para poblaciones en riesgo (según el tipo de epidemia en cada país), algunas lesiones bucales como es el caso de la candidiasis bucal y leucoplasia vellosa; proveen de una fuerte indicación de la presencia de la infección por el VIH. Así mismo, las lesiones antes mencionadas se han utilizado como marcadoras de la progresión de la infección, ya sea en pacientes pediátricos, como en adultos.^{109,113 -105}

En años recientes, ha quedado demostrado que la presencia de las lesiones bucales y su incidencia en países del tercer mundo ha disminuido desde el empleo de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART). Sin embargo, parece razonable postular que podría esperarse que recurran o se desarrollen de nuevo cuando falla la terapia HAART o se desarrolla resistencia a la misma lesión.¹¹⁴

Estudios previos,¹¹⁰⁻¹⁰⁸ sobre la presencia de estas lesiones de acuerdo al estadio inmunológico y carga viral de los pacientes observados; se ha sugerido las posibles relaciones causales de estas infecciones oportunistas; pero no se ha presentado un método sencillo para establecer estas relaciones de forma útil, práctica, no invasiva, que nos indiquen la predicción de la falla inmunológica. Y es importante conocer el comportamiento de algunas infecciones oportunistas orales de origen viral a las cuales también se les ha

atribuido un valor diagnóstico y pronóstico para la infección por VIH, su evolución a través del tiempo de la pandemia de VIH es prácticamente desconocida.

Es por ello importante saber y conocer la evolución que han mantenido las lesiones virales con el fin de contribuir al mejor entendimiento de la evolución por VIH y establecer si las lesiones virales han conservado su valor pronóstico, el principal objetivo del presente trabajo es establecer las tendencias temporales de las presencias de las lesiones oportunistas orales virales y tratar de establecer si ha habido algún cambio temporal en relación a el estado inmunológico/virológico, vía de contagio, género y terapia antiretroviral empleada, en una cohorte de pacientes españoles VIH/SIDA durante un período de tiempo de 15 años.

OBJETIVOS DEL TRABAJO:

Pretendemos en este estudio:

De forma general estudiar el comportamiento de las de lesiones virales orales asociadas al SIDA, en un periodo de 15 años, en una cohorte de pacientes con infección por VIH, lo que se concreta en los siguientes apartados:

1º) Conocer la incidencia de lesiones virales orales asociadas a la infección VIH., en una cohorte a 15 años de seguimiento

2º) Conocer la frecuencia de las lesiones orales virales en pacientes VIH (+) y sus diferentes tipos clínicos.

3º) Comprobar la posible relación entre los marcadores biológicos: niveles de linfocitos CD4 y carga viral, la presencia de las lesiones orales virales orales

4) Comprobar la posible repercusión sobre las lesiones orales de origen viral asociadas al SIDA de la terapia antiretroviral altamente activa.

MATERIAL Y MÉTODO.

SELECCIÓN DE PACIENTES:

La selección de paciente se realizó después de la atención médica mensual en aquellos con infección por VIH confirmados, de manera aleatoria, en aquellos que acuden a la atención de consulta externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH del Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional "Carlos Haya" de Málaga y que de manera libre dieran su consentimiento de participar en el estudio, las revisiones se realizaron en un periodo comprendido entre 1993 al año 2007.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El protocolo recoge: los datos personales del paciente, nombre y apellidos, edad y sexo, número de historia clínica, fecha de la exploración, vía de contagio, terapia recibida, cifras de CD4 y desde el año 1997 se incluyen en el registro otros marcadores paraclínicos como es la carga viral, los cuales son considerados como valores pronóstico y guía para la implementación y seguimiento del tratamiento del paciente^{115, 116}.

Siendo importante mencionar que los datos de cada paciente se recogieron siguiendo el protocolo diseñado a tal efecto basándose en las recomendaciones de la OMS¹¹⁷. Se consideraron también aquellos hábitos tóxicos como el consumo de tabaco, alcohol y drogas ilegales, así como la práctica de riesgo para infección VIH, datos que se recopilaron de la entrevista al paciente y de la historia clínica de los mismos.

Clasificándose de la siguiente manera los grupos de riesgo:

- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), pacientes que en los que su práctica de riesgo presentaron el consumo intravenoso de drogas ilegales y el haber compartido el uso de jeringas.
- Homosexual, varones, practica de riesgo es tener relaciones homosexuales (no protegidas).
- Heterosexual, pacientes que mantienen relaciones sexuales no protegidas con personas de otro sexo con infección por VIH.
- Hemoderivados. Los que han recibido transfusiones sanguíneas contaminadas con VIH y hemofílicos que recibieron factor VIII contaminado.
- Desconocido, los pacientes no sabían cuan había sido la fuente de contagio.

Una vez obtenidos estos datos los pacientes fueron divididos en base a su estado inmunológico y virológico para ello se empleo la clasificación del CDC de 1993.¹¹⁸

Clasificación de los enfermos según las normas del CDC (1993).

La cual los sitúa en tres categorías clínicas (1, 2 y 3) según la cifra de linfocitos CD4 en sangre periférica. Para ello se considero las categorías clínicas A, B, C, de dicha clasificación, para evitar hacer demasiados subgrupos.

Dichas Categorías según las cifras de linfocitos CD4 son las siguientes:

- Estadio 1. Recuento de linfocitos CD4 mayor de 500/mm³ o del 29 %.
- Estadio 2. Recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm³ o entre 14 % y 29%.
- Estadio 3. Recuento de linfocitos CD4 menor de 200/mm³ o menor del 14%.

En cuanto a la clasificación de los enfermos, por la carga viral, se clasificaron en tres grupos:

- Grado 1.- Enfermos con menos de 50 copias/mm³ (Indetectable).
- Grado 2.- Carga viral superior a 50 copias/mm³ e inferior a 10.000 copias por mm³.
- Grado 3.- Carga viral superior a 10.000 copias por mm³.

Siendo importante considerar que tanto los valores de los CD4, como de la carga viral, correspondían al momento de la exploración, estableciendo que la carga viral solo se pudo considerar después del año 1997.

A todos los pacientes se les realizó una exhaustiva exploración odontológica para buscar las posibles lesiones orales y su localización, que fueron consignadas en el apartado correspondiente del protocolo clínico.

Las posibles localizaciones eran: labios, encía, mucosa yugal/vestíbulos, suelo de boca, paladar y lengua. Esto se realizó por el mismo experto el cual es especialista en medicina bucal, estandarizado previamente y el cual siguió los criterios establecidos por la OMS.

EXAMEN ORAL.

A todos los pacientes se les realizó una exhaustiva exploración odontológica para buscar las posibles lesiones orales y su localización, que fueron consignadas en el apartado correspondiente del protocolo clínico.

En la literatura ^{52,109,119,111}, se ha comunicado ampliamente el significado de la inspección visual de la cavidad oral en pacientes VIH+, hecho por profesionales entrenados en la detección clínica de lesiones bucales. Estas lesiones son fácilmente apreciadas, pueden ser diagnosticadas precisamente por las características clínicas y no se requiere de procedimientos invasivos.

Las posibles localizaciones eran: labios, encía, mucosa yugal/vestíbulos, suelo de boca, paladar y lengua.

En cada una de las zonas estudiábamos:

Labios:	
Lesiones herpéticas	S/N
Sarcoma de Kaposi	S/N
Mucosa yugal / Vestíbulos:	
Lesiones herpéticas	S/N
Sarcoma de Kaposi	S/N
Lengua:	
Leucoplasia vellosa	S/N
Lesiones herpéticas	S/N
Sarcoma de Kaposi	S/N
Suelo de boca:	
Lesiones herpéticas	S/N
Sarcoma de Kaposi	S/N
Paladar:	
Lesiones herpéticas	S/N
Sarcoma de Kaposi	S/N
Otras lesiones virales	S/N

Sarcoma de Kaposi.

Criterio presuntivo. Una o más zonas inflamadas sin ulceración o máculas eritematosas, ligeramente azuladas o violáceas predominantemente vistas en el paladar o encía.

Criterio definitivo. Demostrar las características histológicas en biopsia.

Criterios de Valoración:

Basándonos en criterios fundamentalmente clínicos, que comprobamos por biopsia en las lesiones tumorales.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.

En este trabajo se realizó:

- Una estadística descriptiva (Media aritmética, desviación estándar y porcentajes).
- Una estadística analítica. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de student (t-student) para la comparación de dos medias. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado. En tablas 2x2 se utilizó la corrección de Yates, y cuando alguna de las cantidades esperadas fue inferior a 5, se utilizó el test exacto Fisher bilateral. Se consideró como nivel mínimo de significación un valor de $p < 0.05$.

Los datos fueron procesados con el programa estadístico SPSS versión 14 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS:

DATOS DEMOGRAFICOS:

Para este estudio se incorporaron todos aquellos pacientes, que aceptaron participar en el estudio y que acuden a la Consulta externa de enfermedades Infecciosas y de transmisión sexual del Hospital "Carlos Haya" de Málaga.

Hemos estudiado una muestra de 1140 sujetos, todos seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana formada por 781 hombres (68.50%) y 259 mujeres (31.49%) de acuerdo a un análisis global. (Tabla 3, Grafica 1).

Tabla 3

SEXO	TOTAL PACIENTES
HOMBRES	781 68.50%
MUJERES	359 31.49%

Grafica 1

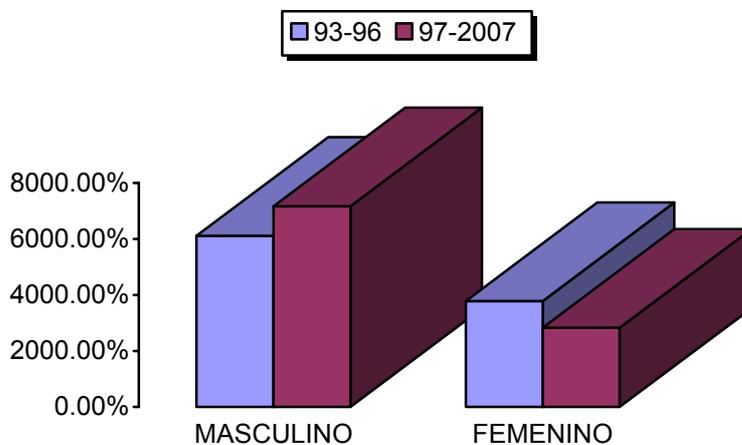
Analizándolo de acuerdo al periodo tenemos que del año 1993 al 1996 tenemos un total de 383 pacientes de los cuales hombres, 238 (61.14%) y mujeres 145 (37.85%) podemos ver que en este periodo el genero masculino duplica en presencia al genero femenino.

Del año 97 al 2007 encontramos una población total de 757 pacientes de los cuales 543 (71.73%) pertenecen al genero masculino y 214 mujeres (28.26%). Podemos observar que en este periodo la muestra es mayor y que al igual que en el periodo anterior encontramos que el grupo que predomina es el masculino.

La distribución por genero que predomina en un porcentaje muy grade es la población del genero masculino ya que su cifra duplica la observada en el genero femenino. (Tabla 4, Grafica 2)

Tabla 4

AÑO	TOTAL	MASCULINO	FEMENINO
93-96	383 33.59%	238 61.14%	145 37.85%
97-2007	757 66.40%	543 71.73%	214 28.26%



Grafica 2

DATOS CLÍNICOS:

Distribución por CD4:

En el presente trabajo se estudiaron 1140 pacientes infectados por el VIH, de los cuales 781 eran varones (68.50%) y 359 mujeres (31.49%%).

La categoría 1 pacientes VIH + asintomáticos con CD4 > 500 cels/mm³, la integraban 302 pacientes (26.49%), de los cuales 209 (18.33%) eran hombres y 93 (8.15%) mujeres.

La categoría 2 pacientes con recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm³ estaba formada por 390 enfermos (34.21%) de los cuales 277 (24.29%) eran hombres y 113 mujeres (9.91%).

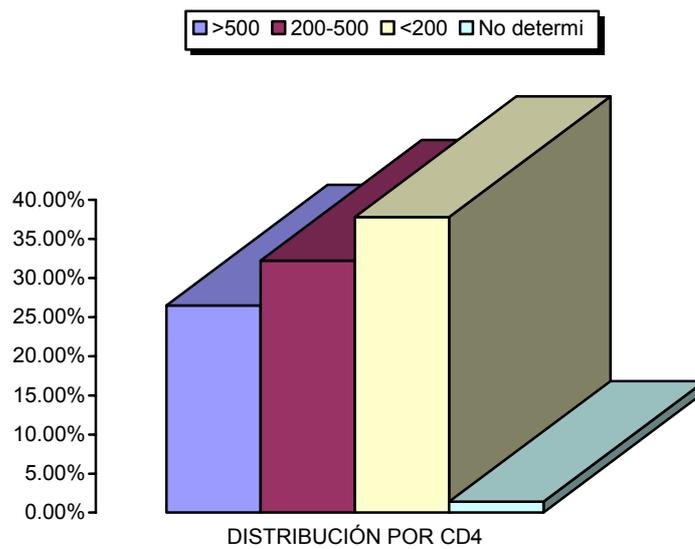
En la categoría 3 pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferiores a 200/mm³ el cual es el grupo con mayor número de pacientes el cual tiene 432 (37.89%) enfermos de los cuales 284 (24.91%) eran varones y 148 mujeres (12.98%).

Encontramos en este punto un grupo en el cual no se determina el CD4 formado por 16 pacientes (1.40%).

