

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MAESTRÍA EN MEDICINA ESTOMATOLÓGICA

**LESIONES BUCALES EN PACIENTES VIH/SIDA
Y SU RELACIÓN CON LA CARGA VIRAL Y EL CONTAJE DE
LA SUBPOBLACIÓN DE CÉLULAS CD4+**

Tesista: Inés María Bravo Sosa.

Tutora: María Correnti de Plata

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
MAESTRÍA EN MEDICINA ESTOMATOLÓGICA

**LESIONES BUCALES EN PACIENTES VIH/SIDA
Y SU RELACIÓN CON LA CARGA VIRAL Y EL CONTAJE DE
LA SUBPOBLACIÓN DE CÉLULAS CD4+**

Trabajo especial presentado ante la Ilustre
Universidad Central de Venezuela por la
Od. Inés María Bravo Sosa

Para optar al título de:

Magíster Scientiarum en Medicina Estomatológica

Caracas, 16 de Mayo de 2003

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
MAESTRÍA EN MEDICINA ESTOMATOLÓGICA

LESIONES BUCALES EN PACIENTES VIH/SIDA
Y SU RELACIÓN CON LA CARGA VIRAL Y EL CONTAJE DE
LA SUBPOBLACIÓN DE CÉLULAS CD4+

Autor: Inés María Bravo Sosa.

Tutora: María Correnti de Plata

Caracas, 16 de Mayo de 2003

Este trabajo fue aprobado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela por
el siguiente jurado, con la calificación
de “Excelente”.

Tutor. María Correnti
Cl.-

Firma

Jurado. Magdalena Mata
Cl.-

Firma

Jurado. Vilma Tovar
Cl.-

Firma

Observaciones: __

“El castigo del científico es la muerte del corazón”

Anónimo

DEDICATORIA:

A ti Mamá, por depositar en mi tu amor incondicional

A Mariale por ser como la alita de un ángel

A ti Papá, que en estos 8 meses has velado por mi

desde ese sitio especial donde reside tu espíritu

¡A mis hermanos y sobrinos porque son lo máximo!

A todas las personas que viven con VIH,

por ser ejemplo de optimismo y lucha por la vida

AGRADECIMIENTOS:

🎵 A **DIOS**, porque se que estas en la cara de cada persona que veo a diario, en cada nota musical que escucho y que canto, en la brisa que toca mi rostro y en cada solución que súbitamente aparece en mi camino.....¡Cuánto me ha costado entender esto! y ¡Cuan feliz me ha hecho saberlo!.

🎵 A la **UCV**, desde hace tanto camino tus espacios, fiel admiradora y respetuosa de la majestad de tu Aula Magna, orgullosa he estado de haber sido la UCV fuera de este recinto, bendición inmensa haber cantado en tu Orfeón Universitario, existencia compartida con mis mejores amigos, lecciones de vida a través de luengos años, llena de salud he desandado tus pasillos, sueño realizado entonar tu himno, misión diaria que cumplimos al vencer la sombra de la ignorancia.....amada Universidad, ser Ucevista es mas que todo esto, ciertamente viviendo en ti hay que “Empujad hacia el alma la vida, en mensaje de marcha triunfal”.

🎵 **Inés Josefina** ¡que mujer tan especial!, como no amarte infinitamente si ese amor es el que precisamente me das ¡GRACIAS MAMI POR CUIDARME! ¡Gracias por estar SIEMPRE allí! ¡Gracias por inspirarme y ser mi mejor ejemplo! ¡Gracias por darme todo el empuje y los cimientos para luchar por la vida! ¡Gracias a DIOS por haberme permitido nacer de ti!..... Sigo siendo tu niña..... TE AMO MAMÁ.

🎵 **Mariale** eres la hermana chiquita mas linda que puedo tener, si me dieran a elegir no escogería a otra ¡estoy tan, pero tan orgullosa de ti!!!, verte con las mil caras que tienes: como la mujer coherente, racional, pico de plata.... O

como la espumita cariñosa y consentidora de siempre, te amo hermana, y tú los sabes.

🦋 **Cesar Efraín**, me graduó de nuevo y esta tesis es el principio de cosas buenas y nuevas para mi, espero que donde quiera que estés Papá, tu alma se llene de regocijo al ver lo que sembró tu cuerpo.

🦋 **Eveling, Chepina y Perucho**, mis queridos hermanos cada instante que compartimos es inolvidable ¡Que lujo compartir los genes con personas tan brillantes como Uds.!

🦋 **Vilma**, todo comenzó en el Servicio de Estomatología y siguió su curso al presentar casos clínicos bajo tu tutela, lo que nunca imaginé fue el privilegio de esta cercanía, que sobre todo me ha llenado de lecciones de vida ¡Gracias por permitirme estar en el SAPEI! Tu sabes que es la parte de la Odontología que mas disfruto.....cuanto orgullo siento de ser tu ahijada.... Ser MADRINA DE PROMOCIÓN es un reconocimiento que merecías desde hace años.

🦋 Dra. **Tina**, de su mano he caminado desde el inicio de la maestría, en un mundo maravilloso y desconocido nos sumergimos para salir rozagantes entendiendo la existencia de un universo nuevo, mas amplio, que lejos de poder verse a través de telescopios necesita la ayuda de microscopios para ser observado, necesita amor para entenderlo y mística de trabajo para llevarlo a feliz término. Ud. es un ejemplo de lo que debe ser un buen docente y un excelente tutor, por eso se merece realmente el título de Maestra, pues da lecciones de Inmunología, Genética y Biología Molecular acompañada con lecciones de vida.....¡Que lujo tan grande es ser su discípula!!Al final no sabremos quien pudo fastidiarla mas ¿ Aubert o yo?.

👉 Dra. **Magdalena**, gracias por llamarme para formar parte de la maravillosa 5º cohorte de la Maestría, por Ud. estoy y he llegado aquí, gracias por fundar este postgrado, pues le da otra dimensión a la OdontologíaGracias por compartir sus conocimientos y experiencias con nosotras, trataré de ser lo mejor que pueda ser, para que nunca se arrepienta de haber confiado en mi.

👉 **Romy** Ye, amiga del alma, mujer intensa, compañera de tantas cosas buenas y mejores, dolorosas y vivificantes, divertidas e inexplicables, cómplices en el camino, depositaria de mis temores, eres mi ejemplo en las cosas mas importantes, en ti he pensado cada vez que me he caído y que me he reído..... Inolvidable será el Panza Cola, Maracay y el resto..... estoy de acuerdo en que “somos un dúo de golosinas” y al igual que tu si llegas a fallarme ¡desde ya te perdono cualquier cosa!.

👉 ¡**Aubertina**, juntas somos dinamita!, ¡tengo tanto que agradecerte que es imposible decidir por donde empezar!!!!. Amiga así como he contado contigo, en lo bueno y en lo malo, en la salud y en la enfermedad, en la abundancia y en la escasez, cuenta conmigo para lo que salga!!. Tal vez la única manera intangible de devolverte un poco de lo mucho que me has dado, es el amor que desde YA le tengo a la lindura de SALOMÉ, estoy ansiosa por verle la cara y darle la bienvenida.

👉 **Joa**, mamita linda eres ÚNICA, inteligente, maravillosa y luminaria a toda prueba, creo que en definitiva eres tu la que tiene que verse en un espejo cada vez que hablas ante el público, eres una sensación!, ¿Cómo hacer este postgrado sin tu compañía?, ¿Cómo terminar esta tesis sin darnos ánimos todos los días?. Eres el mejor ejemplo de compañerismo y de lo que es hacer las cosas bien ¡estoy orgullosa de ti y de ser tu amiga!, TQM.

👉 **Rosana**, completo contigo este cuarteto de maravillas difícil será comenzar a estudiar de nuevo sin contar con este grupete dinámico, apoyo absoluto a prueba de mezquindades, esta ha sido la clave de tan bonita relación.

👉 **Mariana** ¿O debería decir Louis Lane?, ¡que habría hecho sin tus ojos para plasmar las realidades de mis pacientes! Espero que Uxmal sepa ser tu Superman.

👉 **Luis Alberto**, mi “quiñoncito de oro” , **graciAS, graCIAS** y mas **GRACIAS**...mereces un montón de líneas por tanta solidaridad junta, por los póster, la estadística de esta tesis, por todas las noches amanecidas pegados de este proyecto, porque eres mi todero, eso se resume en dos cosas: tu talento natural y el amor que me tienes, quiero que sepas que es RECÍPROCO.

👉 **Manuelito**, tu casa ha sido mi guarida para escribir esta tesis, estoy muy agradecida por eso, bien sabes que estaré allí cada vez que me necesites...¡Así que pórtate!.

👉 A mis amigos de vida, de parranda, de canto y de tanto: **Raúl, Rosita, Chema, Vane, Cibelle, Marbe, Amara, Lauras**.....etc,etc,etc. No hay nada que se compare con todo lo que vivimos juntos.

👉 A **Mireyita** gracias por tu valiosísima ayuda, por estar allí a pesar del cansancio cuando apenas comencé a estudiar de esta Maestría. Sin ti aún no habría decubierto donde estaba el power de la computadora y mucho menos las maravillas del power point ¡GRACIASSS!!!

👉 **Emma**, gracias por hacerme grato y divertido el paso por CITOMED, por enseñarme a ver el “pellet”, por tu ayuda y la sonrisa que me brindaste siempre.

👉 A todo el personal de CITOMED ¡GRACIAS!, especialmente a **Mary, Romina** y **Denis**.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	
1.- CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DEL VIH	3
1.a.- Genes estructurales	4
1.b.- Genes reguladores	6
1.c.- Secuencias repetitivas largas	7
2.- MECANISMO DE INFECCIÓN A NIVEL CELULAR	8
3.- MODOS DE TRANSMISIÓN	13
3.a.- Transmisión sexual	14
3.b.- Transmisión parenteral	16
3.c.-Transmisión vertical	19
4.- CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA	21
5.- CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA	24
6.- EPIDEMIOLOGÍA	26
6.a.- Situación epidemiológica mundial	27
6.b.- Situación epidemiológica en Venezuela	35
 II.- ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	 40
1.- EFECTO DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA SOBRE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS	 40
1.a.- Mecanismo de destrucción directa de los linfocitos CD4+	41
1.b.- Mecanismo de destrucción indirecta de los linfocitos CD4+	42
1.c.- Inducción de anergia	45
2.- CARGA VIRAL	47

2.a.- Técnicas de cuantificación de la carga viral	49
2.b.- Unidades de cuantificación de la carga viral	51
2.c.- Valor pronóstico de la carga viral	54
3.- MANIFESTACIONES BUCALES DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA	55
4.- LESIONES BUCALES, CARGA VIRAL Y LINFOCITOS CD4+	69
 III.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	 74
1.- OBJETIVO GENERAL	74
2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	74
 IV.- MATERIALES Y MÉTODOS	 76
1.- MATERIAL BIOLÓGICO	76
2.- SOLUCIONES	76
3.- MATERIALES Y EQUIPOS	84
3.a.- Citometría de flujo	84
3.b.- Carga viral por RCP	84
 V.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	 87
1.- SELECCIÓN DE PACIENTES	87
2.- PARÁMETROS CLÍNICOS	87
2.a.- Historia Clínica	87
2.b.- Toma de muestra para biopsia	88
2.c.- Toma de muestra para cultivo	89
2.d.- Toma de muestra de sangre	89
3.- PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS	90
3.a.- Determinación de subpoblaciones celulares por Citometría de flujo.	90

4.- PARÁMETROS MOLECULARES	92
4.a.- Determinación de la Carga Viral por RCP	92
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	99
VI.- RESULTADOS	100
VII.- DISCUSIÓN	147
VIII.- CONCLUSIONES	177
IX.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	179

RESUMEN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es una enfermedad caracterizada por provocar una depresión severa del sistema inmunológico, Las manifestaciones bucales de esta enfermedad, se han transformado en uno de los primeros signos clínicos que evidencian la presencia de procesos infecciosos. **OBJETIVO:** Establecer una asociación entre la prevalencia de lesiones bucales ubicadas en el tejido blando, en un grupo de individuos VIH/SIDA que asisten al Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la UCV, y analizar la relación de las lesiones observadas con los parámetros moleculares y serológicos de carga viral y subpoblación de linfocitos CD4+. **MATERIALES Y MÉTODOS:** se incluyeron 75 individuos VIH/SIDA, a los cuales se les realizó examen clínico, toma de muestra para biopsia y cultivo en caso necesario; además se determinó la carga viral por RT-PCR y el conteo de CD4+ por citometría de flujo. **RESULTADOS:** el 85% de los individuos involucrados en este estudio mostraron por lo menos una lesión bucal relacionada con la infección por VIH; las entidades más prevalentes fueron Candidiasis Bucal (52%) , Leucoplasia Velloso (45%), seguidas por Leucoplasia Bucal (29%) e Hiperpigmentación Melánica (24%). Los individuos con cargas virales superiores a 30.000 copias/mm³ exhibieron lesiones bucales asociadas a la infección por VIH independientemente del conteo de células CD4+, sin embargo pacientes con niveles de CD4+ inferiores a 200 cel/mm³ estaban más propensos a las mismas . **CONCLUSIONES:** La carga viral juega un papel muy importante en la aparición de manifestaciones bucales relacionadas con la infección por VIH/SIDA, y es un marcador fiable de pronóstico de SIDA.

I.- INTRODUCCIÓN

En el año de 1981, en la revista “Reporte Semanal de Morbilidad y Mortalidad” del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta en USA.; aparece la primera crónica sobre lo que a posteriores se conocería como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la misma daba a conocer cinco casos de hombres jóvenes, homosexuales que padecían de una rara forma de Neumonía por *Pneumocistis carinii*, que fueron admitidos en hospitales de Los Angeles, entre octubre del 1980 y mayo de 1981 (Greenspan y col, 1990). De igual modo se reportó una alta incidencia, inusual, de Neumonía por *Pneumocistis carinii* y Sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales en San Francisco y Nueva York (Gottlieb y col, 1981).

En la progresión de la enfermedad, se observaba una condición poco común de pérdida gradual, progresiva y rápida de la inmunidad, particularmente la inmunidad mediada por células, que cursaba con la aparición de una o varias infecciones oportunistas cuyo desenlace resultaba en la muerte. Su distribución geográfica y las características epidemiológicas de los pacientes, hicieron pensar en la naturaleza infecciosa del proceso. Eventualmente, esta condición fue reconocida como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), (Jaffe y col, 1983).

Las investigaciones se fueron centrando en la búsqueda de un retrovirus como agente responsable; hasta que en 1983, el grupo de Virología del Instituto Pasteur de París, dirigido por Luc Montagnier, logró el aislamiento de un retrovirus T linfotrópico, a partir de células de un ganglio linfático de un varón homosexual, con linfadenopatía generalizada, el cual denominó virus LAV (Virus Asociado a Linfadenopatía), (Liébana, 1997).

Posteriormente, en abril de 1984, el equipo liderizado por Robert Gallo, en el Instituto del Cáncer en Bethesda USA, logró aislar un virus similar, al cual denominó HTVL-III (Virus Humano T linfotrópico), muy parecidos a los causantes de la Leucemia T Humana, llamados HTVL-I y HTVL-II; otro equipo de investigadores conducido por Levy, de la Universidad de San Francisco en agosto de ese mismo año, consiguió aislar otro virus al cual se le conoció con el nombre ARV (virus relacionado con SIDA/AIDS), (Gallo y col 1984, Levy y col, 1984).

Estudios subsecuentes demostraron que en realidad se trataba del mismo virus, y que era el responsable del SIDA; un tiempo después, luego de mas de un año de deliberaciones, en mayo de 1986, el “Comité Internacional de Taxonomía de Virus” propuso una nueva denominación al retrovirus causante del

SIDA, para unificar los nombres en uso hasta ese momento, el nuevo nombre adoptado fue el de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), con el que se le conoce en la actualidad. (Greenspan y col, 1990, Liébana, 1997).

Se han aislado dos tipos de VIH, los mismos han sido denominados: VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el responsable del mayor número de casos reportados a nivel mundial(Alcamí, 2002).

1.- CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DEL VIH.

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un retrovirus perteneciente a la subfamilia Lentiviridae. La partícula de VIH, tiene forma esférica y mide entre 100 y 120 nm de diámetro; su estructura presenta una envoltura externa, formada por una doble capa lipídica que proviene de la célula infectada, una nucleocapside central denominada **core** que contiene el material genético y algunas enzimas necesarias para la replicación viral que no están presentes en la células eucarióticas (Levy,1993).

El genoma del VIH está constituido por dos cadenas idénticas de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de polaridad positiva, con una longitud de 9.800 pares de bases, básicamente está formado tres genes estructurales denominados de la siguiente manera: gen *env*, que determina la síntesis de las proteínas de la cubierta; gen *gag*, que codifica las proteínas de la nucleocápside; gen *pol*, que es la región que codifica la transcriptasa reversa. (Liébana, 1997) y aproximadamente seis genes reguladores. A ambos lados de estos genes se encuentran secuencias repetitivas de nucleótidos, que contienen los promotores y otras señales necesarias para la transcripción, denominadas secuencias repetitivas largas (LTR), y que le permiten la integración al genoma celular (McCune, 1995; Alcamí y col, 1995).

1.a.- Genes Estructurales

El gen *env* codifica las proteínas que integran la envoltura viral; el ARN mensajero del mismo codifica una proteína de 160kD que por medio de proteólisis es dividida en dos subunidades de 120kD y 41kD respectivamente, denominadas gp120 y gp41; estas glicoproteínas forman la superficie viral caracterizada por presentar 72 espículas o botones que contienen trímeros o tetrámeros (Peterlin y Luciw, 1988;

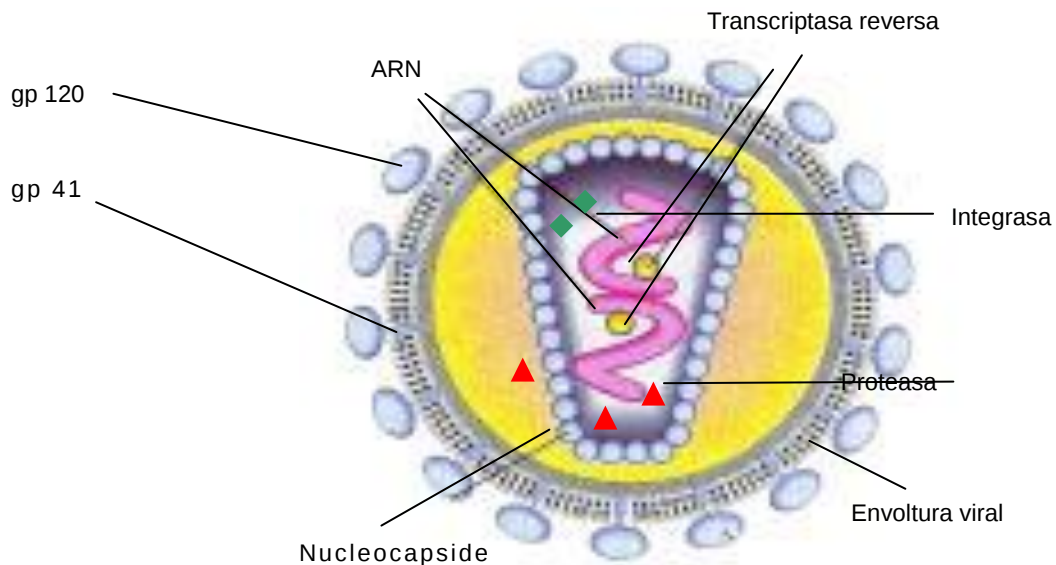
Gelderblom y col, 1988; Earl y col, 1990). La gp120 sobresale de la membrana, por ello es llamada de superficie externa y contiene el sitio de unión para el receptor específico del virus que es la molécula de CD4+ presentes en la membrana de los linfocitos T cooperadores; la gp41 que la atraviesa, se denomina proteína transmembrana y está implicada en el proceso de fusión de membranas entre el virus y la célula (McCune y col, 1988).

El gen *gag* codifica una proteína de 55kD que al ser procesada por una proteasa viral se divide en proteínas de menor tamaño que forman la nucleocápside o *core* que tiene forma truncada; las proteínas que lo conforman son: p24, p17, p9 y p6. Dentro de estas proteínas destaca la proteína p24, pues constituye mayoritariamente la estructura del *core* (Leis y col, 1988). La p17 forma la matriz del virus; la p9 y p6 se asocian al ARN viral, esta última es una proteína vital en la encapsidación del genoma y contribuye con la formación de partículas virales maduras (Velasco, 2002).

El gen *pol* codifica la síntesis de la transcriptasa reversa responsable del proceso de retrotranscripción del genoma viral; de la misma forma codifica dos enzimas: la integrasa responsable de la integración del provirus al genoma celular, y la

proteasa enzima que participa adicionalmente en el proceso de integración y el procesamiento de precursores pre-proteicos que formarán la estructura del virión (Alcamí, 2002). Las partes estructurales del VIH pueden apreciarse en la figura nº 1.

Figura nº 1
Estructura del VIH



1.b.- Genes Reguladores

Hasta el momento se conocen seis genes que intervienen en la regulación genética del VIH, de los cuales tres son primordiales para la replicación viral *nef*, *rev* y *tat*. El gen *nef*

codifica una proteína de 27 kD esencial en la replicación viral, el mismo está fuertemente asociado al virión y aumenta la infectividad viral mejorando la eficacia de la retrotranscripción (Trono, 1995); el gen *tat* codifica una proteína de 14 kD que incrementa la transcripción del genoma viral mediante dos mecanismos: como iniciador de la transcripción y en la elongación del ARNm naciente (Alcamí, 1995; Cullen, 1993); el gen *rev* sintetiza una proteína de 20 kD esencial para la replicación viral e involucrada en el procesamiento y transporte del ARNm del VIH (Cullen, 1993).

Los tres genes restantes *vif*, *vpr* y *vpu*, colaboran en la transcripción del genoma viral o en la infectividad y maduración de los viriones, no obstante, la presencia de estos genes no es esencial para la producción de partículas virales infectivas. La delección del gen *vif* conduce a una importante disminución de la infectividad; la mutación del gen *vpr* produce una disminución en la replicación viral y la delección del gen *vpu* causa una disminución de las partículas virales y una acumulación intracelular de estas, es por ello que se piensa que este gen está implicado en los procesos de maduración y liberación de los viriones (Cullen, 1993).

1.c.- Secuencias Repetitivas Largas LTR

El VIH en su forma de provirus presenta en sus extremos regiones repetidas llamadas LTR que intervienen en la regulación de la transcripción viral, así, que varios factores de la célula interactúan con estas secuencias permitiendo la integración al genoma de distintas células específicas, como lo son linfocitos y macrófagos. Estos factores son elementos indispensables para regular la expresión del VIH en estos tipos celulares; el elemento esencial en la regulación de la inducción del LTR, específicamente en el curso de los procesos de activación celular, se denomina factor nuclear kappa BNF-kB (Alcamí y col, 1995).

2.- MECANISMO DE INFECCIÓN A NIVEL CELULAR

La transmisión del virus requiere de la interacción de la partícula viral con la superficie celular, resultando en una fusión del virus a la célula (Dalgeish y col, 1984). Estas células incluyen a los linfocitos T CD4+ colaboradores/inductores, monocitos, macrófagos, células gliales cerebrales y células de Langherhans. Adicionalmente, estudios en células humanas *in vivo* e *in vitro*, han revelado un gran número de otras células susceptibles a la infección (Levy, 1994). Asimismo, una gran

cantidad de grupos celulares, tienen la capacidad para ser infectadas por VIH, tales como: células 'natural killer' (NK), fibroblastos de la piel, línea de células trofoblasticas, células dendríticas foliculares, células epiteliales y renales, hepatocitos, astrocitos neurales y oligodendrocitos (Warner, 1996).