Como podemos ver en base a esta distribución encontramos un mayor porcentaje de pacientes en el grupo III el cual establece un porcentaje mayor, como lo muestra la grafica siguiente. (Tabla 5, Grafica 3)

Tabla 5
DISTRIBUCIÓN POR CD4

CD4	TOTAL PACIENTES	TOTAL LESIONES VIRALES
>500	302 26.49%	51 16.88%
200-500	390 32.21%	86 22.05%
<200	432 37.89%	178 41.20%



Grafica 3

Distribución por Carga Viral

Los enfermos se Clasificaron de la siguiente forma:

Este dato solo fue registrado después del 97, ya que las muestras anteriores a esta fecha no cuentan con él ya que hasta después del año 1996 no se establece el registro de este dato en los pacientes infectados por VIH.

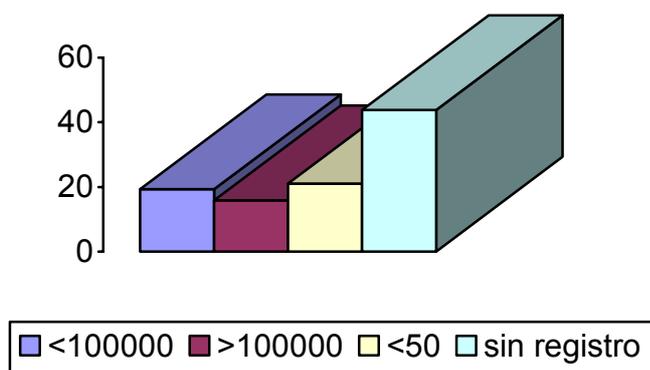
- Enfermos con menos de 50 copias/mm³, formaban este grupo 240 (21.05%) enfermos.
- Pacientes con carga viral mayor de 50 y menos de 10.000 copias/mm³, estaba compuesto 221 (19.28%) enfermos.
- Enfermos con más de 10.000 copias/mm³, formaban este grupo 181(15.87%) enfermos.

Incluimos aquí un grupo el cual no tiene el registro de este dato ya que las muestras fueron tomadas previas a la introducción de este marcador el cual es la muestra mas grande ya que incluye los años anteriores al 97, compuesto por 499 (43.77%) de enfermos, siendo este grupo es el de mayor tamaño. (Tabla 6, Grafica 4).

Tabla 6

Carga viral	TOTAL PACIENTES
<10000	221 19.28%
>10000	181 15.87%
Indetectable <50	240 21.05%
Sin registro <97	499 43.77%

Grafica 4



Distribución en relación con las prácticas de Riesgo

En los pacientes infectados por el VIH que hemos estudiado, el comportamiento de riesgo ADVP representó el porcentaje mayor de casos con un 44.56% de los casos.

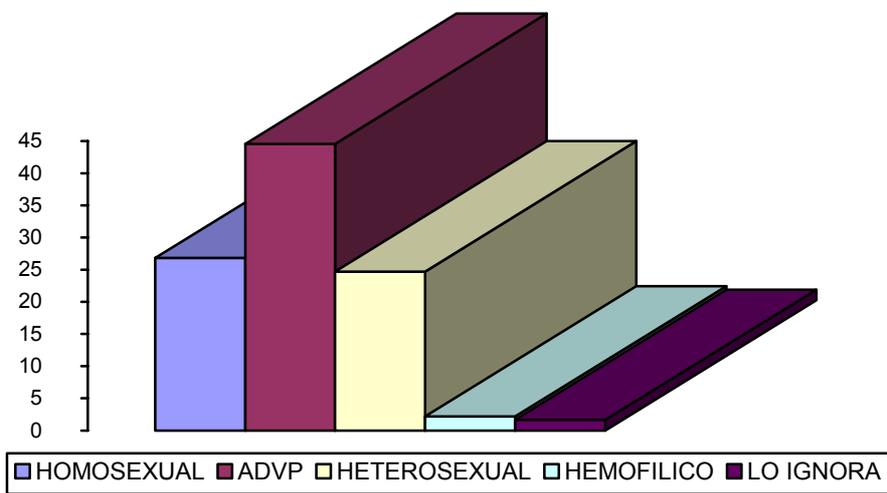
La segunda practica son las relaciones homosexuales que representan el 26.84%; y como tercera la población que practica las relaciones heterosexuales 24.73%.

Encontramos 2 grupos los cuales presentan porcentajes muy bajos uno corresponde a los pacientes que como grupo de riesgo es la hemofilia los cuales tienen un porcentaje 25 (2.19%), y otro grupo los cuales ignoran cual fue su vía de contagio 19 (1.66%). (Tabla 7 Grafica 5.)

Tabla 7

GRUPO DE RIESGO	Total Pacientes
HOMOSEXUAL	306 26.84%
ADVP	508 44.56%
HETEROSEXUAL	282 24.73%
HEMOFILICO/TRANS	25 2.19%
LO IGNORA	19 1.66%

Grafica 5



Resultado del total de las lesiones Orales virales:

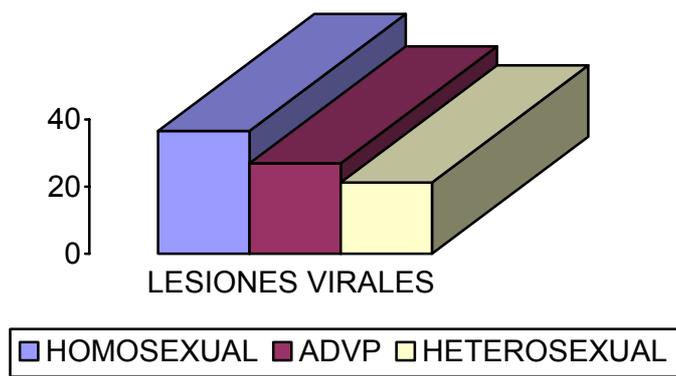
Se observaron lesiones virales orales virales en 319 (27.98%) de un total de 1140 pacientes estudiados.

En relación a las lesiones encontradas según los grupos de riesgo podemos mencionar que el grupo de riesgo que presentó un mayor porcentaje de las lesiones virales orales es el grupo homosexual con un porcentaje total de 112 (36.60%), seguido por el grupo ADVP el cual presentó un porcentaje de 137 (26.96%) y en tercer lugar encontramos a la población heterosexual con un porcentaje de 60 (21.2%). (Tabla 8 Grafica 6)

Tabla 8

GRUPO DE RIESGO	Total Pacientes	Total de lesiones VIRALES
HOMOSEXUAL	306 26.84%	112 36.60%
ADVP	508 44.56%	137 26.96%
HETEROSEXUAL	282 24.73%	60 21.27%

Grafica 6



Si relacionamos la presencia de lesiones orales virales con la cifra de CD4 encontramos que con una cifra de linfocitos CD4 $<200\text{mm}^3$ observamos una mayor presencia de lesiones orales 178 (41,20). (Tabla 9)

Encontrando en segundo termino los pacientes con cifras de linfocitos CD4 de 200-500 mm³ con 86 (22,05%) lesiones virales orales de y en último lugar encontramos al grupo de CD4 > 500, con 51 (16,88%) lesiones.

Tabla 9

CD4	TOTAL PACIENTES	TOTAL LESIONES VIRALES
>500	302 26.49%	51 16.88%
200-500	390 32.21%	86 22.05%
<200	432 37.89%	178 41.20%
NO DETERMINAD	16 1.40%	4 25%

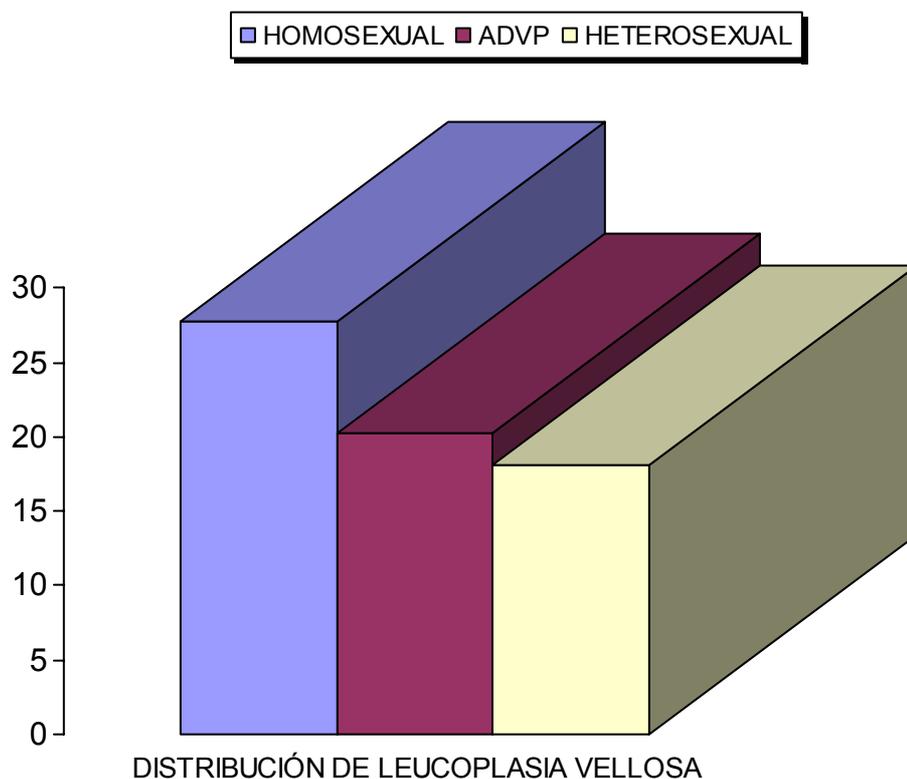
Leucoplasia vellosa

Con respecto al grupo de riesgo encontramos que la leucoplasia vellosa, se presenta con mayor frecuencia en el grupo de riesgo homosexual apareciendo en 85 (27.77%) enfermos, seguido por el grupo de riesgo homosexual encontrándola en 103 (20.27%) enfermos, y en menor proporción en el grupo heterosexual que aparece en 51 (18.08%) pacientes. (Tabla 10 Grafica 7).

Tabla 10

GRUPO DE RIESGO	Total Pacientes	LEUCO VELL
HOMOSEXUAL	306 26.84%	85 27.77%
ADVP	508 44.56%	103 20.27%
HETEROSEXUAL	282 24.73%	51 18.08%

Grafica 7



La presencia de la Leucoplasia vellosa en la categoría 1 pacientes VIH+ con $CD4 > 500 \text{ cels/mm}^3$ la encontramos en 42 (13.90%) enfermos.

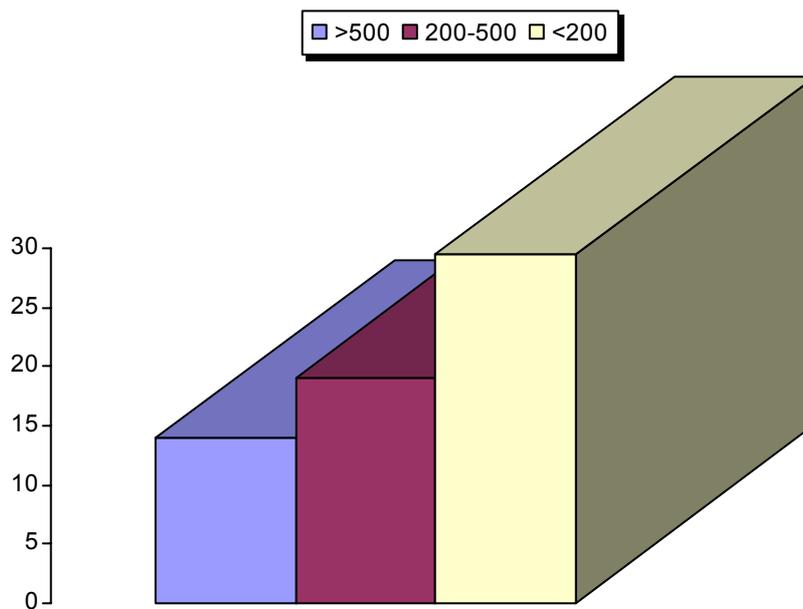
La categoría 2 pacientes con recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm³ estaba formada por 390 enfermos (34.21%) de los cuales 74 presentaron Leucoplasia Velloso en un porcentaje de 18.97%

En la categoría 3 pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferiores a 200/mm³ el cual es el grupo con mayor número de pacientes, de los cuales 127 (29.39%) presentaron Leucoplasia Velloso.

Como podemos ver según esta distribución encontramos un mayor porcentaje del paciente con Leucoplasia Velloso en el grupo III. (Tabla 11 Grafica 8).