El mecanismo de infección tiene lugar cuando la entrada del virus a la célula es favorecido por la interacción de dos tipos de receptores; inicialmente la gp120 interactúa con una proteína que es un receptor específico común para todos los subtipos de VIH localizado en la superficie del linfocito CD4+ y en células de estirpe mononuclear-fagocítica; recientemente se ha determinado que este receptor no es único sino que se trata de una familia de proteínas que se corresponden con ciertos receptores de quimioquinas (Feng y col, 1996; Dragic y col, 1996).

Las quimioquinas son mediadores de la inflamación involucradas en los procesos de migración y activación leucocitaria; las cuales son producidas principalmente por monocitos, polimorfos nucleares y linfocitos CD4+ y CD8+. Otras estirpes celulares tales como: fibroblastos, células endoteliales y estomacales están implicadas en la producción de las mismas. Estos mediadores inmunológicos interactúan con receptores

ubicados en la membrana celular cuya clasificación depende de su capacidad para unir diversas quimioquinas en CC y CXC; dentro de los numerosos receptores que han sido descritos, algunos se comportan como correceptores para el VIH, siendo los mas importantes CCR5 y CXCR4 (Feng y col, 1996; Dragic y col, 1996).

El receptor CCR5 une las CC-quimioquinas RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β y es el principal receptor de cepas del VIH monocitotrópicas; el receptor CXCR4 tiene como ligando natural la quimioquina SDF1 y es el principal receptor de la cepas linfotrópicas. Existen cepas de tropismo dual o ampliado que tienen la capacidad de entrar a la célula a través de múltiples correceptores como los son CCR2 o CCR3 (Cocchi y col, 1995).

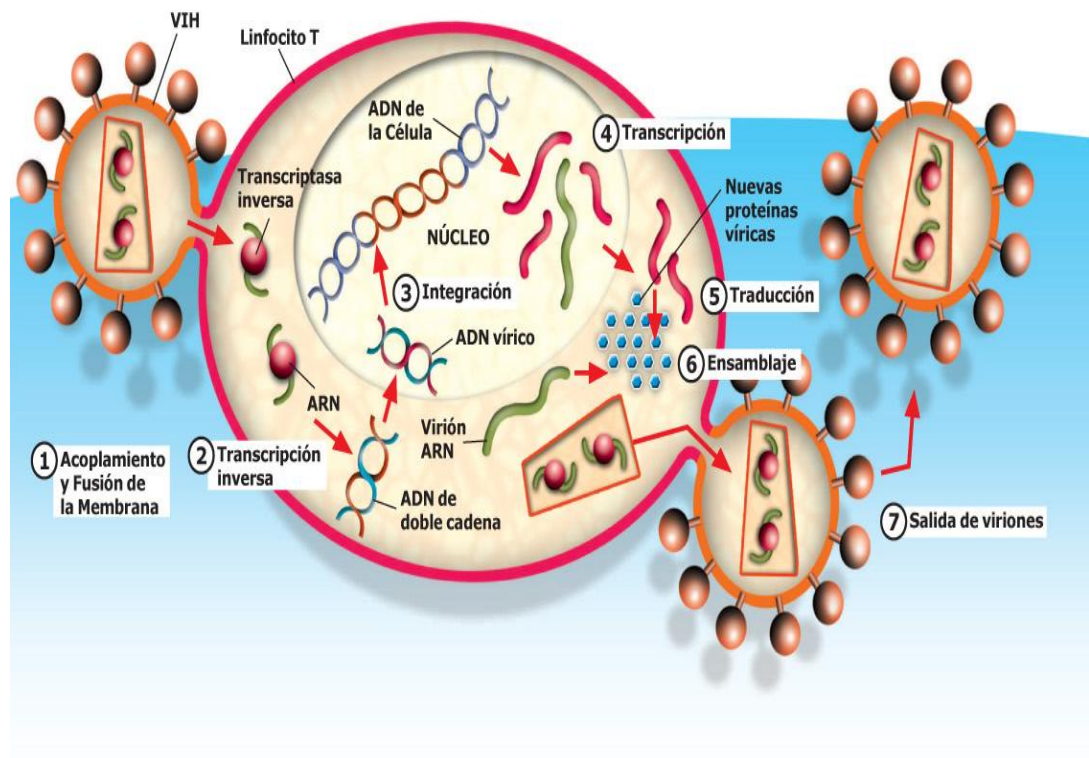
Toda vez que la envoltura viral y la membrana celular entran en contacto a través de los receptores, la envoltura viral se fusiona, a través de la gp-41, a la membrana citoplásmica en la que existe un receptor de fusión (Dalgeish y col, 1984; Levy, 1993), esto permite la liberación del genoma viral en el citoplasma celular y la eliminación de la cápside del genoma vírico. Seguidamente, por la acción de la enzima transcriptasa

reversa, las cadenas de ARN viral son retrotranscritas en ADN circular de doble cadena que duplica los LTR situados en ambas extremidades. Este ADN permanece en el citoplasma o pasa al núcleo celular, integrándose en el genoma, denominándose provirus, en este proceso de integración intervienen una integrasa y una proteasa viral. El provirus integrado, puede comportarse de forma variable, de tal modo, que puede permanecer latente, replicarse de forma lenta y con bajo nivel o presentar una replicación rápida, provocando la lisis celular (Embretson y col, 1993; Ho y col, 1995; Liébana, 1997). Esta parte del ciclo biológico del VIH es denominada fase temprana.

El provirus se transcribe en ARNm precoz, para la síntesis de proteínas reguladoras, y tardío para la síntesis de proteínas estructurales. La transcripción completa del genoma viral requiere la proteína viral Tat que actúa elevando del orden de 10^2 - 10^3 veces la tasa de transcripción del genoma viral, permitiendo la síntesis del ARN viral, por lo tanto Tat actúa como un transactivador directo en cooperación con otros factores celulares favoreciendo la elongación completa del ARN viral (Cullen, 1993).

El ARNm es sintetizado transportado y procesado en transcritos de inferior tamaño, ambas actividades se llevan a cabo en presencia de la proteína Rev que adicionalmente participa en el ensamblaje de los ARNm con la maquinaria de la síntesis proteica y acelera la síntesis de proteínas virales por los polisomas (Trono, 1995).

Figura nº 2
Mecanismo de replicación del VIH



Para la maduración de los viriones intervienen genes que codifican para poliproteínas que luego se escinden, o son

glicosiladas, o también pueden ocurrir ambos procesos, para configurar glucoproteínas funcionales que se desplazan a la membrana citoplásmica; en donde serán ensambladas englobándose dos copias de ARN genómico con las respectivas proteínas virales , para luego salir por gemación adquiriendo la envoltura de la célula permitiendo la constitución de una partícula viral madura, finalizando así el ciclo de infección y completando la fase tardía del ciclo biológico de este virus (Levy, 1994; Liébana,1997).

3.- MODOS DE TRANSMISIÓN.

La transmisión del VIH se puede llevar a cabo por diversos modos, estos incluyen: la transmisión sexual, parenteral y perinatal; estos modos de transmisión implican el establecimiento de varios grupos concretos de alto riesgo. Los mismos involucran a: hombres que tienen sexo con hombres (HSH), usuarios de drogas intravenosas (UDI), comercio sexual, receptores de donaciones sanguíneas, individuos heterosexuales que tienen sexo sin protección e hijos de madres positivas al VIH (<http://members.xoom.com/malitzin/tema.html>) ,(UNAIDS,2001).

3.a.-Transmisión sexual

Para el año 1996, la transmisión sexual constituía más del 75% de la infección por VIH en todo el mundo. La transmisión en HSH ha sido el modo de diseminación sexual predominante, se ha asociado con un alto número de parejas sexuales y con la frecuencia del coito anal receptivo. A medida que aumentan las tasas de infección por VIH en hombres bisexuales, se infectan un mayor número de mujeres con VIH a través de la exposición heterosexual. El riesgo de infección en las mujeres es en la transmisión heterosexual (coito vaginal y anal), el mismo se incrementa en las mujeres que practican el coito anal (Romo, 1997).

El grueso de la transmisión de VIH en África Subsahariana es por contacto heterosexual, aunque el comportamiento sexual representa el principal modo de transmisión, el mismo varía entre las diferentes culturas. Existen factores biológicos y de comportamiento mas comunes en ciudades que presentan una alta tasa de prevalencia de VIH, estos son: edad temprana de la mujer en primer coito, edad temprana en el momento del matrimonio, diferencia de edad entre los cónyuges, presencia de VIH-2 y tricomoniasis, incircusición en los hombres (UNAIDS, 2001).

En un dispensario de Abidján en Côte d'Ivoire, la prevalencia de la infección en trabajadoras sexuales disminuyó de un 89% al 32% durante el periodo comprendido entre 1991-1998; gracias al uso de preservativos (ONUSIDA, 2002).

En China el número de infecciones por transmisión sexual se elevó de 430.000 casos para el año 1997 a 860.000 en el año 2000. También hay signos de prevalencia del 11% en trabajadoras sexuales de tres provincias del mencionado país ([WHO](#) 2002).

Las relaciones sexuales entre varones es una realidad en los países asiáticos, situación demostrada por las tasas de prevalencia relativamente altas. En Camboya, para el año 2000 14% de los infectados del género masculino eran HSH; cifra similar a la de Tailandia en varones dedicados al trabajo sexual (ONUSIDA, 2002).

En Papua Nueva Guinea la transmisión en trabajadoras del sexo se estimaba en 17% para finales de 1999. En Japón el número de infecciones por VIH diagnosticadas en HSH ha duplicado la cifra con respecto a varones que refieren prácticas heterosexuales, esto sugiere un asombroso aumento en los últimos años (UNAIDS, 2001).

En España el 24% de los individuos VIH+, contrajeron el virus por relaciones heterosexuales. Asimismo en Reino Unido casi la mitad de las nuevas infecciones para el año 2000 fueron consecuencia de relaciones heterosexuales (WHO 2002).

En América Latina y el Caribe la transmisión se da principalmente a través del coito heterosexual. En México a pesar de tener una tasa de prevalencia baja, se ha confirmado un incremento de la misma al 15%, en HSH que viven en algunas regiones de ese país (ONUSIDA, 2002).

En USA el 70% de las nuevas infecciones fueron en varones y las relaciones sexuales entre ellos continúa siendo la principal causa de infección (CDC, Prevention Nacional Center for HIV, STD y TB Prevention, 2002).

3.b.- Transmisión parenteral.

Muchas personas han sido infectadas por el virus al practicárseles transfusiones de sangre infectada. La detección de VIH en donadores de sangre es muy eficaz para prevenir la

transmisión del virus, pero al parecer su eficacia no es del 100% (Romo, 1997).

El compartir agujas u otros utensilios relacionados con las drogas da lugar a la transmisión del virus entre los toxicómanos que se administran drogas intravenosas, en estos individuos la frecuencia de la infección aumenta a una tasa más rápida que en otras poblaciones de alto riesgo (CDC, Prevention Nacional Center for HIV, STD y TB Prevention, 2002).

En China las epidemias graves y localizadas de infección por VIH/SIDA, inciden en usuarios de drogas intravenosas, con una tasa de prevalencia de 70% en provincias como la prefectura de Yili en Xinjiang y el condado de Ruili, en Yunnan (ONUSIDA, 2002).

En la provincia de Hennan, en China, centenares de habitantes han contraído el VIH desde principios de los noventa por vender su sangre en centros de donación que no cumplían con los requerimientos básicos de seguridad. Se estima que 150.000 personas han contraído la infección debido a estas prácticas (ONUSIDA, 2002).

Más del 50% de los UDI en Nepal, Tailandia y Manipur, en India, han contraído la infección por esta vía. En Indonesia la prevalencia de la infección por VIH en un centro de desintoxicación de Yakarta se incrementó de un 15,4% en el año 2000 a un 40% para finales de 2001 (ONUSIDA, 2002).

En la Comunidad de Estados Independientes en Europa del Este, el 1% de la población son UDI. En la ciudad bielorrusa de Svetlogorsk la tasa de prevalencia de VIH en UDI es 62%, cifra extremadamente alta en este grupo de riesgo.

En España los UDI llevan la batuta con respecto al modo de transmisión observándose tasa que oscilan entre 20-30%. En Portugal la mitad de las nuevas infecciones se atribuían a UDI (WHO, 2002).

En USA de 42.156 nuevos casos de SIDA reportados en el año 2000, 11.635 fueron asociados a UDI (infección (CDC, Prevention Nacional Center for HIV, STD y TB Prevention, 2002).

En América Latina y el Caribe el uso de drogas intravenosas ha experimentado un incremento; es así como en

Brasil y algunos países del cono sur se ha convertido en una practica social en alza (ONUSIDA, 2002).

Otros casos se presentan por exposición laboral, de esta manera queda implícito que el personal de salud se incluye dentro del grupo de riesgo para contraer VIH. Se ha establecido, que el riesgo medio de infección por el VIH tras exposición percutánea a sangre contaminada es del 0,3% (Bell, 1997) , y tras una exposición de membranas mucosas del 0,09% (Ipollito y cols, 1993). El riesgo puede ser mayor cuando en el accidente existe gran cantidad de sangre y/o elevada cantidad de virus en la misma.

En Italia, de enero de 1994 a junio de 1998, se declararon 19.860 exposiciones ocupacionales al Centro Coordinador del Estudio Italiano sobre riesgos ocupacionales de infección por VIH, 77% de los cuales fueron percutáneas y 23% mucocutáneas (Ipollito y cols, 1999).

3.c.- Transmisión vertical.

La transmisión vertical es la que se realiza de madre a hijo y puede ocurrir dentro del útero, en el periodo perinatal al momento del parto o después del nacimiento a través de la

alimentación al pecho. La detección del virus en tejidos fetales y en la placenta apoya la hipótesis de que puede presentarse la infección *in útero*. Asimismo es factible la transmisión del virus al nacimiento por el contacto con la sangre materna infectada o las secreciones vaginales, pero es difícil diferenciarla de la transmisión *in útero* (Romo, 1997).

En Junio de 1997, 37 niños menores de 15 años fueron diagnosticados VIH+ en la Republica de Irlanda, 32 de ellos como resultado de la transmisión vertical. Aunque el momento exacto de la transmisión durante el embarazo es desconocido, se estima que 60-70% de los infantes se infectaron en el momento del parto y 30% en los primeros meses de gestación. La tasa de transmisión vertical varía entre el 15-40% en diversas áreas del globo terráqueo (Nourse y Butler, 1998).

Un estudio realizado en Bangkok, en 49 niños infectados con HIV-1, presume que 12 (24,5%) de ellos contrajeron la infección *in utero* y 37 (75,5%) probablemente la adquirieron en el momento del parto. La tasa absoluta de transmisión fue de 22,5%; esto comparado con el 5,5% de la transmisión *in utero* y 18% de la transmisión durante el parto, eleva a un 75,5% las posibilidades de que la infección ocurra durante el parto. El bajo

peso del neonato se asocia a transmisión *in utero* (Mock y col, 1999).

El advenimiento de la terapia antirretroviral de alta efectividad (HAART) ha logrado disminuir la tasa de transmisión vertical, esta afirmación es soportada por una investigación realizada en Boston (USA); la misma demuestra que la tasa de transmisión vertical en mujeres que no tuvieron acceso al tratamiento ascendía a 20%, no obstante, disminuye significativamente al 1,2%, en mujeres sometidas a HAART (Cooper y col, 2002).

4.- CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA.

Después de la infección por VIH, las personas afectadas entran inicialmente en una etapa denominada “Fase de Infección Aguda” (síndrome retroviral agudo, seroconversión), la cual usualmente persiste por unas pocas semanas, y se caracteriza por altos niveles de carga viral y un bajo conteo de células CD4+ (Daar y cols, 1991). Durante este período, los individuos cursan con diversos signos y síntomas, comúnmente acompañados de infecciones agudas por otros virus. Un individuo infectado recientemente, puede presentar dentro de la primera a

la tercera semana posterior a la infección un cuadro similar a un síndrome mononucleósico en un 30%-70% de los casos , los síntomas consisten en: dolor de cabeza, dolor retro-orbital, dolores musculares, fiebre de alto y bajo grado, escalofríos, linfadenopatía generalizada, dolor de garganta, artralgia, erupción macular eritematosa no pruriginosa que involucra el tronco y luego las extremidades, pérdida de peso, náuseas, diarrea y meningitis; estas manifestaciones desaparecen paulatinamente en un período de una a dos semanas (McMillan y cols, 1989; Tindall y Cooper, 1991), y a menudo puede pasar inadvertido (Carr y Cooper, 1997). No obstante, la linfadenopatía y el letargo, son síntomas que pueden persistir por varios meses.

Posteriormente se produce una vigorosa respuesta inmune en contra del virus, activándose células T citotóxicas y anticuerpos (Phillips y col, 1991); esta respuesta conduce a la resolución de la viremia inicial y a la restauración del conteo de células CD4+ cercanos a los niveles previos a la infección (McMichael y Walker, 1994). Dicha respuesta efectuada por células T citotóxicas, conferida por la respuesta humoral, permite que el virus se mantenga controlado por algunos años, lo que clínicamente se manifiesta como un período asintomático, que

puede durar meses o años. Esta etapa se denomina “Fase de Enfermedad Precoz” (cuenta de T CD4+ mayores de 500 cel/mm³).

En la “Fase Intermedia” (CD4+ 200-500 cel/mm³), los individuos permanecen asintomáticos o con una sintomatología mínima, pueden padecer de episodios diarreicos, pérdida de peso sin razón aparente, se incrementa el riesgo de padecer de algunas infecciones de origen bacteriano, tales como: neumonía (*H. Influenzae*, *S. pneumoniae*), sinusitis y tuberculosis (Saag, 1994).

El incremento de partículas de VIH es directamente proporcional al descenso de la subpoblación de células TCD4+ cooperadoras, cuando estas células llegan a reportar valores de 50-200 cel/mm³ el paciente entra en la “Fase Tardía” de la enfermedad, presentando un alto riesgo de desarrollar infecciones oportunistas y tumores que definen caso SIDA (CDC, 1992); Tuberculosis, Neumonía por *P. Carinii*, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, asimismo pueden presentar afecciones neurológicas como encefalopatía VIH.

Finalmente en la fase avanzada (CD4+ menor de 50 cel/mm³) el virus se replica a niveles muy altos, conduciendo a la destrucción final del sistema inmune (Nowak, 1995). Es

frecuente la presencia concomitante de varios procesos, siendo habituales las recidivas, de tal manera que la persona puede presentar linfoma cerebral primario, enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium intracellulare*, caquexia, procesos neurológicos (Moss y Bachetti, 1989; Sagg, 1984; Grunfeld y Schambelan, 1994)

5.- CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA.

En enero de 1993, el Centro Europeo para la vigilancia del SIDA, en colaboración con la OMS, se diseñó un nuevo sistema de clasificación para la infección por VIH/SIDA; el mismo fue ampliado incluyendo el conteo total de linfocitos CD4+; se propusieron tres grupos, según el porcentaje total de linfocitos CD4+ que los individuos infectados por VIH presentarán. Los sujetos infectados con un conteo mayor 500 cel/ul, están ubicados en el grupo 1, de 200 a 499 cel/ul entran en el grupo 2 y cifras inferiores a 200 cel/ul, en el grupo 3 (SIDA). (EC-Clearinghouse, 1993; Stanley y Fauci, 1996).

Estos grupos se relacionan con la clínica, agrupándose en A, B y C, presentándose en cada una de ellas las siguientes

características: la etapa A, es aquella donde se ubican todos los portadores del virus que se encuentran en estado asintomático, los cuales pueden presentar en estudios hematológicos, leve estado de anemia, trombocitopenia y neutropenia; en la etapa B, se observan síntomas como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, anorexia y Candidiasis orofaríngea; la etapa C, es la que incluye la mayoría de las entidades y síntomas que se presentan en la enfermedad, como lo son complicaciones neurológicas, infecciones oportunistas por hongos, bacterias o parásitos y neoplasias secundarias. Para denominar el estadio de los individuos que cursan con esta infección viral, se debe ubicar en los grupos correspondientes a la cantidad de CD4+ y al grupo que corresponde a la clínica del paciente. (Stanley y Fauci, 1996).

Es por ello que gracias a esta clasificación, los pacientes son ubicados en dos códigos: el de letra que describe su condición clínica y uno numérico que refleja su condición inmunológica, como se aprecia en la tabla nº 1.

En USA se considera a un paciente SIDA el incluido en los grupos: C1, C2, C3, A3, B3. En Europa solo se considera caso SIDA a los individuos ubicados en los grupos: C1, C2, C3, pues

no se acepta el criterio inmunológico como factor determinante (Rivero y Santos, 2002).

Tabla nº 1
Clasificación de la infección por VIH/SIDA

CD4+	ETAPAS CLÍNICAS		
	A	B	C
Grupo 1 >500 cel /mm³	Asintomático	Fiebre, sudoración nocturna, Candidiasis, Anorexia	Micosis profundas, Neoplasias, Neuropatías, etc.
Grupo 2 200-500 cel/mm³			
Grupo 3 200 <cel/mm³			

6.- EPIDEMIOLOGÍA

Cuando aparecieron los primeros casos de SIDA, hace 21 años, pocas personas podían predecir las dimensiones de la epidemia que envolvería al mundo. La experiencia obtenida para el año 2002, confirma que este síndrome ha sido la experiencia mas devastadora para la humanidad; que ha sumido en una

vorágine a naciones ricas y pobres por igual, y que además ha estigmatizado grupos de riesgo colocándolos al margen de la sociedad (Avert Organization, 2001).

6.a.- Situación epidemiológica mundial

Desde que comenzó la epidemia, mas de 60 millones de personas se han infectado por el VIH; el SIDA se ha transformado en la primera causa de mortalidad en África Subsahariana; y se ha convertido en la cuarta causa de mortalidad del planeta (WHO, 2002).

Aproximadamente 42 millones de personas vivían con VIH para finales de 2002, y es factible que muchos de ellos fallezcan en el transcurso de la próxima década. El reporte de ONUSIDA/OMS para el año 2002, estimaba 5 millones de nuevos casos, de los cuales dos millones eran mujeres y 800.000 niños. Este reporte considera que la mayoría de las nuevas infecciones se producen en adultos jóvenes; cerca de una tercera parte de las personas que actualmente viven con VIH/SIDA tienen entre 15 y 24 años de edad, y una gran número de ellos desconoce que son portadoras del virus (UNAIDS, 2002).

A partir de la década de los ochenta y hasta diciembre de 2001, 21.8 millones de personas habían muerto a causa del VIH alrededor del mundo, de los cuales 17.5 millones eran hombres, 9 millones mujeres y 4.3 millones eran niños. Estas cifras de mortalidad para el año 2000, dejaron un total de 13.2 millones de niños huérfanos en todo el planeta (UNAIDS, 2001).

Las muertes por VIH durante el año 2002, ascendieron a 3.1 millones de personas con un total de 2.5 millones de adultos hombres, 1.2 millones de individuos pertenecientes al género femenino y 610 niños (menores de 15 años (UNAIDS, 2002).

El VIH/SIDA representa el peor problema de salud pública en África Subsahariana, pues sigue siendo la región mas afectada por esta epidemia; una evidencia de esto es que durante el año 2001, 3.5 millones de sus habitantes contrajeron el virus, cifra que eleva a 29.4 millones el número de personas que viven con VIH en esta parte del planeta (UNAIDS, 2002).