Tabla 11

CD4 Cell/mm ³	TOTAL PACIENTES	LEUCO VELLOSA
>500	302 26.49%	42 13.90%
200-500	390 32.21%	74 18.97%
<200	432 37.89%	127 29.39%



Grafica 8

Distribución de Leucoplasia Velloso según la Carga Viral

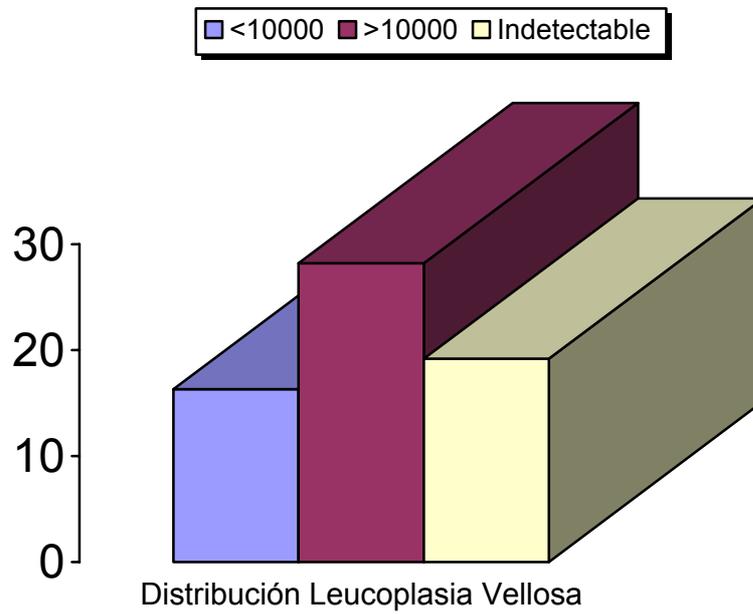
De acuerdo a la clasificación de carga viral encontramos:

- Enfermos con menos de 50 copias/mm³, indetectable encontramos Leucoplasia vellosa en 46 (19.16%) enfermos.
- Enfermos con carga viral mayor de 50 y menor de 10.000 copias/mm³, encontramos una distribución de Leucoplasia Velloso en este grupo en 36 (16.28%) enfermos.
- Enfermos con más de 10.000 copias/mm³, encontramos Leucoplasia Velloso en 51(28.17%) enfermos. (Tabla 12 Grafica 9).

Tabla 12

Carga viral copias/mm³	TOTAL PACIENTES	LEUCO VELLO
<10000	221 19.28%	36 16.28%
>10000	181 15.87%	51 28.17%
Indetectable <50	240 21.05%	46 19.16%

Grafica 9

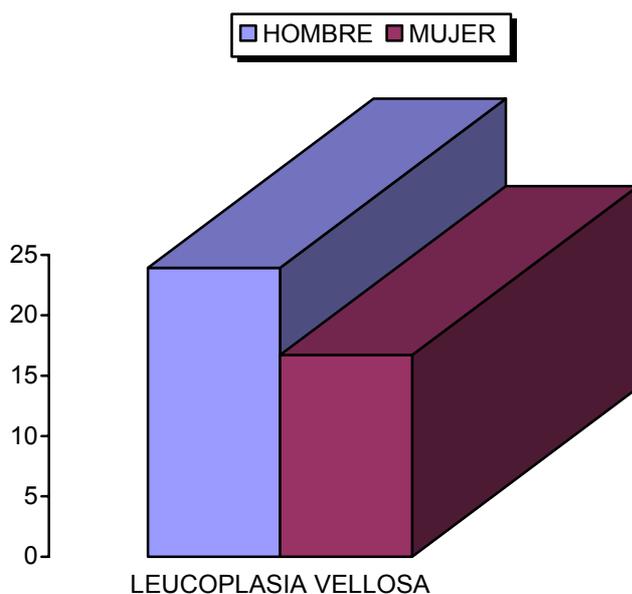


Distribución de Leucoplasia Velloso según el Sexo:

En la distribución de la Leucoplasia Velloso por sexos, encontramos que la mayor incidencia la encontramos en el sexo masculino presentándola 187 (23.94%) enfermos que corresponde al doble con respecto al sexo femenino ya que en este genero solo la encontramos en 60 (16.71%) enfermas. (Tabla 13 Grafica 10).

Tabla 13

SEXO	TOTAL PACIENTES	LEUCO VELL
HOMBRES	781 68.50	187 23.94%
MUJERES	359 31.49%	60 16.71%



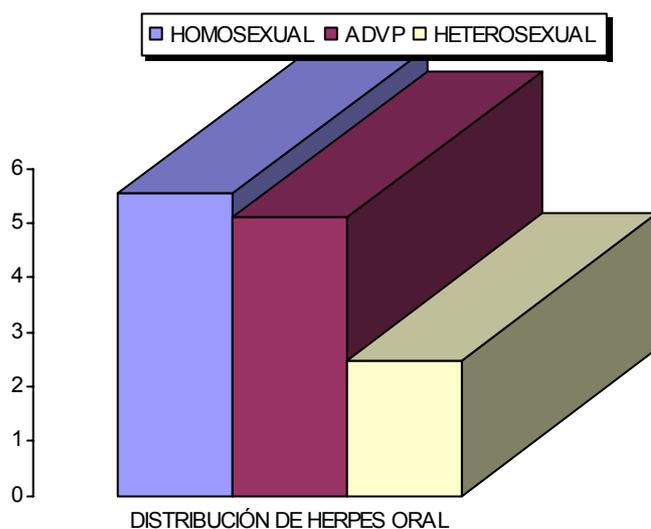
Grafica 10

Distribución de las lesiones orales por Herpes simple

La distribución que observamos de las lesiones herpéticas ocasionadas por el herpes virus simple en cuando a los grupo de riesgo vemos que el grupo que muestra un mayor porcentaje pero no tan diferente al observado en el grupo de riesgo de Drogadictos (ADVP) es de homosexuales encontrando las lesiones en 17 (5.55%) enfermos, seguido por el grupo de Drogadictos, en el que encontramos 26 (5.11%) lesiones, lo que nos da una cifra ligeramente menor como podemos ver la diferencia entre ambos grupos son décimas, contrario a la cifra observada en el grupo heterosexual el cual presenta 7(2.48%) lesiones. (Tabla 14, Grafica 11)

TABLA 14

GRUPO DE RIESGO	Total Pacientes	HERPES
HOMOSEXUAL	306 26.84%	17 5.55%
ADVP	508 44.56%	26 5.11%
HETEROSEXUAL	282 24.73%	7 2.48%



Grafica 11

Distribución de lesiones por Herpes simple según la cifra de CD4:

La presencia de lesiones de Herpes oral en la categoría 1 pacientes VIH + con $CD4 > 500 \text{ cels/mm}^3$ es de 8 (2.64%) lesiones.

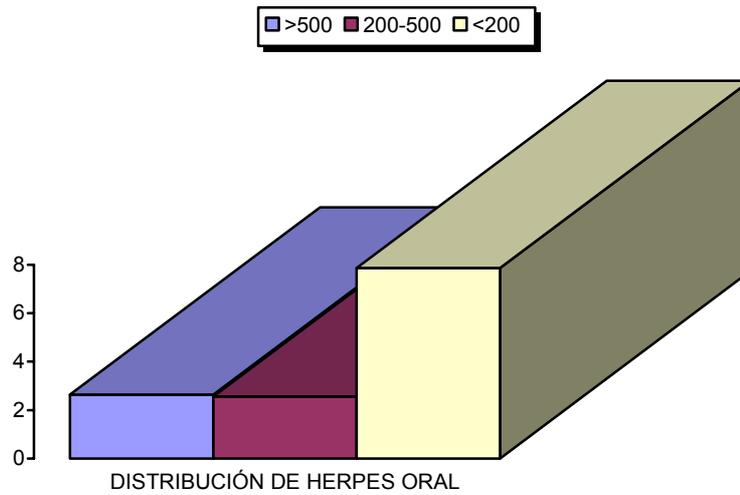
La categoría 2 pacientes con recuento de linfocitos CD4 entre 200 y $500/\text{mm}^3$ presentaban 10 (2.56%) lesiones.

En la categoría 3 pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$ el cual es el grupo con mayor número de pacientes, observamos 34 (7.87%) enfermos con lesiones.

Como podemos ver según esta distribución encontramos un mayor porcentaje de lesiones orales herpéticas en el grupo III y no observamos diferencia como tal en la distribución de esta lesión en los grupos I y II. (Tabla 14 , Grafica 11).

Tabla 14

CD4	TOTAL PACIENTES	HERPES
>500	302 26.49%	8 2.64%
200-500	390 32.21%	10 2.56%
<200	432 37.89%	34 7.87%



Grafica 11

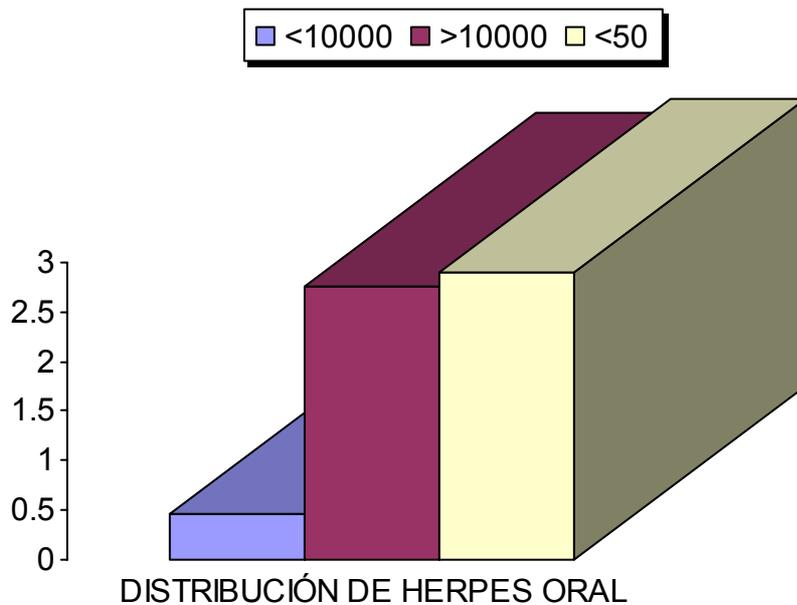
Distribución de Herpes Oral según la Carga Viral

De acuerdo a la clasificación de carga viral encontramos:

- En enfermos con menos de 50 copias/mm³, indetectable encontramos una presencia de Herpes simple oral de 7 (2.91%) casos.
- En enfermos con carga viral mayor de 50 y menos de 10.000 copias/mm³, encontramos 1(0.45%).casos.
- En enfermos con más de 10.000 copias/mm³, encontramos 5(2.76%) casos de herpes simple oral. (Tabla 15, Grafica 12).

Tabla 15

Carga viral copias/mm ³	TOTAL PACIENTES	HERPES
<10000	221 19.28%	1 0.45%
>10000	181 15.87%	5 2.76%
Indetectable <50	240 21.05%	7 2.91%



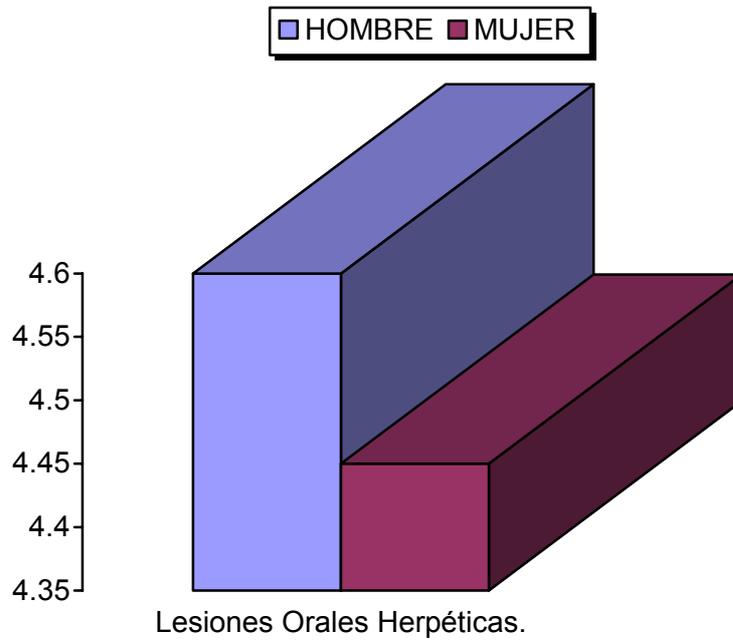
Grafica 12

Distribución de lesiones orales por Herpes de según el Sexo:

La distribución de lesiones orales por herpes de acuerdo al sexo, no encontramos diferencias marcadas ya que en encontramos en el sexo masculino 36 (4.60%) casos y en el sexo femenino 16 (4.45%) casos como podemos observar la diferencia es solo de décimas. (Tabla 16, Grafica 13).

Tabla 16

GENERO	TOTAL PACIENTES	HERPES
HOMBRES	781 68.50	36 4.60%
MUJERES	359 31.49%	16 4.45%



Grafica 13

Distribución de Sarcoma de Kaposi:

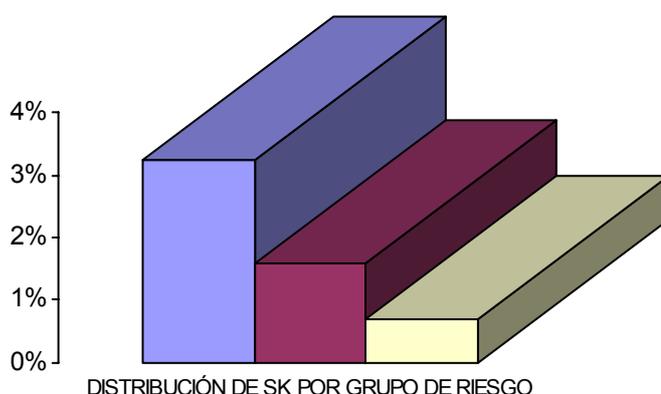
La distribución que observamos del sarcoma de Kaposi según el grupo de riesgo encontramos que el grupo que muestra una mayor presencia de esta lesión es el grupo de riesgo homosexual encontrando 10 (3.26%) casos. En segundo lugar encontramos el grupo de riesgo de Drogadictos con 8 (1.57%) casos, la diferencia entre ambos grupos es el doble entre uno y otro.