Aunque las tasas elevadas de prevalencia en algunos países de África meridional sugieren que han llegado a una fase estacionaria, en otros países como Botswana este no parece ser el caso, pues la prevalencia mediana de VIH en mujeres

embarazadas se elevó de 38.5% registrado en 1997 a 44% para finales de 2001. En Zimbabwe esta tasa media de mujeres embarazadas en zonas urbanas se elevó de 29% en 1997 al 35% en el año 2000. En otros países del área tales como: Namibia (de 26% a 29.6%) y Swazilandia (30.3% a 32.3%) se registraron cifras similares (WHO, 2002).

Al este de África, Uganda ha sido el primer país de este continente que ha logrado contener la epidemia, alcanzando un descenso en la prevalencia de VIH en mujeres embarazadas de Kampala desde el 29.5% en 1992 hasta el 11.2% para el año 2000. No obstante continúan produciéndose nuevas infecciones a un ritmo acelerado, de manera tal que la prevalencia entre la población adulta para finales de 2001 era de un 5%.

En algunos países como Burkina Faso, Camerún, Côte d'Ivoire, Nigeria y Togo, la tasa de prevalencia nacional excede el 5% desde hace tiempo, sin embargo, esta se ha mantenido estable por espacio de 5-8 años.

En Asia y el Pacífico las tasas de prevalencia nacionales bajas esconden epidemias importantes localizadas en diversas zonas incluidas China e India. ONUSIDA estima que 800.000

adultos, 520.000 de ellos hombres se infectaron con VIH en el sur y el sureste asiático en el transcurso del año 2001. Esta región alberga el mayor número de personas infectadas después de África Subsahariana, las estimaciones indican que 6.6 millones de personas vivían con VIH/SIDA para finales de 2001, esta cifra incluye el millón de adultos y niños que contrajeron la infección durante ese año (WHO, 2002).

China alberga la quinta parte de la población mundial, empero, los datos de vigilancia epidemiológica escasean, se estima que 850.000 individuos vivían con VIH/SIDA para finales de 2001, y que el número de infecciones comunicadas había ascendido a 67% el primer semestre de ese año. En USA de 42.156 nuevos casos de SIDA reportados en el año 2000, 11.635 fueron asociados a UDI (ONUSIDA, 2002).

En India la tasa de incidencia en adultos en el año 2001 fue inferior 1%, no obstante esto indica que 3.97 millones de indios estaban viviendo con VIH/SIDA, cifra que supera a cualquier país del mundo exceptuando a Sudáfrica. En USA de 42.156 nuevos casos de SIDA reportados en el año 2000, 11.635 fueron asociados a UDI (ONUSIDA, 2002).

En Tailandia los esfuerzos de la campañas preventivas han dado frutos, los mismos se evidencian en la reducción del número de nuevas infecciones de 143.000 en 1991 a 29.000 en 2001, asimismo han logrado disminuir la epidemia en mujeres embarazadas menores de 25 años de edad en un 40%. Pese a los esfuerzos realizados uno de cada 100 tailandeses está infectado por el VIH y el SIDA ha pasado a ser la primera causa de mortalidad en ese país (ONUSIDA, 2002).

La incidencia en Australia es inferior al 5%, esto gracias a las campañas de prevención implementadas por el estado y esfuerzos de la comunidad que incluyen programas para el intercambio de jeringas (ONUSIDA, 2002).

Entre los países y territorios de las islas del pacífico, Papua Nueva Guinea ha registrado la tasa más alta de infección; de tal manera que en la capital se han constatado niveles de prevalencia de 17% en trabajadoras sexuales (WHO, 2002).

Europa Oriental y Asia Central presentan la epidemia de crecimiento mas rápida del mundo; durante el año 2001 se infectaron 250.000 personas, cifra que eleva al millón el número de personas que viven con este virus.

La Federación de Rusia continúa al frente de la epidemia en esta región, no obstante, otros países del área tales como: Estonia, Ucrania y Letonia, están sufriendo epidemias de crecimiento elevado. En la Federación de Rusia el diagnóstico de nuevos casos se incrementa el doble anualmente, y es así, como en el año 2001 fueron reportados 83.000 nuevos casos, datos que elevan a 173.000 el número de personas infectadas desde el inicio de la epidemia. Según estimaciones de ONUSIDA la cifra real de infectados es cuatro veces mayor que las cifras reportadas (WHO, 2002).

En Estonia el número de infectados pasó de 12 en 1999 a 1.474 para el 2001. Un patrón similar siguió Letonia donde las nuevas infecciones se incrementaron de 25 para el 1997 a 807 para el 2001(ONUSIDA, 2002).

En Europa Occidental 560.000 personas, incluyendo adultos y niños, estaban viviendo con VIH en 2001, esto reúne a los 30.000 nuevos infectados; la tasa de prevalencia se ubica en 0,3% y el porcentaje de mujeres infectadas asciende al 25% (Avert Organization, 2001).

Las cifras de nuevas infecciones en Portugal se ubican entre las mas altas con una tasa de 37,3 por cada 100 habitantes, la cifra de nuevas infecciones en este país para el año 2000 arrojaron un número de 3.680. En Reino Unido 3400 nuevos casos fueron reportados para el año 2000 (ONUSIDA, 2002). Las últimas cifras oficiales en España revelan un número de 58.091 personas infectadas desde el inicio de la epidemia a principio de los ochenta; la situación epidemiológica de este país evidencia la tasa de incidencia acumulada (número total de casos registrados en relación con l número de habitantes) mas alta de la Unión Europea (Valenciano L, 2002).

A finales de 2001, en Norteamérica 940.000 individuos estaban viviendo con VIH/SIDA, de estas personas 45.000 eran nuevos casos, la tasa de prevalencia en adultos se ubicaba en 6.6%. El porcentaje de mujeres VIH+ ascendía al 30% (Avert Organization, 2001).

En Estados Unidos los varones pertenecientes a minorías étnicas parecen tener mayor riesgo de contraer la infección; los afroamericanos representan el 13% de la población de este país, empero, para el año 2000 representaron el 54% de las nuevas infecciones.

En Canadá se han reportado 17.594 personas con infección por VIH/SIDA, apreciándose un mayor número de casos en ciudades como Ontario, Québec y British Columbia que albergan el 85% de la población de este país. Las mujeres de este país representan el 24% de nuevas infecciones (Avert Organization, 2002).

En América Latina y el Caribe la epidemia está bien consolidada, y se teme una propagación más rápida y extensa en ausencia de programas que apoyen la prevención de la misma. ONUSIDA estima que 1,9 millones de personas viven con infección por VIH/SIDA en esta región, cifra que incluye a las 200.000 personas que contrajeron el virus en el transcurso de 2001. Esta cifra se distribuye en 1,5 millones de personas en América Latina y 420.000 en la cuenca del Caribe (ONUSIDA, 2002).

La tasa de prevalencia en América Latina es de 0,6%; en el Caribe asciende al 2,2%. Se ha observado un aumento del porcentaje de prevalencia en el género femenino de esta región, así, en el Caribe el 50% de los infectados son mujeres, cifra que disminuye en Latinoamérica al 30% (Avert Organization, 2001).

En 12 países de la región la prevalencia de VIH en mujeres embarazadas llega al 1%; y específicamente en algunos países del Caribe la prevalencia en adultos se acerca a la de África Subsahariana, esto los convierte en la segunda región mas afectada del mundo. Los efectos mas dramáticos de esta infección se presentan en Haití, donde la tasa de prevalencia en adultos supera el 6%; y en Bahamas donde la tasa se acerca al 4%. Sin embargo en República Dominicana esta tasa se ha estabilizado en el 2% (ONUSIDA, 2002).

En México la tasa de prevalencia permanece por debajo del 1%, no obstante, en algunas regiones esta tasa se ha elevado dependiendo del grupo de riesgo; llegando hasta el 6% para UDI y 15% para HSH (WHO, 2002).

6.b.- Situación epidemiológica en Venezuela.

En Venezuela varios motivos condicionan la vigilancia epidemiológica y dificultan el análisis de la misma, estos son:

- El estigma social: ser portador del virus o padecer de SIDA constituye un gran trauma con consecuencias para la salud y la vida, esto se traduce en discriminaciones

sociales cuyo resultado es la falta de especificación de la enfermedad en historias clínicas y actas de defunción.

- Confidencialidad de los datos: muchas personas que padecen la enfermedad solicitan confidencialidad como consecuencia del estigma social.
- Cantidad y calidad de personal: la falta de recurso humano entrenado en el registro de los datos necesarios para la vigilancia epidemiológica.
- Subregistro de la información: a todas la razones antes mencionadas se suman: la poca concurrencia de seropositivos o enfermos de SIDA a los centros de salud debido a que no pueden ofrecerles solución por la falta de suministro de medicamentos en el caso de los servicios públicos y el alto costo en los privados, la información reportada por los Bancos de Sangre sobre las personas seropositivas y por la falta de sistematización de la data de los seropositivos (ONUSIDA, 1998).

El reporte oficial realizado por el Grupo Temático sobre SIDA de Venezuela, constituido por varias organizaciones mundiales (UNICEF, UNESCO, PNUD, OMS, FNUAP, BM, UE), Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) y organizaciones no gubernamentales (ACCSI, COMSALUD, etc); agrupadas por ONUSIDA en 1998, revela el incremento de la tasa de casos SIDA de 4,32 en 1986 a 50,89 en 1994, y reporta que la forma de transmisión mas importante es la sexual, responsable del 58,8% de los casos.

Las estimaciones de seropositivos para 1998 estaba entre 50.000 a 100.000 individuos; no obstante las apreciaciones de otros organismos sugieren una cifra entre 250.000 y 500.000 sujetos. Los casos acumulados entre 1982 y 1997 arrojan un total de 6.916 personas, con una distribución de 43,93% (3.038/6.916) de los casos en el Distrito Capital. El grupo etéreo mas afectado es el ubicado entre los 25 a 39 años de vida y con respecto al género existe una mayor prevalencia en los hombres, y se reporta un incremento del número de mujeres infectadas, siendo la mayoría amas de casa (ONUSIDA, 1998).

En el año 2001 y durante el primer trimestre de 2002, ONUSIDA y la OMS llevaron a cabo un trabajo conjunto con las

instituciones gubernamentales responsables de la vigilancia epidemiológica, de tal manera que pudieran calcular las cifras locales basadas en estimaciones publicadas previamente entre 1997 y 1999 en varias poblaciones del país, este trabajo fue realizado por un panel de expertos internacionales, los mismos calcularon incidencia, prevalencia y número de decesos a causa del VIH.

En Venezuela para finales de 2001 se estimaba que 62.000 personas vivían con VIH, con una tasa de incidencia en adultos de 0,5%. Los datos publicados en este reporte demuestran que entre los años 1997 y 1998 la incidencia de la infección por VIH/SIDA en hombres (4.783) duplica a la cifra registrada de mujeres (2.796).

Datos obtenidos recientemente en la Dirección de Vigilancia Epidemiología del MSDS y que aun no han sido publicados reportan que la tasa de morbilidad en el año 2001 ascendía a 4,8 (1,990 casos), la misma presentó un descenso significativo para el 2002 descendiendo a 1,8 (440 casos). En el año 2001 el grupo etáreo mas afectado era el ubicado entre los 25 y 44 años (837 casos), seguido por los individuos entre 15 y 24 años (325 casos).

El total de individuos con infección asintomática reportados para el 2002 en Venezuela es de 1.255, la entidad federal con mayor prevalencia de la infección por VIH/SIDA es el estado Carabobo con 202 casos, seguida muy de cerca por el estado Bolívar con 193 casos, Distrito Capital con 167 y el estado Sucre ocupa el cuarto lugar con 75 casos registrados. En este mismo año, el número de personas con enfermedad por VIH llegó a 734 individuos afectados, el Distrito Capital registró la mayor cantidad de casos (161), en segundo lugar se ubicó el estado Zulia (88), seguido por el estado Bolívar (70), Guárico (65) y Miranda (65) (MSDS, 2002).

II.- ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

1.- EFECTO DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA SOBRE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS.

Los linfocitos son las células responsables de la respuesta inmunitaria, estas células se desarrollan a partir de progenitores linfoides inmaduros y se dividen en dos grandes grupos, linfocitos B y linfocitos T según maduren en la médula ósea (B) o en el timo (T), respectivamente. Los linfocitos B están especializados en la producción de anticuerpos. Los linfocitos T son responsables de las respuestas inmunes mediadas por células, así como de funciones de cooperación para que se desarrollen todas las formas de respuestas inmunes, incluida la respuesta de anticuerpos por los linfocitos B (Organización VIH/SIDA, 2002).

Las subpoblaciones de linfocitos, se pueden distinguir por lo que genéricamente, se denominan antígenos de diferenciación de leucocitos humanos y se designan como **CD** (*cluster of differentiation*; el término cluster hace referencia al grupo de anticuerpos monoclonales que los detectan) (Organización VIH/SIDA, 2002).

En aproximadamente 5 litros de sangre periférica el pool linfocitario es de un 2%, éstos se localizan fundamentalmente en los órganos linfoides (médula ósea, timo, ganglios linfáticos, tejido linfoide de las mucosas, bazo, etc.) (Wei y col, 1995; Ho y col, 1995).

La profundización del estudio de la infección por VIH que incluye la detección del genoma viral en órganos linfáticos, el desarrollo de métodos ultrasensibles de cuantificación de la carga viral y el análisis matemático de la cinética de replicación viral, actualmente se sabe que en esta enfermedad el VIH presenta una cinética de replicación mordaz (Ho y col, 1995). Esto resalta el papel preponderante que tiene la replicación viral sobre la destrucción directa de los linfocitos CD4+.

Se han planteado varios mecanismos de destrucción linfocitaria para explicar la inmunosupresión observada en el SIDA:

1.a.- Mecanismo de destrucción directa de los linfocitos CD4+

El mecanismo directo es la causa más importante de destrucción linfocitaria. En el mismo hay una lisis de los

linfocitos CD4+ infectados por VIH, causada por la alta replicación del virus dentro de estas células; la pérdida progresiva y lenta de la capacidad de respuesta del sistema inmune, según algunos modelos propuestos, expresa la capacidad de regeneración del mismo. Esto se demuestra en el incremento de la cantidad de células CD4+ en plasma cuando se administran combinaciones de fármacos antirretrovirales (Ho y col, 1995).

Cabe destacar la posibilidad de un agotamiento del sistema inmunológico en la capacidad de regeneración celular, esto aunado a la sostenida replicación del virus en los ganglios linfáticos aunque se evidencien niveles bajos de carga viral en sangre periférica (Pantaleo y col, 1993).

1.b.- Mecanismo de destrucción indirecta de los linfocitos CD4+

La apoptosis o muerte celular programada es un mecanismo de destrucción mediante el cual la célula se “suicida” de forma controlada (Meyaard y Miedema, 1995). La sobrevivencia de la población celular dependería de la recepción de señales que inducen o impiden el desencadenamiento de la apoptosis. La

Muerte celular y renovación celular son fenómenos dinámicos, corazón del sistema inmunitario (Ameisen, 1995).

Los mecanismos de apoptosis interviene en todos los sistemas de desarrollo celular, es decir, participan en: embriogénesis, proliferación y diferenciación hematopoyética, control de proliferación tumoral y regulación del sistema inmune (Alcami, 2002). Es así como se ha evidenciado que el bloqueo de la molécula de CD4+ por medio de anticuerpos monoclonales previo a la activación del receptor de reconocimiento del antígeno, lleva a la apoptosis de la célula activada (Meyaard y Miedema, 1995).

El contacto de partículas virales, como de las moléculas de superficie gp120 con los linfocitos CD4+, tiene un efecto parecido al referido anteriormente empleando anticuerpos anti-CD4+, e induce apoptosis si las células son activadas ulteriormente. Esto sugiere que la apoptosis podría representar un mecanismo de destrucción de células CD4+ infectadas, preactivadas anormalmente por la gp120 unida a sus receptores (Finkel y col, 1995).

Varios reportes indican que la apoptosis ocurre en mayor proporción en individuos infectados con VIH que en personas que no sufren de esta infección, tanto en sangre periférica como en nódulos linfáticos (Finkel y col. 1995; Pantaleo y Fauci, 1995; Muro-Cacho y col., 1995).

Otros mecanismos indirectos de destrucción linfocitaria son los inmunes y autoinmunes, que aunque carecen de mucho soporte de la literatura, proponen que sería el mismo sistema inmunológico el responsable de la destrucción de las células CD4+. En primer lugar por un fenómeno mediante el cual los CD4+ recubiertos por gp120 serían destruidos por el sistema inmune mediante reacciones citotóxicas; y en segundo lugar por fenómenos de autoinmunidad mediada por anticuerpos frente a determinantes celulares que serían sintetizados en respuesta a epítomos de proteínas virales, específicamente gp 120 y gp 41, que presentan homología con determinantes de la membrana celular, especialmente los componentes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (Golding y col., 1989; Koenig y col., 1988;. Alcamí, 2002).

1.c.- Inducción de anergia.

La falta de activación linfocitaria en respuesta a estímulos se define como anergia. Un grupo de investigadores han sugerido que superantígenos, codificados por el VIH o derivados de agentes no relacionados; pueden disparar una estimulación y expansión masiva de células T CD4+; liderizando finalmente el deterioro o anergia de estas células (Janeway, 1991; Hugin y col, 1991).

Algunos componentes del VIH, como gp120 y la proteína tat, inducen anergia en modelos “in vitro”. Esto se traduce en un defecto en la transducción de señal en los linfocitos T; diversos mecanismos pueden intervenir causando la anergia, entre ellos tenemos: alteración de la síntesis de citoquinas (Graziosi y col, 1994), interferencia con las proteínas de membrana implicadas en la activación celular T y en los mecanismos de presentación antigénica (Oyaizu, 1990); defecto en la expresión de receptores para citoquinas o síntesis de factores supresores.

Estos mecanismos responsables de la inducción de la anergia se han observado en la infección por VIH y se ha sugerido que son un efecto de la infección por si misma; es así como en el caso de la gp120 la anergia está relacionada con la

interacción de la molécula de CD4 en la superficie celular (Oyaizu, 1990; Li y col, 1995).

En el caso de la proteína Tat el mecanismo no es bien conocido, no obstante algunos datos plantean que podría actuar sobre una proteína de membrana que induciría una señal de transducción negativa (Li y col, 1995).

Numerosos estudios han demostrado la presencia en sangre periférica y en tejido linfático de una carga y replicación viral activa substancial, inclusive en infección temprana por VIH (Fox y col, 1989; Coombs y col, 1989; Ho y col, 1989; Michael y col, 1992; Bagnarelli y col, 1992; Pantaleo y col, 1993; Embretson y col, 1993; Piatak y col, 1993). Otros investigadores reportaron que el 25% de los CD4+ en nódulos linfáticos de individuos infectados por el VIH dan abrigo a partículas de VIH en el curso temprano de esta enfermedad (Embretson y col, 1993). Los resultados de otros estudios sugieren que la infección por VIH es soportada por un proceso dinámico que involucra ciclos continuos de nuevas infecciones virales y la destrucción y reemplazo de mas de un billón de células CD4+ por día (Wei et al., 1995; Ho et al., 1995).

Todas estas investigaciones proponen una fuerte responsabilidad en el papel central del VIH en la patogénesis del SIDA, de modo tal que directa o indirectamente, se disparan una serie de eventos patogénicos que contribuyen con la inmunosupresión progresiva.

2.- CARGA VIRAL.

El desarrollo y aplicación de las técnicas de detección molecular en los últimos años ha dado lugar a una revolución en el diagnóstico y monitoreo de las enfermedades infecciosas. A partir de 1995 se desarrollaron técnicas de cuantificación por métodos de Biología Molecular (RCP por ejemplo) que permiten cuantificar la 'viremia' de una forma más sensible y específica que el cultivo viral. (Cervantes, 2002).

En el caso particular del VIH uno de los avances mas significativos ha sido el conocimiento y la determinación de la carga viral, es decir la cuantificación exacta de la infección del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), este término expresa el número de partículas circulantes y cuantifica el número de copias de ARN vírico por mililitro de plasma (Laboratorio Clínico ROE, 2002; Bernal y García, 2002).

La carga viral es una prueba que ha sido el foco de esfuerzos de numerosos investigadores en los últimos años, pues facilita avances en diferentes áreas:

- En la comprensión de la patogénesis del VIH y de la dinámica viral pues ha revelado un modelo nuevo y más exacto de esta enfermedad resultando en cambios fundamentales en el enfoque del tratamiento.
- En el uso del monitoreo de la carga viral como alternativa a la evaluación clínica pues acelera las investigaciones que se llevan a cabo para evaluar el potencial de nuevos tratamientos y al mismo tiempo, reduce los costos de las mismas.
- La carga viral permite monitorear la eficacia de un esquema terapéutico determinado, pudiendo "ver" cuando un régimen está perdiendo su habilidad de suprimir la replicación viral y tomar la acción apropiada antes que algún daño significativo ocurra al sistema inmune (Laboratorio Clínico ROE, 2002).

2.a.- Técnicas de cuantificación de la carga viral

Estudios realizados por John W. Mellors en la Universidad de Pittsburg, permiten conocer que los niveles de VIH-1 medidos por carga viral pueden predecir el progreso de la infección por VIH; la FDA de USA aprueba un primer ensayo para determinar la carga viral (Molecular System Amplicor HIV-1 Monitor Test o RT-PCR de Roche) con fines pronósticos de la evaluación de la evolución de la infección VIH/SIDA, se publican y establecen unas primeras normas para monitorear la carga viral en la práctica clínica (Organización VIH/SIDA, 2002).

Actualmente existen tres métodos comercializados para medir la carga viral del VIH-1 en plasma:

- RT-PCR: AMPLICOR HIV-1 MONITOR (Roche Diagnostics): este método mide la cantidad de moléculas RNA del VIH en plasma.
- NASBA HIV-1 RNA QT (Organon Teknika): Amplificación isotérmica de ARN.

- QUANTIPLEX HIV RNA (Chiron Diagnostics): Amplificación de señal por hibridación molecular.

Mientras que las dos primeras están basadas en la amplificación del ARN del VIH-1, la última no amplifica el ARN sino que amplifica la señal obtenida mediante sondas de oligonucleótidos (b-DNA). Además cada una de ellas utilizan técnicas de detección diferentes: Amplicor utiliza un sistema de microplacas de tipo inmunoenzimático con sondas marcadas con peroxidasa mas TMB como sustrato y lectura colorimétrica; NASBA emplea sondas marcadas con rutenio y lectura por electroquimioluminiscencia; y Quantiplex utiliza sondas marcadas con fosfatasa alcalina mas un sustrato quimioluminiscente.

Los tres métodos utilizan como muestra plasma humano y requieren de condiciones específicas de seguridad para garantizar, el correcto manejo de las muestras (para evitar contaminacións con RNasa), como la seguridad del personal técnico (Bernal y García, 2002).

Cada uno de estos métodos tiene un límite inferior de sensibilidad por debajo del cual no es posible cuantificar la cantidad de virus presente en la muestra, cuando esto sucede se

considera que estas muestras tienen niveles de VIH indetectables o que los niveles de ARN están por debajo del límite de detección (Bernal y García, 2002).

El método mas utilizado es el AMPLICOR HIV-1 MONITOR de Roche, pues es el único aprobado por la FDA (Laboratorio Clínico ROE, 2002), asimismo la realización de algunas innovaciones, como lo son el uso de nuevos cebadores o “primers” diseñados para detectar subtipos no B, mejoran la eficiencia de cuantificación para otros subtipos (Parekh y col, 1999).