Con respecto al grupo heterosexual aparece en 2(0.70%) enfermos, siendo la menor presencia de los 3 grupos de riesgo mas sobresalientes. (Tabla 17 , Grafica14)

Tabla 17

GRUPO DE RIESGO	Total Pacientes	SK
HOMOSEXUAL	306 26.84%	10 3.26%
ADVP	508 44.56%	8 1.57%
HETEROSEXUAL	282 24.73%	2 0.70%

■ HOMOSEXUAL ■ ADVP □ HETEROSEXUAL



Grafica 14

Distribución del Sarcoma de Kaposi según las cifras de CD4:

La distribución de esta lesión dentro de las 3 categorías en realidad se observa en porcentajes muy bajos.

La presencia de Sarcoma de Kaposi en la categoría 1 pacientes VIH + asintomáticos con $CD4 > 500 \text{ cels/mm}^3$ es de 1(0.33%) casos.

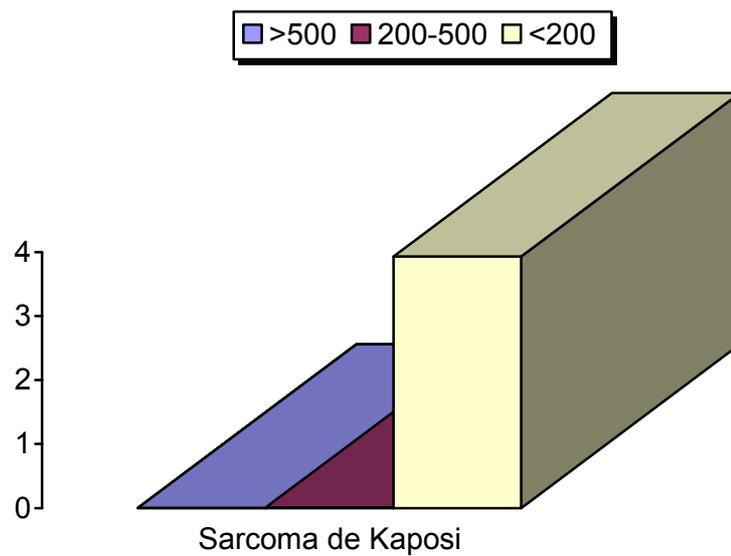
En la categoría 2 pacientes con recuento de linfocitos CD4 entre 200 y $500/\text{mm}^3$ solo 2 (0.51%) presentaron Sarcoma de Kaposi.

En la categoría 3 pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$ encontramos 17 (3.93%) casos, el porcentaje mayor de presentación de esta lesión en estas categorías.

Como podemos ver en esta distribución encontramos una mayor presencia de Sarcoma de Kaposi en el grupo III y no observamos valores tan altos en el grupo I y II. (Tabla 18, Grafica 15).

Tabla 18

CD4	TOTAL LESIONES VIRALES	SK
>500	51 16.88%	1 0.33%
200-500	86 22.05%	2 0.51%
<200	178 41.20%	17 3.93%



Grafica 15

Distribución del Sarcoma de Kaposi según la Carga Viral

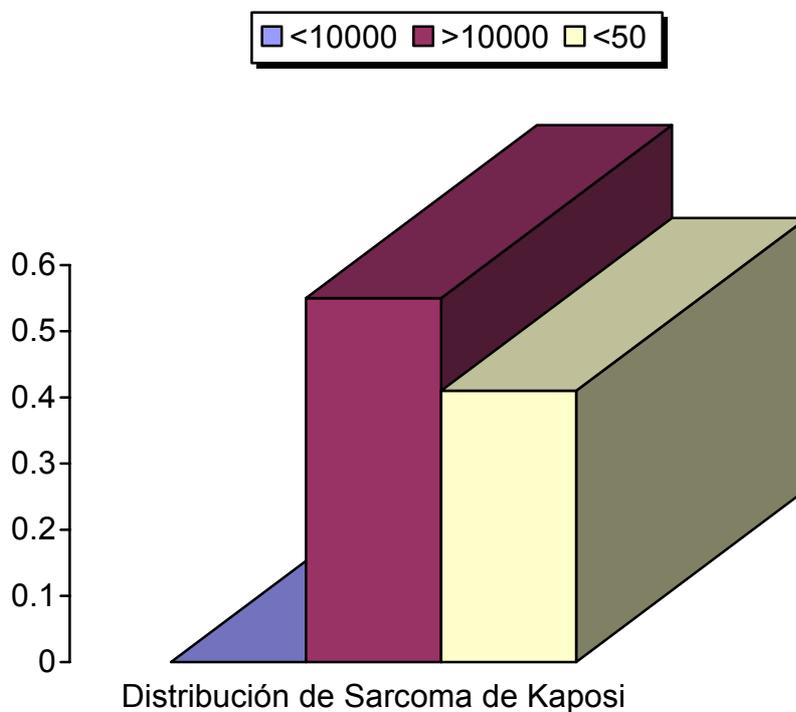
De acuerdo a la clasificación de carga viral encontramos:

- Enfermos con menos de 50 copias/mm³, indetectable formaban este grupo encontramos una presencia de Sarcoma de Kaposi de 1 (0.41%) enfermos.

- El grupo de enfermos con carga viral mayor de 50 y menos de 10.000 copias/mm³, no presento ningún caso de Sarcoma de Kaposi.
- En los enfermos con más de 10.000 copias/mm³, encontramos 1(0.55%.) casos de Sarcoma de Kaposi. (Tabla 19, Grafica 16).

Tabla 19

Carga viral	TOTAL PACIENTES	SK
<10000	221 19.28%	0
>10000	181 15.87%	1 0.55%
Indetectable <50	240 21.05%	1 0.41%



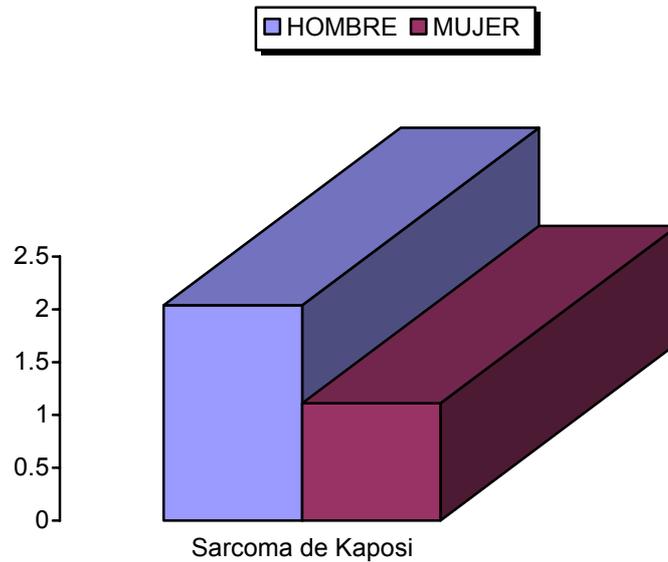
Grafica 16

Distribución de Sarcoma de Kaposi según el Sexo:

En la distribución de Sarcoma de Kaposi según el sexo, encontramos que en el sexo masculino aparece en 16 (2.04%) casos y en el sexo femenino en 4 (1.11%) casos. (Tabla 20, Grafica 17).

Tabla 20

GENERO	TOTAL PACIENTES	SK
HOMBRES	781 68.50	16 2.04%
MUJERES	359 31.49%	4 1.11%



Grafica 17

Distribución de Lesiones orales según el Tratamiento Antiretroviral.

Con respecto a la distribución de las lesiones orales de acuerdo a periodo de tratamiento observamos que las lesiones virales tienen una mayor presencia en la época PRE-HAART 141(33.89%) casos, que en la HAART 104 (26.26%) casos ya que en este periodo que es posterior al año 1997 encontramos un descenso en la presencia de lesiones virales orales.

De manera específica respecto a las lesiones virales observamos que la más prevalente es en la época PRE-HAART las herpéticas con 33(7.93%) casos y en la época HAART observamos solo 9 (2.27%) casos. Lo mismo se observa con el Sarcoma de Kaposi ya que en el periodo PRE-HAART lo encontramos en 17(4.08%) casos y en la época HAART no se encontró ninguna lesión de este tipo.

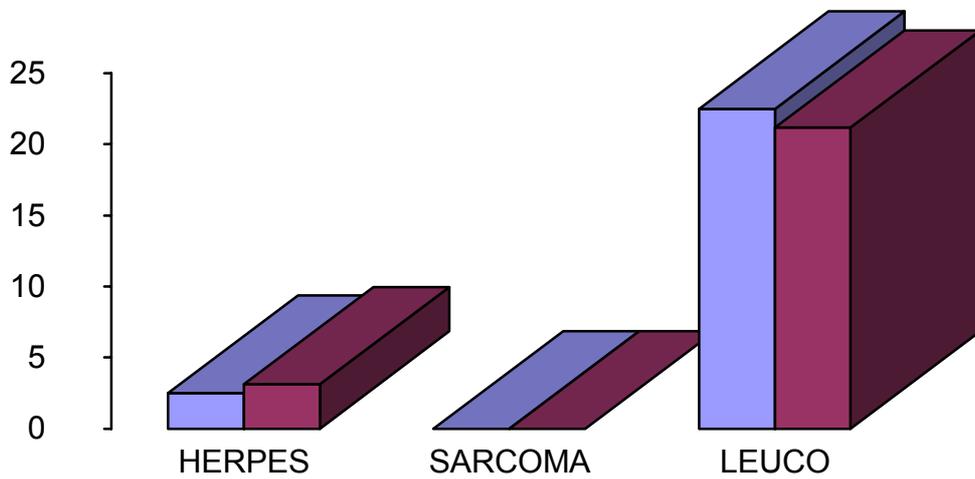
Situación contraria sucede con la Leucoplasia Velloso ya que en la época HAART aparece en 95 (23.98%) casos , aumentando algo con respecto a lo observado en la época PRE HAART 91(21.87%) casos.

Tenemos un subgrupo de pacientes que no recibieron el tratamiento y observamos que los pacientes en la época PRE HAART sin tratamiento presentaron un porcentaje de lesiones virales de 10 (20.5%) casos y los que no tienen tratamiento en el momento del HAART 73 (25.34%) casos. En este grupo de la leucoplasia vellosa muestra un porcentaje mayor en la época PRE HAART 9 (22.5%), con respecto a HAART 61 (21.18%). (Tabla 21, Grafica 18 y19).

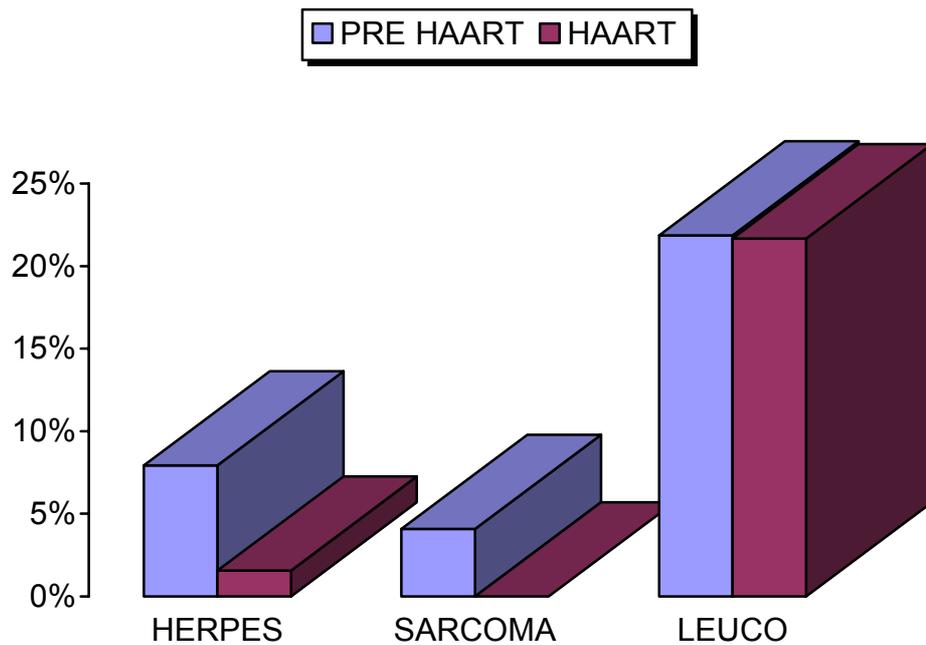
Tabla 21

TRATAMIENTO	Total Pacientes	Total lesiones Virales	HERPES	SK	LEUCO
PRE HAART	416	141 33.89%	33 7.93%	17 4.08%	91 21.87%
SIN TRATAMIENTO PRE HAART	40	10 20.5%	1 2.5%	0	9 22.5%
HAART	396	104 26.26%	9 2.27%	0	95 23.98%
SIN TRATAMIENTO HAART	288	73 25.34%	9 3.12%	3 1.04%	61 21.18%

■ SIN TRATAMIENTO PRE HAART ■ HAART



Grafica 18



Grafica 19

Distribución de lesiones virales según el Sexo.