Adicionalmente este método (AMPLICOR) permite la determinación de la carga viral en otros fluidos como el líquido cefalorraquídeo (Corti y col, 2001), semen (Vemazza y col, 1997), y tejido linfático (Harris y col, 1997)

2.b.- Unidades de cuantificación de la carga viral

La carga viral se mide en copias por ml (indetectable menos de 50 ó 400 copias, baja menos de 5.000 copias, alta más de 30.000-60.000 copias, muy alta más de 100.000 copias), pero dado que se maneja en cifras potencialmente muy altas también

se puede expresar el resultado en logaritmos decimales (Organización VIH/SIDA, 2002) .

Tabla nº 2
Unidades de cuantificación de carga viral en logaritmos

Copias/mm ³	Logaritmos
10	1
100	2
1000	3
10.000	4
100.000	5
1.000.000	6

Este término matemático denota un cambio en el valor de lo que está siendo cuantificado por un factor de 10. Por ejemplo, si la carga viral inicial por RCP fue de 20,000 copias/ml de plasma, luego un aumento de 1 registro equivale a unas 10 veces el aumento o 200.000 copias/ml de plasma. Un aumento de 2 registros equivale a 2,000,000 copias/ml de plasma, o un aumento de 100 veces.

Usando el mismo punto de partida de 20.000 copias/mm³ de plasma, una disminución de 1 registro significa que la carga viral ha descendido a 2.000 copias/ml. Una disminución de 2 registros equivale a una carga viral de 200 copias/ml de plasma. Una manera fácil de deducir cambios del registro es quitar el último 0 ó agregar un 0 a el número original.

Cualquier cambio de menos de la mitad del registro se considera insignificante. Es decir, si el resultado de la carga viral no ha triplicado o descendido a un tercio de su nivel anterior, la diferencia no es importante. Por ejemplo, si la primera carga viral fue de 20.000 copias, un aumento a 60.000 o una caída a 7.000 copias puede ser el resultado de cambios transitorios. Cuando se repite la prueba de una muestra puede dar dos resultados diferentes y la variabilidad biológica natural diaria de la muestra de la misma persona puede dar resultados que varían levemente. Los investigadores sugieren que las decisiones clínicas apoyadas en los cambios en la carga viral deben basarse en muestras tomadas con 2-3 semanas de diferencia y preferiblemente procesadas por el mismo método (Interactive Communications NC, 1999).

2.c.- Valor pronóstico de la carga viral

La carga viral es un excelente marcador pronóstico que permite predecir la evolución de la infección por VIH a SIDA (O'Brien y col, 1996).

La investigación realizada en una cohorte de 1600 pacientes infectados sintomáticos, provenientes del US Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), reveló que la carga viral que desarrolla un individuo, es un buen indicador de la progresión a SIDA. De esta manera los pacientes con niveles de carga viral de 55.000 copias/ml, por Amplicor Test, tenían un 32% de riesgo de desarrollar síntomas de la enfermedad en los próximos tres años si presentaban niveles de CD4+ superiores a 750 cel/ml, si los niveles de linfocitos CD4+ eran inferiores a 200 este riesgo se incrementaba a un 85,5%. Por el contrario sujetos con carga viral inferior a 7.000 copias/ml tenían un riesgo de 3,7% de desarrollar sintomatología (Mellors y col, 1997). Este estudio demostró de forma inequívoca que el pronóstico de los pacientes obedecía de manera independiente a cada uno de estos parámetros.

Además aquellos tratamientos que realmente han sido efectivos clínicamente consiguen reducir la carga viral de forma mucho más importante que las terapias que influían poco en el curso de la enfermedad (monoterapia). A partir de 1997 se inicia la era del tratamiento HAART (Terapia Antirretroviral de Alta Actividad), siendo clave la monitorización del efecto del tratamiento sobre la carga viral para predecir el beneficio inmunológico y clínico esperable. (Organización VIH/SIDA, 2002).

Un punto importante a tomar en cuenta es que los niveles de ARN pueden ser afectados transitoriamente por alguna enfermedad aguda, luego de inmunizaciones o durante reagudizaciones de herpes genital u otras enfermedades oportunistas. Por lo tanto, no se recomienda medir niveles en ese momento (Laboratorio Clínico ROE, 2002).

3.- MANIFESTACIONES BUCALES DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA.

Las lesiones bucales y peribucales son comunes en pacientes infectados con VIH, a menudo representan un rasgo que puede predecir el deterioro en general de la salud y un pobre

pronóstico (Scully y col, 1991). La mayoría de los pacientes infectados con VIH han presentado una manifestación en cabeza y cuello en algún estadio de la enfermedad (Rosengberg y col, 1989) y las lesiones bucales son signos tempranos de la misma (Shiodt y Pindborg 1987, Winkler, 1992) Además el descubrimiento de estas lesiones indica una mayor susceptibilidad de padecer de otras infecciones oportunistas y una alta probabilidad de rápida progresión a SIDA (Greenspan y col, 1987, Sinicco y col, 1990).

Desde hace mucho tiempo se sabe que la presencia de lesiones bucales puede preceder los síntomas clínicos de la infección por VIH (Wescott y Correll, 1982; Andriolo y col, 1986). Por ejemplo, la presencia de candidiasis bucal, Leucoplasia vellosa y Sarcoma de Kaposi, han sido fuertemente asociados a la clasificación del grupo de pacientes infectados con VIH en el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) de Atlanta, USA (Schulten y col 1990).

El propósito de la reunión sostenida en septiembre de 1992, por los miembros del Centro de Información de la Comunidad Económica Europea (CEE) sobre Problemas Orales relacionados con la Infección por VIH, con los miembros del

Grupo Colaborador de USA sobre SIDA Oral, fue realizar una revisión de los criterios diagnósticos y las clasificaciones previamente establecidas (Pindborg, 1989; Scully y col, 1991; EC-Clearinghouse y WHO, 1991; Greenspan y col, 1992), con el fin de unificar criterios para el establecimiento de un esquema sencillo que pudiera ser aplicado en Europa y Norteamérica.

En la actualidad esta clasificación es la utilizada comúnmente, pues está avalada por la Organización Mundial de la Salud (EC-Clearinghouse y WHO, 1993). En la misma las lesiones bucales fueron agrupadas en tres categorías, según la frecuencia de asociación con la lesión: Grupo I: lesiones bucales fuertemente asociadas con la infección por VIH; Grupo II: Lesiones bucales menos frecuentemente asociadas con la infección por VIH; Grupo III: lesiones bucales posiblemente asociadas con la infección por VIH.

- **GRUPO I. Lesiones bucales fuertemente asociadas con la infección por VIH.**

Candidiasis: Eritematosa, Pseudomembranosa, Hiperplásica, Queilitis angular; Leucoplasia vellosa, Gingivitis VIH, Gingivitis Necrotizante VIH, Periodontitis VIH, Sarcoma de Kaposi, Linfoma no-Hodgkin.

- **Grupo II. Lesiones bucales menos frecuentemente asociadas con la infección por VIH.**

Infecciones bacterianas producidas por: *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, Hiperpigmentación Melánica, Estomatitis necrotizante, Enfermedades de las glándulas salivales: Xerostomía por flujo disminuido, Hinchazón uni o bilateral de las glándulas salivales mayores; Púrpura trombocitopénica, Ulceraciones NOS (no específicas), Infecciones víricas (excluyendo el virus de Epstein-Barr): Citomegalovirus, Virus del Herpes Simple, Virus del Papiloma Humano: Condiloma Acuminado, Hiperplasia Epitelial Focal, Verruga Vulgar; Virus de la Varicela Zoster: Herpes Zoster, Varicela.

- **Grupo III. Lesiones bucales posiblemente asociadas con la infección por VIH**

Infecciones bacterianas producidas por: *Actinomyces israeli*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,; Enfermedad por arañazo del gato, Reacciones por fármacos (reacciones liquenoides, eritema multiforme, epidermolisis tóxica), Angiomatosis epiteloide bacilar, Infecciones por hongos (excluyendo Candidiasis):

Cryptococcus neoformans, *Geotrichium candidum*,
Histoplasma capsulatum, *Mucoraceae*, *Aspergillus flavus*;
Alteraciones neurológicas: Parálisis facial, Neuralgia del
trigémino; Aftosis oral recidivante, Infecciones virales:
Citomegalovirus, Molusco contagioso.

Candidiasis Bucal: es la infección oportunística mas frecuente en pacientes con VIH (Samaranayake, 1992; Anil y Challacombe, 1997). *Candida albicans* es el agente causal mas común, no obstante otras especies han sido involucradas, tales como *C. glabrata*, *C. tropicales* y *C. krusei*, cuya prevalencia se ha venido incrementando y posiblemente esté asociado a la adquisición de resistencia a drogas antimicóticos (Hauman y col, 1993; Cartledge y col, 1999). Existe una relación directa entre la Candidiasis bucal y el grado de inmunosupresión (Ceballos y col, 1996; Arendorf y col, 1998).

Candidiasis Eritematosa: se observa clínicamente como máculas de color rojo frecuentemente localizadas en el paladar y en el dorso lingual; la zona lingual suele estar depapilada (Velasco y Bullón, 2002).

Candidiasis Pseudomembranosa: se aprecia como una placa de color blanco amarillento poco adherida, localizada en

cualquier parte de la mucosa bucal, la eliminación de la placa deja una superficie eritematosa, con o sin hemorragia (Velasco y Bullón, 2002).

Candidiasis Hiperplásica: se reconoce como una placa blanca firme adherida, o una lesión nodular sobre un área eritematosa que no puede ser atribuida a alguna otra lesión diagnosticable (Pindborg, 1989, EC-CLEARINGHOUSE Y WHO, 1991).

Queilitis Angular: son lesiones que forman fisuras o úlceras lineales en la comisura labial. En la mayor parte de los casos está asociada con *C. albicans*.

El diagnóstico de esta lesión debe basarse en la verificación morfológica positiva de las hifas candidiásicas en un frotis de la lesión, incluyendo preparaciones obtenidas por tinción con hidróxido de potasio, Ácido peryódico de Schiff y/o cultivos. (EC-CLEARINGHOUSE Y WHO, 1991).

Leucoplasia Velloso: es una lesión blanca, de superficie corrugada no removible, que se encuentra predominantemente en los bordes laterales de la lengua, paladar blando y piso de

boca; Clínicamente se observa que puede variar en tamaño y apariencia, puede ser unilateral o bilateral, presenta pliegues finos, algunas áreas pueden ser planas. Muchas veces la lesión se extiende hasta la superficie dorsal de la lengua (Sapp, 1997). Se ha asociado con la presencia de Virus de Epstein Barr (VEB) (Cruchley y col, 1997; Jong y col, 2000).

La Leucoplasia vellosa tiene un valor pronóstico importante, pues su aparición en pacientes infectados con VIH, indica la posible evolución a SIDA (Ramirez –Amador y col, 1996)

Sarcoma de Kaposi: Es la neoplasia que con mas frecuencia se asocia a la infección por VIH, y por si misma constituye un diagnóstico de SIDA (Blanco, 1998). Clínicamente se manifiesta como una macula o nódulos eritematosos o violaceos con o sin ulceración, cuya localización predilecta es el paladar o la encía (EC-CLEARINGHOUSE y WHO, 1991). La etiología ha sido asociada al Virus del herpes 8 (VHH-8)(Boshoff y col, 1997; Boivin y col, 2000).

Linfoma No-Hodgkin: Clínicamente se evidencia como una proliferación dura, elástica, de color rojo o púrpura con o sin

ulceración, las localizaciones mas frecuentes son la encía, el paladar y el istmo de las fauces (Scully y col, 1991; Greenspan y cols, 1992). Se ha asociado con el Virus del Epstein Barr (Gulley y col, 1995).