Tabla 22

SEXO <97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIR	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
HOMBRES	238	100 42.01%	63 26.47%	24 10.08%	13 5.46%
MUJERES	145	29 20%	19 13.10%	8 5.51%	2 1.37%
SEXO >97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIR	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
HOMBRES	543	139 25.59%	124 22.83%	12 2.20%	3 0.55%
MUJERES	214	51 23.83%	41 19.15%	8 3.73%	2 0.93%

Tabla 23 y 24

Distribución de lesiones virales según el Grupo de riesgo

VIA DE CONTAGIO <97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIRA	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
HETEROSEXUAL	66	15 22.72	11 16.66%	3 4.54%	1 1.51%
HOMOSEXUAL	107	56 52.33%	36 33.64%	13 12.14%	7 6.54%
ADVP	200	55 27.5%	33 16.5%	15 7.5%	7 3.5%
HEMO/TRANS	3	2 66.66%	1 33.33%	1 33.33%	0
LO IGNORA	7	0	0	0	0

VIA DE CONTAGIO >97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIRA	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
HETEROSEXUAL	215	45 20.93%	40 18.60%	4 1.86%	1 0.46%
HOMOSEXUAL	200	57 28.5%	49 24.5%	4 2%	3 1.5%
ADVP	308	82 26.62%	70 2.27%	11 3.57%	1 0.32%
HEMO/TRANS	22	4 18.18%	3 13.63%	1 4.54%	0
LO IGNORA	12	3 25%	3 25%	0	0

Distribución de lesiones virales según la Carga viral

Tabla 25

CARGA VIRAL.<97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIRAL	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
NO REGISTRADO	383	115 30.02%	82 21.40%	32 8.35%	1 0.26%
CARGA VIRAL.>97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIRAL	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
Indetectable	237	51 21.51%	45 18.98%	6 2.53%	0
<10000	221	37 16.74%	36 16.28%	1 0.45%	0
>10000	181	57 31.49%	51 28.17%	5 2.76%	1 0.55%
NO REGISTRADO	118	45 38.13%	33 27.96%	8 6.77%	4 3.38%

Distribución de lesiones virales por Carga inmunológica

Tabla 26

CD4 <97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIRA	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
NO DETERMINADO	5	0	0	0	0
>500	88	10 11.36%	7 7.95%	3 3.40%	0
200-500	92	20 21.73%	11 11.95%	7 7.60%	2 2.17%
<200	198	99 50%	64 32.32%	22 11.11%	13 6.56%

CD4 >97	TOTAL DE PACIENTES	TOTAL DE LESIONES VIRA	LEUCOPLASIA VELLOSA	HERPES	SK
>500	214	41 19.15%	35 16.35%	5 2.33%	1 0.46%
200-500	298	66 22.14%	63 21.14%	3 1.00%	0
<200	234	79 33.76%	63 26.92%	12 5.12%	4 1.70%
NO DETERMINADO	11	4 36.36%	4 36.36%	0	0

CORRELACIÓN ESTADÍSTICA:

RESULTADOS

Una cohorte de 1140 pacientes con diagnóstico confirmado de HIV/SIDA, se estudiaron entre 1993 al 2007, compuesta por 781 (68.50%) hombres y 359 (31.49%). mujeres. el mayor porcentaje de la población se observó en el grupo de riesgo de ADVP 44.56%, y como segundo grupo prevalente el grupo homosexual 26.84%.

Al comparar el comportamiento de las lesiones virales en la población de estudio antes de la introducción del Tratamiento HAART 33.8% contra los que no tienen tratamiento en el momento HAART 25%, obtenemos un valor de $p=0.001$, OR 1.5 IC1.07- 2.14 y que nos marca una disminución en la presencia del total de lesiones virales en la era HAART, siendo estadísticamente significativa, aunque no ligada únicamente al tratamiento

La distribución de las lesiones virales con respecto a la vía de contagio o grupo de riesgo homosexual en la época pre HAART tenemos una presencia del 52.33% y en el periodo HAART observamos una disminución de las lesiones virales a un porcentaje del 28.5% lo cual nos indica una reducción de 23.83 puntos porcentuales con un valor $P=0.00001$, lo que nos indica una alta significación estadística OR 2.87 lo que nos determina que este grupo de riesgo en la época pre-HAART tiene 2.87 veces más riesgo de presentar lesiones virales que en la época HAART IC 1.7-4.8.

La presencia HL en la época pre HAART se observó en un 7.4% y en la época HAART 2.6% observando una disminución del 64.8% encontrando un valor $p=0.0001$ lo cual nos indica una alta significación estadística OR 2.98 IC 1.61 – 5.68, lo que nos muestra que en la época pre HAART presentaban 1.61 veces más la posibilidad de presentar lesiones virales que en la época HAART.

La distribución de HL en cuanto a grupos demográficos encontramos que en sexo masculino en la época pre HAART presentó un porcentaje del 10.0% el periodo HAART del 2.2% encontrando una disminución del 78 puntos

porcentuales corroborado con un valor de $p=0.00001$ lo cual es significativo. Vemos que en la época pre HAART el sexo masculino tiene 4.96 veces mas probabilidad de presentar HL que en la época pre HAAR, lo que se corrobora con el OR 4.96; IC 2.3 -11; si comparamos esta misma situación el sexo femenino en la época pre HAART 5.5% comparándola con la época HAART 3.7% $P > 0.05$, podemos observar que no es significativa la diferencia.

La lesión de HL se presento con mayor frecuencia en el grupo de riesgo Homosexuales en la época Pre HAART 12.14% comparado con la época. HAART 2% viendo una disminución de 83%; corroborado con el valor $P=0.0002$ lo cual es significativo, viendo que este grupo de riesgo presenta el riesgo de 6.78 veces mas de presentar lesiones virales en la época pre HAART, que en la HAART OR 6.78 IC 2.0 – 29

La lesión de HL en el grupo de riesgo ADVP en la época pre HAART presento una presencia 7.5% y en la época HAART 3.5% Observando una disminución de esta lesión del 50%; en la época HAART $P 0.04$ lo que nos marca una alta significancia en la disminución de esta lesión para este grupo de riesgo..

La distribución de HL en base al estado inmunológico se observo con mayor presencia en el estado de Inmunodepresión moderada en la época pre HAART 7.6% y en la época HAART 1.0% observando una disminución en la época HAART del 86.8%; y un valor de $P=0.0004$, lo cual es significativo, observando que los pacientes con este estado inmunológico presentan 8.1 mas veces de presentar HL en la época pre HAART OR 8.1 IC 1.7 -49 que en el periodo HAART.

En cuanto al SK en la época pre HAART encontramos una presencia 3.7% en la época HAART encontramos una presencia menor del 0.43% dando una disminución del 88.3% $p=0.00003$ lo cual nos marca un alta significación estadística IC 2 – 47 en base al OR 8.79 vemos que en la época pre HAART, los pacientes presentaban 8.79 veces mas la probabilidad de presentar SK con respecto a la época la HAART.

El SK presento una disminución estadísticamente significativa en el genero masculino Observando que en la época pre HAART este sexo presentaba 10.40 veces mas la probabilidad de presentar esta lesión en la época pre HAART que en la época HAART corroborándolo con el valor de $p=0.00003$ lo cual es significativo y con relaciónal OR 10.40 vemos que en el periodo pre HAAR el sexo masculino tiene el riesgo de presentar esta lesión 10.40 veces mas IC2.8-57.2.

El análisis de SK en el grupo de riesgo Homosexuales en la época pre HAART se observo un porcentaje de 6.54% y en la epoca HAART UN 1.5% como podemos ver existe una disminución del valor porcentual en ambos periodos, y este grupo de riesgo presentaba 4.6 veces mas la posibilidad de presentar esta lesión que en la época HAART y se corrobora con el valor de $p=0.01$ lo cual es altamente significativo OR 4.6, IC 1 -27.9.

La LV en la época pre HAART encontramos una presencia del 21.9% y en la época HAART 22.8% $P >0.05$ lo cual no es significativo. Como vemos Esta lesión en la época pre HAART y HAART en esta lesión no presenta variación

La leucoplasia Velloso no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos demográficos excepto en el grupo de inmunodeficiencia moderada $p 0.04$. Como vemos esta lesión Viral no muestra modificaciones por la terapia combinada, por alguna razón los inhibidores o demás antiretrovirales anti VIH no afectan al virus de Epstein Barr.

DISCUSIÓN

Para la elaboración de este proyecto se ha estudiado durante 15 años una población de 1140 pacientes, todos con diagnóstico confirmado de seropositividad al VIH, esta muestra está formada por 781 Hombres (68.50%) y 259 mujeres (31.49%), población que fue clasificada¹²⁰ según las cifras de CD4, siguiendo los criterios del CDC de 1993, no se emplea la clasificación completa por categorías A, B, C, debido a que se considero que el emplear de esta manera podría ofrecernos resultados más significativos para estudiar la evolución de las lesiones orales durante este periodo de tiempo.

En nuestra población de estudio encontramos que el colectivo más afectado es el sexo masculino¹²¹ con un 68.50% con respecto al femenino 31.49% situación que se ha reflejado en estudios anteriores tal como lo vemos en el trabajo de Eyenson⁹⁶, y Sharma¹²¹ pero observamos que conforme pasa el tiempo, el porcentaje de pacientes del sexo femenino va en aumento¹²⁵.

Si analizamos nuestra población dividiéndola en periodos encontramos que antes de la introducción de HAART, la población de estudio anterior al 96 está constituida por un 33.59% de la población total de los cuales la población predominante es el sexo masculino en una proporción del 61.14% y el femenino en 37.85%.

Analizando nuestra población en cuanto a la distribución CD4 podemos para ello distinguir según las cifras de CD4 tres categorías o grupos:

El Grupo I son pacientes con un recuento de linfocitos superiores a 500/mm³ y que se encuentran en un periodo asintomático la proporción de pacientes de este grupo son el 26.49%. El Grupo II lo integran pacientes con cifras de CD4 entre 200 y 500/mm³ y en este grupo encontramos una proporción del 34.21% y Grupo III aquellos pacientes con cifras de CD4 inferiores a 200/mm³ con respecto a esta clasificación podemos mencionar que la categoría III que son pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferiores a 200/mm³ integrado por 432 (37.89%)

pacientes del total de la población como podemos ver este ultimo grupo de pacientes son los de mayor porcentaje y son pacientes que se encuentran ante una mayor susceptibilidad de desarrollar alguna infección oportunista o lesiones orales^{77, 122.}, situación que también esta comunicada por Ceballos el al. en la que publica una mayor proporción de pacientes en este grupo^{136,141} y su relación con la presencia de lesiones orales.

Con referencia a este nivel inmunológico encontramos que las lesiones virales orales son mas comunes es este grupo debido a que en esta fase existe un grave deterioro inmunitario⁷⁷ con un incremento en las lesiones orales conforme aumenta la inmunosupresión¹²¹. Tal es el caso de que el mayor porcentaje de lesiones virales 178 (41.20%), se encuentran en este grupo, resultado que se ha publicado con anterioridad en datos oficiales del Estado Español, en el año 96^{24 23} y que se retoma en el 2006.

Según la Carga Viral, los enfermos se Clasificaron de la siguiente forma:

Este dato solo fue registrado después del 97, ya que las muestras anteriores a esta fecha no cuentan con este dato ya que hasta después del año 1996 se establece la toma de este dato en los pacientes infectados por VIH.

- Enfermos con menos de 50 copias/mm³, formaban este grupo 240 (21.05%) enfermos.
- Enfermos con carga viral mayor de 50 y menos de 10.000 copias/mm³, estaba compuesto 221 (19.28%) enfermos.
- Enfermos con más de 10.000 copias/mm³, formaban este grupo 181(15.87%) enfermos.

Incluimos aquí un grupo el cual no tiene el registro de este dato ya que las muestras fueron tomadas previas a la introducción de este marcador formado por 499 (43.77%) de enfermos de la muestra.

Como podemos observar el grupo en el que encontramos un mayor numero de pacientes esta en el grupo de carga viral con menos de 50 copias/mm³, en el que encontramos 240 (21.05%), aunque la mayor presencia de lesiones virales la encontramos en el grupo de enfermos >10.000 copias/mm³, en el cual encontramos un porcentaje de lesiones virales de herpes 2.76% y SK 0.55%, situación que se comunica en el articulo de Ceballos et al. ya que ellos encontraron que en esta categoría de carga viral lesiones virales orales como el HL en una gran proporción de su población de estudio (38.2%)¹³⁶.

PRÁCTICAS DE RIESGO

Con respecto a las practicas de riesgo de la población en estudio observamos que el grupo de riesgo que predomina es el de ADVP 44.56% que durante mucho tiempo en la población Española ha sido el grupo de riesgo mas predominante dentro de los paciente VIH positivos,⁹ situación que coincide con el informe de salud de España^{123,29} siendo la segunda practica de riesgo, el grupo homosexual que representa el 26.84% y como consiguiente la población que incluye las practicas heterosexuales 24.73%, situación que se ve reflejada en el estudio del Ceballos¹³⁶ en el cual comunica una mayor proporción en el grupo ADVP (44%) y en este caso el segundo grupo es el heterosexual (34%) situación que cambian en nuestro estudio ya que observamos un aumento en el grupo homosexual

El grupo de riesgo homosexual es el que tiene mas presencia de lesiones orales virales, situación que varia con respecto a los trabajos anteriores en los que se ha comunicado una mayor incidencia con respecto a las lesiones orales en el grupo de riesgo ADVP^{136,135}, y en el heterosexual, y por ultimo en el grupo homosexual, situación que nosotros no encontramos ya que observamos la mayor presencia de lesiones virales orales en el grupo homosexual 36.60% del total de las lesiones viales.

Los pacientes que pertenecen al grupo de riesgo ADVP tienen unos comportamientos sociales y culturales que pueden condicionar o agravar parte de la patología oral viral, pero podemos ver que esta condición no es exclusiva de este grupo de riesgo ya que de manera contrastada vemos que el grupo homosexual presenta un mayor porcentaje de lesiones virales orales aunque no sea mayor, el número de pacientes afectados, como veremos más adelante.

Comparando los datos encontrados con los previamente comunicados⁸¹, hemos encontrado un gran descenso de la vía de contagio por utilización de drogas por vía parenteral, que suponía un 76,66% anteriormente y en este estudio ha descendido al 44.56%, esto ha sido debido al aumento del contagio por las vías sexuales, básicamente la vía homosexual, y la práctica heterosexual, que conforme pasa el tiempo vemos que la importancia de estos grupos.

Curiosamente estamos observando un aumento de la incidencia de la enfermedad entre los grupos homosexuales, dato que coincide con datos de Italia, en donde la vía de contagio más frecuente está relacionada con la actividad sexual, y por el contrario en España es la drogadicción vía parenteral. Comparando los datos encontrados con los comunicados⁸¹ anteriormente y en este estudio ha descendido.

Con respecto a las prácticas de riesgo podemos observar que el grupo más predominante durante mucho tiempo había sido, los ADVP como se ha publicado en informes de salud de España¹²³, lo cual está en concordancia con la actividad de riesgo que predomina mayoritariamente en nuestro medio según comunicaciones de Andalucía, los cuales coinciden con nuestros hallazgos¹²³. Pero observado un aumento muy marcado de la población o grupo de riesgo Homosexual práctica de riesgo más importante después de los ADVP, y posterior a estos grupos encontramos la población heterosexual la cual ha aumentado de la misma manera.

Comparándolos con resultados anteriores que, estamos observando un aumento de la incidencia de las lesiones virales entre los grupos homosexuales y

un descenso de la misma entre los Drogadictos, situación contraria a lo que se ha venido publicando años anteriores, esto quizá debido a la falta de conciencia de este grupo de riesgo frente a la enfermedad¹³⁷.

En los pacientes infectados por el VIH que hemos estudiado, el comportamiento de riesgo ADVP representó el porcentaje mayor de casos con un 44.56%, lo cual está en concordancia con la actividad de riesgo que se presenta en mayor porcentaje en estos pacientes⁹. a pesar de ser el grupo de riesgo mas importante las lesiones orales virales que se han encontrado, involucran en un porcentaje menor a este grupo de riesgo ya que se represento el 26.96% del total de las lesiones virales siendo los pacientes que pertenecen a este grupo de riesgo ADVP los que tienen unos comportamientos sociales y culturales que pueden condicionar o agravar parte de la patología oral viral, pero podemos ver que esta condición no es exclusiva de este grupo de riesgo ya que de forma contrastada vemos que el grupo homosexual presenta un mayor porcentaje de lesiones virales orales 36.60% aunque no sea mayor el numero de pacientes afectados.

Las lesiones virales y específicamente en este caso HL, LV y SK han sido en este caso las de mayor presencia observando como la leucoplasia vellosa se ha encontrado en 64 casos, lo que representa el 21.66% de los enfermos, y según el grupo de riesgo encontramos que se asemeja a lo publicado por Melnick y cols¹²⁴, al ser una lesión de gran presencia como lo publica Tukutuku y cols¹²⁵, Schiodt y cols⁵⁸ y Moniaci y cols¹²⁶., quizá por tal motivo se ha considerado como un marcador en la evolución de la enfermedad, lo mismo comunica Ramírez¹²⁷ Junto con algunos otros autores los cuales encuentran una menor incidencia de leucoplasia vellosa, ^{128, 129, 130, 131, 132}, pero que posterior a la incorporación del HAART, se ha comunicado una mayor presencia de esta lesión, siendo incluso considerada por su incidencia una fuerte indicación de la presencia de la infección por el VIH.

Así mismo, las lesiones antes mencionadas se han utilizado como marcadoras de la progresión de la infección, ya sea en pacientes pediátricos,

como en adultos.^{109,133 -105} donde el estadio clínico del VIH es desconocido para poblaciones en riesgo (según el tipo de epidemia en cada país).

Sin embargo, parece razonable postular que podría esperarse que recurran o se desarrollen de nuevo cuando falle la terapia HAART o se desarrolle resistencia a la misma.¹³⁴

Al valorar estadísticamente los resultados podríamos deducir, que su aparición está íntimamente ligada con el sistema inmune, o con el tipo de Tratamiento Antiretroviral que recibe el paciente. (HAART).

Con respecto al grupo de riesgo encontramos que la Leucoplasia Velloso se encontró con mayor presencia en el grupo de riesgo de homosexual con un 27.77% relación que autores anteriores a esta investigación no publican ya que no se notaba una frecuencia diferente en los grupos de riesgo como es el caso de Ramírez V, en un estudio que se realizó en México¹³⁵, aunque su presencia comparado con otras lesiones virales es muy grande frente a esta enfermedad ya que por ello ha sido considerada un marcador clínico de la progresión de la infección por VIH, Ceballos y Gaitán, de igual forma publican que la mayor presencia la encontraron en el grupo ADVP (31%) y una menor proporción en el grupo homosexual.

Encontramos que el Sarcoma de Kaposi es lesión que a los inicios de la enfermedad se ha considerado como la neoplasia mas frecuente asociada a la infección por VIH, oscilando su frecuencia entre el 0 a 13.3%⁶³ en nuestro estudio encontramos a 20 enfermos con esta lesión de los cuales el mayor porcentaje se dio en el grupo de riesgo homosexuales 10 (3.26%), lo cual está en concordancia con los resultados obtenidos por Porter y cols⁸⁰.asi como lo publicado por los autores como Ceballos y Gaitán los cuales señalan un detrimento en la incidencia del Sarcoma de Kaposi y que es de mas frecuente en el grupo con practicas homosexuales^{136, 137}. Situación similar se publica en Australia un descenso de 42.9% a un 20%¹³⁸, Sharman menciona también una reducción en Tailandia de un 38% a un 11%.¹²¹

La baja incidencia de Sarcoma de Kaposi posterior a la introducción de la triple terapia se puede deber a la medicación propiamente dicha y a que la muestra está constituida por pacientes con diferentes niveles de CD4. Siendo el mayor porcentaje de SK el encontrado en el grupo con un CD4 <200 y con predominio en el grupo homosexual, seguido en frecuencia por el grupo ADVP 8 (1.57%). Estadísticamente hay una alta significación cuando comparamos el apartado formado por los grado I - II con el grupo III.

Las lesiones herpéticas pueden adoptar diferentes patrones clínicos, según la descripción clásica, desde cuadros graves de gingivostomatitis primaria, a ulceraciones muy dolorosas o simplemente recurrencias labiales o intrabucales persistentes. La aparición de un herpes zoster demuestra una inmunodepresión muy importante en estos pacientes y suele tener un mal pronóstico en general¹³⁹, pero en nuestro estudio solo observamos lesiones herpéticas simples.

Encontrando el diagnóstico de lesiones herpéticas en 52 (4.56%) enfermos. Según los valores de CD4 en los pacientes incluidos en el grado I, 8 (2.64%) presentaban lesiones herpéticas, en los pacientes del grado II 10 presentaba lesiones herpéticas (2.56%) y en los pacientes del grado III, 34 (7.87%) presentaban lesiones herpéticas, como podemos observar el grupo con mayor presencia es el grupo III, situación semejante con la presencia de SK el cual predomina en una mayor proporción en este grupo y con un porcentaje no tan significativamente mayor el grupo homosexual (5.55%).

Según la carga viral podemos decir que la mayor proporción de lesiones virales las encontramos en el grupo de carga viral con menos de 50 copias/mm³ en una proporción del 2.91% con un ligero predominio por el sexo masculino.

En ninguno de los pacientes vimos lesiones de estomatitis herpética, estos resultados no coinciden con los obtenidos por Bolski y cols¹⁴⁰ quien no encontró en su estudio estas lesiones.

En España, en el trabajo publicado¹⁴¹ en 1996, se dice que las lesiones

herpéticas aparecían en el 5,30% de los enfermos estudiados, situación que no coincide con nuestros hallazgos ya que nosotros obtenemos una presencia menor, en un trabajo posterior, estos autores al estudiar una muestra de enfermos con valores de CD4 inferiores a 200/mm³¹⁴¹, observaron una incidencia de las lesiones herpéticas del 14,28% de los enfermos de este estudio como podemos ver nosotros también encontramos la mayor presencia en esta categoría de CD4 con un porcentaje 7.87%. En otro trabajo de estos autores, sobre una muestra de 510 enfermos, la presencia de las lesiones herpéticas era del 4,71%⁸¹. Situación que también se ve reflejada también en un trabajo publicado por los mismos autores en 1998¹⁴² sobre la posible influencia de la aplicación de la terapia antiretroviral altamente activa las lesiones herpéticas aparecían en una proporción del 3,48% de los enfermos. Los valores encontrados en el presente estudio son inferiores a estos, posiblemente por la actuación directa de la medicación sobre el virus herpes.

CORRELACION ESTADISTICA:

En este estudio la mayoría de los pacientes correspondieron al género masculino 781(68.50), situación que se asemeja a lo reportado en estudios realizados por Nittayananta et al¹⁴³, Ranganathan et al¹⁴⁴, Sharma et al¹⁴⁵. De los cuales el grupo de riesgo más prevalentes son los ADVP, y homosexuales, que como se reporta en diversos estudios son los grupos más prevalentes en esta enfermedad.

La distribución de las lesiones virales con respecto al género podemos observar que el mayor porcentaje de lesiones virales las observamos en el género masculino en un porcentaje de 42.01% en el periodo PRE HAART y un valor porcentual en el periodo HAART del 25.59% con lo que observamos una disminución en la época HAART de lesiones virales en el sexo masculino del 16.42% con un valor p 0.000006 OR 2.27 IC 1.6-3.1, diversos estudios han mencionado la presencia mayor en el género masculino oscilando entre un porcentaje del 72.2% como lo menciona Aguirre al igual que Eyeson ya que menciona que la distribución es mayor el género masculino con respecto al femenino situación similar en nuestra población de estudio, siendo que la

presencia de VIH es mayor en el sexo masculino, aunque vemos que con el paso de los años la presencia en el genero femenino ha aumentado situación que podemos corroborar si comparamos los artículos publicados en el 2002 vemos un porcentaje de la población femenina del 23% y en un estudio por Gaitán et al realizado en el 2005¹³⁷ en donde el porcentaje es del 43.85%.

La distribución de lesiones virales en los pacientes con VIH/SIDA antes de la introducción del tratamiento HAART presento un porcentaje mayor el cual una vez introducido dicho tratamiento dicha presencia se vio disminuida de manera favorable observando que era 15 veces mas la posibilidad de presentar enfermedades virales antes de la introducción del tratamiento HAART dato que es corroborado con la investigación de Aguirre el que menciona que la presencia de las lesiones orales han decrecido gradualmente a partir de la introducción de este tratamiento, situación que Lauren¹⁴⁶ et al, remarca en su articulo.

Si comparamos la presencia entre un periodo y otro vemos que la distribución de las lesiones virales en los pacientes con tratamiento antes de la introducción del tratamiento HAART se encontraba en un 38.9% y el encontrado una vez ya introducido este tratamiento se presento en un 26% nos indica una disminución en las lesiones virales del 13% con un valor de P 0.0012% lo cual hace un dato significativo estadísticamente. OR 1.44 1.05-1.97. lo cual nos indica que los pacientes con en TX HAART tuvieron una disminución de 12 puntos porcentuales lo que se traduce en una significativa reducción del 33%. Con estos resultados podremos decir que se observa una disminución la presencia del total de lesiones virales en la era HAART aunque esta no esta ligada o influenciada únicamente a el tratamiento. Situación comentada en por Birbaum et al¹⁴⁷ y Hoegl et al¹⁴⁸.y Eyenson⁹⁶ en sus respectivos reportes.

Con respecto al grupo de riesgo tenemos la mayor presencia de lesiones virales es el grupo de de riesgo homosexual en la época PRE HAART con una presencia del 52.33% y en el periodo HAART observamos una disminución de las lesiones virales con un porcentaje del 28.5% lo cual nos indica una

reducción de 23.83 puntos porcentuales en la presencia de las lesiones virales con un valor P 0.00001 OR 2.87 IC 1.7-4.8. en diversos artículos se ha reportado que la mayor incidencia de lesiones orales se a presentado con mayor presencia en el grupo de riesgo ADVP¹⁴⁹, situación que ha cambiado ya que vemos en nuestros resultados que la mayor presencia de lesiones virales los encontramos en el grupo de riesgo homosexual, situación que se ha visto reflejada en diversas publicaciones, tal es el caso de Ramírez¹³⁵, y Lamster los cuales reportan una mayor incidencia en este grupo.

Con respecto al estado inmunológico observamos que el grupo inmunológico con un CD4 <200 en la época PRE HAAR presento una presencia en la época HAART DEL 33.76% y en la época HAART una presencia del 50% lo que nos da un aumento en la presencia de lesiones virales con un CD4 <200 de 16.24% en la época HAART con un valor P 0.006 OR 1.96 IC 1.3-2.9. como podemos ver el grupo con mayor presencia de lesiones Virales corresponde al estado de inmunosupresión severa, lo cual coincide con lo reportado por Lamster, Ceballos¹⁴¹ quienes mencionan que la presencia de las lesiones depende de muchos factores pero que el principal de ellos del estadio clínico del paciente, aunado al grupo de riesgo.

La suma de todos estos resultados nos da una clara idea que la disminución en la presencia de las lesiones virales, las cuales están mas asociadas al genero masculinos con un grupo de riesgo homosexuales y a sujetos con inmunodeficiencia severa, con lo que los grupos de población VIH+ se enfermaron menos con la HAART o se beneficiaron mas, aun en aquellos pacientes que no se encontraban en tratamiento, se ha observado una mejoría en la salud bucal después de la introducción del tratamiento HAART^{150, 141}

CONCLUSIONES

1ª) El comportamiento de las lesiones virales es diferente al que se había descrito antes de la introducción del tratamiento HAART, ya que encontramos una notable reducción de la presencia de Lesiones Herpéticas y de Sarcoma de Kaposi, manteniéndose la frecuencia de la Leucoplasia Velloso. Observamos una mayor presencia de las lesiones virales en el grupo inmunológico con CD4 <200.

2ª) Existe una disminución de las lesiones virales que no esta asociada directamente a la terapia, que principalmente aparece en el sexo masculino, en homosexuales con inmunodeficiencia severa que se traduce en la disminución de las Lesiones Herpeticas y Sarcoma de Kaposi, no sucediendo lo mismo con la Leucoplasia Velloso.

3ª) Las Lesiones Herpeticas y el Sarcoma de Kaposi son mas frecuentes en el sexo masculino, en el grupo de riesgo homosexual y en los ADVP con un estado de inmunodepresión moderada o severa.

4ª) Concluimos afirmando que la Leucoplasia Velloso debe ser considerada como un marcador paraclínico en la evolución de VIH/ SIDA, ya que es la única lesión que ha mantenido o aumentado ligeramente su incidencia incluso después de la aplicación de la terapia antiretroviral altamente activa.

BIBLIOGRAFIA:

¹ Ceballos Salobreña Alejandro, Gaitán Cepeda Luís A, Ruesga María Teresa, Ceballos García laura, Quindos Guillermo. Prevalence of oral lesions by *Candida* sp: Their varieties and serotypes in a population of patients with AIDS under a highly active antiretroviral therapy. *Rev Iberoam Micol* 1998;15:141-145.

² Anwar R. Tappuni, BDS, LDS RCS, PhD, a and Garry J. P. Fleming. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: A UK study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:623-8.

³ Ranganathan K, Urnadevi m, Saraswathi Tr, Kumarasany N, Solomon S, Jonson N. Oral lesions and condition associated with Human immunodeficiency Virus infection in 100 South Indian patients. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:37-42.

⁴ Ceballos Salobreña Alejandro, Gaitán Cepeda Luis, Ceballos Garcia Laura Lakshman P. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of HIV-associated oral candidiasis in a Spain cohort. *Oral Surg oral Med Oral Pathol oral Radiol Endod* 2004;97:345-50.

⁵ Patton LL, Hill C. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:182-8.

⁶ Ruíz L, Romeu J, Clotet B, Balague M, Cabrera C, Sirera G et al. Quantitative HIV-1 RNA as a marker of clinical stability and survival in a cohort of 302 patients with a mean CD4 cell count of 300x10⁶/l. *AIDS* 1996;10:39-44.

⁷ Kraus A. Una lectura de la vida. Artículos sobre la enfermedad y sus caminos 1ª ed. México (DF); Cal y arena: 2002.

⁸ <http://www.vihsida.org.mx/nacional.asp>

⁹ Vigilancia del SIDA en Andalucía. Situación en Septiembre de 1996. Registro Andaluz de Casos de SIDA. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

¹⁰ Mann J, Chin J. AIDS: A global perspective. N Engl J Med. 1988; 319: 302-304.

¹¹ Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JO, Polzalski. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR 1981;30;250-51.

¹² Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, Montagnier L, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science. 1984; 225:63-68.

¹³ Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, Montagnier L, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science. 1984; 225:63-68.

¹⁴ Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo R, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science, 1984;225:497-500.

¹⁵ Chin J, Mann J, Piot P, Quinn T. Epidemiología internacional del SIDA. Investigación y Ciencia, 1988; 147: 72-80.

¹⁶ Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JO, Polzalski. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR 1981;30;250-51.

¹⁷ Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, Montagnier L, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science. 1984; 225:63-68

¹⁸ UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update: December 2006

¹⁹ Brun Romero FM, Martín Aspas A, Guerrero Sánchez F, Montes de Oca Arjona M, Soto Cardenas MJ, Girón González JA. Evolución de los ingresos y la mortalidad en un Servicio de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel (1996-2000). Influencia de las modificaciones en el tratamiento de la infección por el VIH. Rev Clin Esp. 2005;205:51-6.

²⁰ Vigilancia del SIDA en España. Informe trimestral nº 3, 1996. Situación a 30 de Septiembre de 1996. Centro Nacional de Epidemiología, Registro Nacional de SIDA, Ministerio de Sanidad y Consumo.

²¹ April K, Schreiner W.: Zur Frage der Schutzwirkung des Kondoms gegen HIV-Infektionen. Schweiz. Med. Wschr., 1990; 120: 972-978.

²² Castro BA, Cheng-Mayer C, Evans LA, Levy JA. HIV heterogeneity and viral pathogenesis. AIDS. 1988; 2: suppl 1: s17-s27.

²³ Vigilancia del SIDA en España. Informe trimestral nº 3, 1996. Situación a 30 de Septiembre de 1996. Centro Nacional de Epidemiología, Registro Nacional de SIDA, Ministerio de Sanidad y Consumo.

²⁴ Vigilancia epidemiológica del sida en españa, registro nacional de casos de sida actualización a 31 de diciembre de 2006 informe semestral nº 2, año 2006. ww.isciii.es

²⁵ Plan Nacional sobre el SIDA. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de casos de SIDA. Informe semestral nº 1. Balance de la epidemia a 30 de junio de 2001.

²⁶ Consejería de Salud. Informe anual VIH/SIDA 2.000. Sevilla 2000.

²⁷ Global AIDS surveillance. Part I. Global situation of the HIV/AIDS pandemic, end 2000. Weekly Epidemiological record 2000; 47: 379-383.

²⁸ Cañas García-Otero E, Viciano Fernández P (Coordinadores) por el GAEI. Informe 1992-1999. 8 años de monitorización de la epidemia VIH/SIDA en Andalucía. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Antequera. Junio 2000.

²⁹ Plan Nacional sobre el SIDA. Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/SIDA. Análisis de la evolución 1995-1998. Madrid. Junio 2000. 9. Castilla J, de la Fuente L. Evolución del número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los casos de SIDA en España: 1980-1998. Med Clin (Barc) 2000; 115: 85-89.

³⁰ Vigilancia del SIDA en Andalucía. Situación en Septiembre de 1996. Registro Andaluz de Casos de SIDA. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

³¹ Centers for Disease Control and Prevention. Current Therapy 2001, 53rd edition. W.B. Saunders Company;2001.

³² Paula Ordóñez y Juan Fernando Duque. Evolución biológica y antropocentrismo en las ciencias médicas Revista Innovación y Ciencia. 2007 ; Volumen XIII No. 4.

³³ Franke, E.K., Luban, J. Inhibition of HIV-1 replication by cyclosporine A or related compounds correlates with the ability to disrupt the gag-cyclophilin A interaction. Virology 1996; 222: 279-282.

³⁴ Varmus H. Retroviruses. Science, 1988; 240: 1427-35.

³⁵ Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med. 1991; 324: 308-315.

³⁶ Fauci AS. The HIV infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*. 1989; 239: 617-22.

³⁷ Castro BA, Cheng-Mayer C, Evans LA, Levy JA. HIV heterogeneity and viral pathogenesis. *AIDS*. 1988; 2: suppl 1: s17-s27.

³⁸ Cordonier A, Montagnier L, Emerman M. Single amino acid changes in HIV envelope affect viral tropism and receptor binding. *Nature*. 1989; 340: 570-4.

³⁹ Levy JA, et al. Infection by the retrovirus associated with the AIDS: clinical, biological and molecular features. *Ann. Inter. Med.* 1985; 103: 694-9.

⁴⁰ Klimkait T, Strbel K, Hoban MD, Martin MA, Orenstein JM. The HIV-1 specific protein vpu is required for efficient virus maturation and release. *J Virol*. 1990; 64:621-9.

⁴¹ Velasco Ortega E: *Odontostomatología y SIDA*. 2002; Barcelona. Ed. Graficas Alga.

⁴² Meyaard I, Otto SA, Jonker RR, et al. Programmed death of T cells in HIV infection. *Science* 1992; 257:217-219.

⁴³ CDC 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19.

⁴⁴ Center for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. *MMWR*. 1992;41(No. RR-17):1-19

⁴⁵ Center for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual men- New York city and California. *MMWR*. 1981;30:305-308.

⁴⁶ Camino X, Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodríguez, F, Von Wichmann AM. Causas de mortalidad de los pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; 19:85-6

⁴⁷ Ramos-Villegas A, Martínez-Aguilar G, Cuairán V, et al. Manifestaciones orales en niños positivos al virus de la inmunodeficiencia humana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49(9);592-99.

⁴⁸ Ceballos Salobreña Alejandro, Gaitán Cepeda Luis, Ceballos Garcia Laura Lezama, del Valle David. Oral Lesion in HIV/AIDS Patients Undergoing Highly Active antiretroviral Treatment Including Protease Inhibitors. A New Face of Oral AIDS. *AIDS PATIENT CARE* 2000;14:627-635.

⁴⁹ Sondergaard SR, Aladdin H, Ullum H, et. al. Immune function and phenotype before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(5):376-83.

⁵⁰ Young TP. Immune mechanisms in HIV infection. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2003;14(6):71-75.

⁵¹ Ghani A, Wolf F, Ferguson N, Donnelly C, et. al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(3):226-31.

⁵² CONASIDA, Glaxo-Wellcome. Curso abierto y a distancia sobre SIDA y ETS. México: Monotza Comunicación 1998.

⁵³ CONASIDA, Glaxo-Wellcome. Curso abierto y a distancia sobre SIDA y ETS. México: Monotza Comunicación 1998.

⁵⁴ Centers for Disease Control: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR, 1987; 36: 15.september 1990.

⁵⁵ Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992, 327:1697

⁵⁶ Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three year follow-up of de San Francisco General Hospital cohort. BMJ 1988, 296:745-750.

⁵⁷ Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedlan GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1984;311:354.

⁵⁸ Schiodt M, Pindborg JJ. AIDS and the oral cavity. Int J Oral Maxillofac Surg 1987; 16: 1-14.

⁵⁹ EEC Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestation on the human immunodeficiency virus.- An update of the classification and diagnosis criteria of oral lesions in HIV infection. J. Oral Pathol. Med., 1991, 20;97-100.

⁶⁰ EEC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. J Oral Pathol Med 1993; 22: 289-91.

⁶¹ Melnick SL, Engel D, Truelove E, et al. Oral mucosal lesions: association with the presence of antibodies to the human immunodeficiency virus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68: 37-43.

⁶² Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS* 1991; 5: 519-525.

⁶³ Velazco, Ortega E. *Odonto estomatología y SIDA*, ed. Espaxs 2002.

⁶⁴ Abemayor E, Calceterra TC. Kaposi's sarcoma and community-acquired immune deficiency syndrome. *Arch Otolaringol* 1983; 109: 536-42.

⁶⁵ Lozada F, Silverman S, Migliorati CA et al. Oral manifestations of tumors and opportunistic infections in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): findings in 53 homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 491-4.

⁶⁶ Rosenberg S, Schneider KL, Cohen NI et al. Head and neck presentations of acquired immunodeficiency syndrome. *Laryngoscope* 1984; 94:642-6.

⁶⁷ Colmenero C, Gamallo G, Pintado V et al. AIDS-related lymphoma of the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20: 2-6.

⁶⁸ Jacobs C, Weiss L, Hoppe R. The management of extranodal head and neck lymphomas. *Arch Otolaryngol, Head Neck Surg* 1986; 112: 654-8

⁶⁹ Silverman S. *Atlas en color de las manifestaciones orales del SIDA*. Barcelona: Salvat 1990.

⁷⁰ Abemayor E, Calceterra TC. Kaposi's sarcoma and community-acquired immune deficiency syndrome. *Arch Otolaringol* 1983; 109: 536-42.

⁷¹ Lozada F, Silverman S, Migliorati CA et al. Oral manifestations of tumors and opportunistic infections in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): findings in 53 homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 491-4.

⁷² Rosenberg S, Schneider KL, Cohen NI et al. Head and neck presentations of acquired immunodeficiency syndrome. *Laryngoscope* 1984; 94:642-6.

⁷³ Laskaris G, Hadjivassiliou M, Stratigos J. Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 120-3.

⁷⁴ Ficarra G, Berson AM, Silverman S et al. Kaposi's sarcoma of the oral cavity: A study of 134 patients with a review of the pathogenesis, epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 543-50.

⁷⁵ Geenspan JS, Greenspan D. Oral hairy leukoplakia: Diagnosis and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 396-403.

⁷⁶ Ceballos A, Ceballos L. Influencia de los inhibidores de la proteasa del VIH, asociados a otros antiretrovirales, en la aparición de las lesiones orales asociadas al sida. evolución de las mismas. *Archivos de Odontología*. 1998; 14: 284 -289

⁷⁷ Ortega Velasco E, *Odontología y SIDA*.2002, Barcelona ed. Espaxs.

⁷⁸ Ceballos A, Ruiz-Miranda M, Rodríguez-Archilla A, Ceballos G, Urquía M. Posibles cambios cualitativos y cuantitativos en la saliva de una población drogodependiente. *Avances*, 1993;1: 61-66

⁷⁹ Abemayor E, Calceterra TC. Kaposi's sarcoma and community-acquired immune deficiency syndrome. *Arch Otolaringol* 1983; 109: 536-42.

⁸⁰ Porter SR, Luker J, Scully C. Orofacial manifestations of a group of British patients infected with HIV-1. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 47-48.

⁸¹ Ceballos A, Antunez JM, Bagán JV, Aguirre JM, Ceballos L. Lesiones orales asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una población de 510 enfermos. *Medicina Oral*. 1998;3:199-206

⁸² Mac Phail LA, Greenspan D, Feigel DW et al. Recurrent aphtous ulcers in association with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 678-683.

⁸⁴ Greenspan d, Pindborg jj, Greenspan js, Schiodt M, El sida en la cavidad bucal, Ed. Doyma 1987.

⁸⁵ Silverman S, Migliorati CA, Lozada-Nur F, ET AL. Oral findings in people with or at risk for AIDS: a study of 375 homosexual males. *Jada* 112: 187-192; 1986

⁸⁶ Kanas RS, Jensen LJ, Abrams AM, Wuerker WB, Oral mucosal cytomegalovirus as or manifestation of the acquired inmunodeficiency syndrome. *Oral Surg* 64: 183-189; 1987

⁸⁷ Calicó I, Aguilar M, Espanal M.T ET AL. La enfermedad de las inclusiones citomegálicas en pacientes infectados por el virus del SIDA. *Med. Clin.(Barc.)* 89:641-644; 1987

⁸⁸ Sugihara K, Reichart PA, Gelderblome HR. Molluscum contagiosum associated with AIDS: a case report with ultrastructural study. *J Oral Pathol Med* 19: 235-9; 1990

⁸⁹ Yeni P, Hammer S, Hirsch M, Saag M, et. al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004;14(2):251-65.

⁹⁰ Clotet B. Transmisión heterosexual del VIH. *Med. Clin. (Barc.)*, 1987; 88: 721-723.

⁹¹Gaitán Cepeda Luis Ceballos Salobreña, Ceballos Garcia Laura Lakshman P. Oral Candidiasis as a Clinial Marker of immune Failure in Patients with HIV/AIDS on HAART. AIDS PATIENT CARE 2005;9:70-77.

⁹² Hogan CM & Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 2: Genetics factors and implication for antiretroviral therapeutics. Ann Intern Med. 2001;134:978-96.

⁹³ Tarrago-Litvak L, Andreola M, Fournier M, Nevinsky G, et. al. Inhibitors of HIV – 1 Reverse Transcriptase and Integrase: Classical and Emerging Therapeutical Approaches. Current Pharmaceutical Desgn 2002;8:595-614.

⁹⁴ Johnson D. Therapeutic management of HIV. Oral Diseases 2002;8(2):17-20.

⁹⁵ Dybul M, Fauci A, Bartlett J, Kaplan J, et. al. Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR 1998;47:1-41.

⁹⁶ Eyeson D, Tenant-Flowers M, Cooper D, et al. Oral Manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. J Oral Pathol Med 2002,31:169-74.

⁹⁷ Latorre X, Gatell JM, Baradad M. Informe epidemiológico de 20 casos consecutivos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc.), 1987; 88:701-704.

⁹⁸ Tarrago-Litvak L, Andreola M, Fournier M, Nevinsky G, et. al. Inhibitors of HIV – 1 Reverse Transcriptase and Integrase: Classical and Emerging Therapeutical Approaches. Current Pharmaceutical Desgn 2002;8:595-614.

⁹⁹ Smith M. Boosted indinavir plus efavirenz a potent and durable option as NRTI-sparing therapy. Program and abstracts of the

¹⁰⁰ Jefferys R. HIV specific immune responses key to speed of disease progression. Program and abstracts of the

¹⁰¹ Gaitán-Cepeda L, Martínez-González M, Ceballos-Salobreña A. Oral candidosis as clinical marker of immune failure in HIV+/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral therapy. AIDS patients care and STD'S .

¹⁰² Challacombe S, Coogan M, Williams D. Overview of the Fourth International Workshop on the Oral Manifestations of HIV infection. Oral Diseases 2002;8(2):9-14.

¹⁰³ Cox S, Aperia K, Albert J, Wahren B. Comparisons of the sensitivities of primary isolates of HIV TYEPE 2 AND hiv tipe 1 to antiviral drugs and drug combinations. AIDS Res Hum Retroviruses 1994;10(12):1725-29.

¹⁰⁴ Adje-Toure C, Chingsong R, Garcia-Lerma J, Eholie S, et. al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients : changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients trated in Abidjan, Cote d'Ivoire. AIDS 2003;17(3):49-54.

¹⁰⁵ Ramos-Villegas A, Martínez-Aguilar G, Cuairán V, et al. Manifestaciones orales en niños positivos al virus de la inmunodeficiencia humana. Bol Med Hosp Infant Mex 1992;49(9):592-99.

¹⁰⁶ Abramson J. Survey Methods in Community Medicine. 4^a ed. New York; Churchill Livingstone Inc. 1990.

¹⁰⁷ Borges A. Validación del índice de extensión y severidad de la enfermedad periodontal. Tesis de grado de Doctor en Odontología, México 2000, 93p.

¹⁰⁸ Ramos-Villegas A, Martínez-Aguilar G, Cuairán V, et al. Manifestaciones orales en niños positivos al virus de la inmunodeficiencia humana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49(9):592-99.

¹⁰⁹ Cole S, Hernan M, Robins J, Anastos K, et. al. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural model. *Am J Epidemiol* 2003;158(7):687-94.

¹¹⁰ Holmes H, Stephen L. Oral lesions of HIV infection in developing countries. *Oral Diseases* 2002;8(2):40-43.

¹¹¹ Soberón AG, Izazola Ja. IV: El SIDA a 13 años de suaparición en México. *Gac Med Mex* 1996;132(1)7-11.

¹¹² Cole S, Hernan M, Robins J, Anastos K, et. al. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural model. *Am J Epidemiol* 2003;158(7):687-94.

¹¹³ Williams DM, Leigh J, Ramirez-Amador V, Kaonga K. Host pathogen interaction and the development of oral lesions. *Oral Diseases* 2002;8(2):120-25.

¹¹⁴ Robinson PG. The significance and management of periodontal lesions in HIV infections. *Oral disease* 2002;8(2):91-97.

¹¹⁵.Schuurman R, Nijhuis M. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995 Jun;171(6):1411-9.

¹¹⁶ Cunningham WE, Mosen DM, Hays RD, Andersen RM, Shapiro MF. Access to community-based medical services and number of hospitalizations among patients with HIV disease: are they related? *J Acquir Immune Defic Sydr Hum Retroviro*; 1996 Dec 1;13(4):327-35.

¹¹⁷ EEC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 289-91.

¹¹⁸ M. Rubio Caballero, C. Rubio Rivas, A. Nogués Biau, M. Falguera Sacrest, A. Manonelles Fernández. Survival and progression in 251 patients with hiv-1 disease. Study of p24 antigen and viral load as surrogate markers. Their utility in 4 years of follow-up. *An.med. Interna*; vol. 18, n.º 10, pp. 517-520, 2001.

¹¹⁹ Holmes H, Stephen L. Oral lesions of HIV infection in developing countries. *Oral Diseases* 2002;8(2):40-43.

¹²⁰ CDC 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19.

¹²¹ Sharma G, Pai KM, Ramapuram JT Doshi D, Anup N. Oral Manifestation in HIV/AIDS infected patients from India. *ORAL Diseasea* 2006; 12, 537-542.

¹²² Lamster, B Ira, Begg, D. Melissa et al. Oral manifestation of HIV infection in homosexual men and intravenous drug users. *Oral Surg, Oral med, Oral Pathol* 1994; 78:163-74.

¹²³ Vigilancia del SIDA en Andalucía. Situación en Septiembre de 1996. Registro Andaluz de Casos de SIDA. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

¹²⁴ Melnick SL, Engel D, Truelove E, et al. Oral mucosal lesions: association with the presence of antibodies to the human immunodeficiency virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 37-43.

¹²⁵ Tukuruku K, Muyembe-Tamfum L, Kayembe K et al. Oral manifestations of AIDS in a heterosexual population in a Zaire hospital. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 232-4.

¹²⁶ Moniaci D, Greco D; Flecchia G et al. Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 477-81.

¹²⁷ Ramirez Amador, Esquivel Pedrasa, Sierra madero, Ponce de leon Sa. Oral manifestation of HIV infectio by gender and transmission category in Mexico City. *Oral Pathology and Medicine* 198;27:135-40.

¹²⁸ Roberts MW, Brahim JS, Rinne NF. Oral manifestations of AIDS: a study of 84 patients. *JAMA* 1988; 116:863-866

¹²⁹ Ficarra G, Barone R, Gaglioti D et al. Oral hairy leukoplakia among HIV-positive intravenous drug abusers: A clinicopathologic and ultrastructural study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 421-6.

¹³⁰ Porter SR, Luker J, Scully C. Orofacial manifestations of a group of British patients infected with HIV-1. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 47-48.

¹³¹ Schulten EAJM, Ten Kate RW, Van der Waal I. Oral manifestations of HIV infection in 75 Dutch patients. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:42-46.

¹³² Reichart PA, Langford A, Gelderblom HR et al. Oral hairy leukoplakia: observations in 95 cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 410-415.

¹³³ Williams DM, Leigh J, Ramirez-Amador V, Kaonga K. Host pathogen interaction and the development of oral lesions. *Oral Diseases* 2002;8(2):120-25.

¹³⁴ Robinson PG. The significance and management of periodontal lesions in HIV infections. *Oral disease* 2002;8(2):91-97.

¹³⁵ Ramirez V. Gonzalez A. dela rosa E. Gonzalez M, Rivera I, Hernández C. Ponce de León S. Oral lesion in Mexican HIV infected patients. *J oral Pathol Med*, 19; 482-5.

¹³⁶ Ceballos, Salobreña, Gaitán Cepeda L. Ceballos Garcia Laura, Lezama del Valle. Oral Lesion in HIV/AIDS patients undergoing Highly Active Antiretroviral Treatment Including Protease Inhibitors: A New FACE Of Oral AIDS?. *AIDS PATIENT CARE*. 2000;14(12): 627-635.

¹³⁷ Gaitán-Cepeda L, Martínez-González M, Ceballos-Salobreña A. Oral candidosis as clinical marker of immune failure in patients with HIV/AIDS ON HAART. *AIDS PATIENE CARE* 2005; 8(2):70-77.

¹³⁸ Dores GJ, Li Y, Grulich AE, et al. Declining incidence and later occurrence of kaposi's sarcoma among person with AIDS in Australia: The Australian AIDS cohort. *AIDS* 1996;10:1401-1406.

¹³⁹ Ceballos A, Ruiz-Miranda M, Rodriguez-Archilla A, Ceballos G, Urquía M. Posibles cambios cualitativos y cuantitativos en la saliva de una población drogodependiente. *Avances*, 1993;1: 61-66

¹⁴⁰ Bolski E, Hunt RJ. The prevalence of AIDS-associated oral lesions in a cohort of patients with hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 65: 406-10.

¹⁴¹ Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Alteraciones orales en pacientes infectados por el VIH con menos de 200 linfocitos CD4 *Avances Odontoestomato*. 1997;13:119-128.

¹⁴² Ceballos L, Quindós G, Ceballos A. Presencia de las lesiones orales asociadas a la infección por el V.I.H. en una población homosexual. *Medicina Oral* 1999;4:470-478

¹⁴³ Nittayananta W et al. Oral lesions in a group of Thai people with AIDS. *Oral Dis* 3(Suppl.1):S41-S45.

¹⁴⁴ Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 300 south Indian patients. *Oral Dis* 6:152-157.

¹⁴⁵ Sharma G, Pai KIM Ramapuram Jt. Oral manifestations in HIV/AIDS infected patients from India. *Oral Diseases* 2006;12:537-542.

¹⁴⁶ Lauren, Patton, Rosemary Mckaig, Ronald Strauss, et al. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg oral Med, oral Pathol, Oral Radiol Endod* 2000;89:299-304.

¹⁴⁷ Birnbaum W, Hodgson TA, Reichart PA, Sherson W, Nittayannanta SW, Axel TE. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy. *Oral Diseases* 2002; 8(suppl. 2), 110-114.

¹⁴⁸ Hoegl L, Thoma-Greber E, Rocken m et al. HIV protease inhibitors influence the prevalence of oral candidosis in HIV-infected patients: a 2-years study. *Mycoses* 1998; 41:321-325.

¹⁴⁹ Lamster B, Ira, Begg D M, Mitchel Ld et al. Oral manifestation of HIV infection in homosexual men and intravenous drug users. *Oral surg, Oral med, Oral Pathol* 1994;78:163-74.

¹⁵⁰ Ives nj, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illness with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001;42(2):134-9.