Virus del Herpes Simple: la infección por Virus del Herpes Simple (VHS) es común en pacientes infectados con el VIH (Glesby y col, 1995; Stewart y col, 1995; Ficarra, 1996); la reactivación de este virus resulta en lesiones únicas o múltiples en forma de vesículas que posteriormente confluyen para ulcerarse y convertirse en costras, localizado principalmente en los labios. En pacientes VIH/SIDA las lesiones suelen ser mas extensas, de mayor duración, asimismo pueden verse primoinfecciones en personas adultas (gingivoestomatitis herpética), también puede aparecer como una lesión intrabucal recurrente con vesículas dolorosas (Sapp, 1997; Velasco y Bullón, 2002).

Virus de la Varicela Zoster: la infección recurrente por este el Virus de la Varicela Zoster (VVZ) resulta en el herpes zoster; esta enfermedad se observa en personas de mayor edad e inmunosuprimidos. El herpes zoster bucal es asociado a lesiones en la piel, que se aparecen como una erupción cutánea,

dolorosa que quizás presenta un periodo prodrómico de dolor, seguido de vesículas múltiples que aparecen en la piel facial, labios y mucosa bucal (Ficarra, 1997). Las lesiones en piel y boca son unilaterales y siguen el trayecto nervioso del maxilar y la mandíbula (ramas del nervio trigémino). Las lesiones en piel forman costras y las lesiones bucales forman úlceras, las cuales afectan la encía, producen dolor dental, estas úlceras sanan en 2 o 3 semanas (Sande y Volberding, 1997).

Virus del Papiloma Humano: Favorece la aparición de proliferaciones epiteliales benignas en la mucosa bucal; Condiloma acuminado, Verrugas bucales, Papilomas, Hiperplasia epitelial focal, Verrugas en piel y Verrugas en genitales son asociadas con el Virus Papiloma Humano (VPH) (Scully y col, 1991; Marvan y Norman, 1998); Clínicamente las lesiones en cavidad bucal aparecen como nódulos múltiples, que pueden ser sesiles o pedunculados, con el aspecto de la mucosa normal o blanquecinos por hiperqueratosis, localizadas en cualquier área de la mucosa bucal. La lesión se asemeja a una coliflor y han sido descritas en pacientes infectados por el VIH, especialmente varones homosexuales (Scully y col, 1991; Sapp, 1997).

En pacientes con VIH se han encontrado varios tipos de VPH, algunos son del genotipo de bajo riesgo oncogénico, 6, 11 y 16; y el 18 de alto riesgo oncogénico los cuales están asociados con verrugas genitales; el tipo 7 asociado a verrugas en piel y los tipos 13 y 32 asociados a hiperplasia epitelial focal (Sapp, 1997).

Úlceras NOS (no específicas): Son úlceras granulomatosas grandes, dolorosas que subsisten por largo tiempo (Pindborg, 1989); la etiología es desconocida, la histopatología no demuestra alteraciones específicas y la microbiología no reporta el agente causal (EC-CLEARINGHOUSE y WHO, 1993).

Hiperpigmentación melánica: clínicamente se presenta como máculas marrones que se originan a causa del acumulo de melanina en la capa basal del epitelio (Zhang y col, 1989), la patogenia es desconocida, no obstante se relaciona con terapias prolongadas con ketoconazol, corticosteroides, zidovudina e hidroxurea o una combinación de varios antirretrovirales (Ficarra y col, 1990; Gándara y col, 1999, Joyner y col ,1999). La prevalencia de esta lesión varía entre 0,8% al 28% (Arendorf y col, 1998; Greenspan y Greenspan, 1999).

Infecciones por hongos: además de la infección por *C. albicans* en los pacientes VIH/SIDA se han visto lesiones muy raras producidas por: *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichium candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucoceaceae*, *Aspergillus flavus* que se presentan como úlceras localizadas en el piso de la boca, el paladar y la lengua (Fowler y col, 1989; Scully y col, 1991).

La criptococosis se revela como parte de una micosis generalizada, no obstante podría representar el primer signo de una infección oportunística que comprometa la vida del paciente (Lynch y Naftolin, 1987).

Geotrichium candidum puede manifestarse en la cavidad bucal mediante la existencia de un eritema gingival generalizado (Heinic y col, 1992).

La histoplasmosis se aprecia clínicamente como una ulceración dolorosa, de bordes indurados, localizados frecuentemente en encía, paladar y lengua (Oda y col, 1990; Heinic y col, 1992), que en algunos casos puede cursar con perforación buco-nasal (Lucatorto y Eversole, 1993).

Estomatitis Aftosa Recidivante: es la condición ulcerativa mas frecuentemente observada en la mucosa bucal, un estudio realizado en Hong Kong resultó ser la lesión bucal mas frecuente (Tsang y Samaranayake, 1999). Las úlceras aftosas menores tienen un diámetro menor de 1 centímetro, pueden agruparse en grupos de 1 a 5 lesiones, localizadas en mucosa no queratinizada, que sanan en un período de tiempo que oscila entre 7 a 10 días (Ficarra, 1997).

Las ulceras aftosas mayores exhiben un tamaño superior, que excede 1 cm de diámetro, de igual manera están localizadas en mucosa no queratinizada y tienden a sanar en un curso que comprende de 2 a 4 semanas (Ficarra, 1997). Estas úlceras indican una inmunosupresión severa y pueden servir como marcador de la progresión de la infección por VIH/SIDA (Muzika y Glick, 1994).

Las úlceras herpetiformes deben su nombre a que clínicamente recuerdan a las producidas por el VHS; estas lesiones se caracterizan por aparecer como múltiples úlceras de 1 a 2 ml de diámetro, localizadas en mucosa queratinizada (Ficarra, 1997; Velasco y Bullón, 2002).

Citomegalovirus: las lesiones bucales producidas por este virus no han sido reportadas con frecuencia. Las exposiciones pasadas al Citomegalovirus (CMV) son evidentes en el 50-80% de la población adulta, y en hombres homosexuales jóvenes se aproxima al 100%. Las lesiones bucales son raras (Heinic y col, 1993; Firth y col, 1994) y se evidencian como úlceras con márgenes edematosos no indurados; la localización mas frecuente es la encía, paladar, orofaringe, lengua y mucosa vestibular (Firth y col, 1994). La presencia de miembros de la familia del virus del herpes es común en úlceras bucales (CMV, EBV, VHH-8) (Syrjänen y col, 1999).

Molusco Contagioso: es una enfermedad benigna de la piel provocada por un virus procedente de la familia poxvirus; aproximadamente el 90% de los adultos tiene anticuerpos contra el virus, a pesar de esto puede infectar a individuos de todas las edades usualmente niños y adultos jóvenes; la transmisión es por contacto directo. Las lesiones se presentan como pápulas umbilicadas localizadas en la región peribucal, la localización intrabucal es sumamente rara; se correlaciona con el deterioro grave del sistema inmunológico (Sugihara y col 1990; Ficarra y col, 1994).

Una investigación realizada en 737 personas positivas al VIH arrojó una alta prevalencia de lesiones bucales, especialmente de lesiones micóticas, es así como el 40,3% de estos pacientes presentaron lesiones en la cavidad bucal (Moniaci y col, 1990). Los resultados de un estudio realizado en el norte de Tailandia en 87 pacientes, el 38% presentaban alguna manifestación bucal de la infección por VIH, de los cuales el 32% presentaban dos lesiones simultáneamente, siendo la mas frecuente la Candidiasis bucal (10,3% Candidiasis pseudomembranosa; 6,9% Candidiasis eritematosa; 6,9% queilitis angular; 3,4% exhibían Candidiasis pseudomembranosa y eritematosa concomitantemente), la leucoplasia vellosa fue la otra lesión observada con mayor frecuencia y representó el 11,5% de los casos (Khongkuntian, 2001).

En 600 pacientes sudafricanos se evidenció la aparición de una o mas lesiones en el 60,4% de los casos, comprobándose que las lesiones observadas mas comúnmente fueron combinaciones de lesiones por *Candida* spp. en el 37,8% de los individuos afectados por el VIH, la Leucoplasia vellosa fue observada en un 19,7% de estos pacientes, mientras que las lesiones gingivales/periodontales fueron percibidas en el 8,5%

de los casos (Arendorf y col, 1998). En Venezuela una investigación realizada en 208 pacientes arrojó que las lesiones bucales mas frecuentes fueron: Candidiasis 48,7%; Leucoplasia vellosa 12,3%; herpes labial 11,7%; Leucoplasia 6,5%; Hiperpigmentación Melánica 4,5%; Fibroma 3,8%; síndrome de infiltrado linfocitario difuso 3,8%; papiloma 3,8%; Sarcoma de Kaposi 3,8% y un caso de parálisis facial que constituyó el 0,6% de los casos vistos (Tovar y col, 2002).

4.- LESIONES BUCALES, CARGA VIRAL Y LINFOCITOS CD4+.

Aún cuando la historia natural de la infección por VIH/SIDA ha sido descrita como un deterioro insidioso y progresivo de la función del sistema inmune, la tasa de progresión de la enfermedad varía sustancialmente entre los pacientes; el conteo de las células CD4+ y la carga viral han sido utilizados en los últimos años como los exámenes de laboratorio mas importantes para evaluar la evolución de la enfermedad (Mellors y col, 1997). Esto generalmente se corresponde con el reconocimiento de algunas manifestaciones bucales de la infección por VIH/SIDA de gran significado para el clínico, pues podrían representar el primer signo de la enfermedad y se ha demostrado el alto valor

predictivo de las mismas como marcador de inmunosupresión y de avance de esta enfermedad (Moniaci y col, 1990).

La literatura reporta varios estudios cuyo propósito fundamental es establecer una correlación entre la prevalencia de lesiones bucales y la correlación que existe con los parámetros de laboratorio como lo son el conteo de las células CD4+ y la carga viral en plasma en pacientes con VIH/SIDA; los mismos evidencian una fuerte correlación entre las lesiones bucales, la disminución del conteo de células CD4+ y los altos niveles de carga viral y concluyen que estos parámetros podrían ser de gran utilidad en el monitoreo y la progresión de la enfermedad así como también en la evaluación de las terapias antirretrovirales (Margiotta y col 1999; Tsang y Samaranayake, 1999; Ranganathan y col, 2000; Patton, 2000; Patton y col, 2000).

En Italia una correlación entre la prevalencia de lesiones bucales, conteo de CD4+ y carga viral, siguiendo la clasificación de lesiones bucales establecida por el Centro de Información de la Comunidad Económica Europea (CEE) sobre Problemas Orales relacionados con la Infección por VIH, determinó que los pacientes con un conteo de CD4+ <200 x

10⁶/l, (35.6%) estaban relacionados con lesiones fuertemente asociadas (Leucoplasia Velloso, Enfermedad Periodontal, Candidiasis Eritematosa y Candidiasis Pseudomembranosa), 22.1% con lesiones menos comunes (Condiloma Acuminado, Herpes Simple, Hiperpigmentación Melánica), un 12.5% con lesiones vistas ocasionalmente (Estomatitis Aftosa Recurrente), la carga viral detectable superior a 200 copias/ml, estaba relacionada a lesiones fuertemente asociadas (Margiotta y col,1999).

En un total de 32 pacientes chinos infectados con VIH, examinados en Hong Kong, las lesiones bucales mas comunes fueron: Ulceras Aftosas Menores (27.4%), Xerostomia (17.8%), Ulceras no específicas (12.3%), Leucoplasia Velloso (11%) y Candidiasis Eritematosa (6.9%), siendo la menos frecuente el Sarcoma de Kaposi; las tres cuartas partes de los pacientes incluidos en este estudio presentaban un conteo de células CD4+ <500/ml, el resto de los pacientes presentaban un conteo de CD4+ menor de 200cel/ml (Tsang y Samaranayake, 1999).

Los resultados de una investigación llevada acabo en la India reporta que en 300 pacientes con infección por VIH/SIDA el 72% de los pacientes presentaban lesiones bucales , siendo la

Gingivitis (47%) y la Candidiasis (33%) las lesiones mas comunes , seguidas por las Hiperpigmentación Melánicas (23%), Candidiasis Eritematosa (14%), Peridontitis (9%), Queilitis Angular (8%), Ulceras Bucales (3%), Leucolasia Velloso (3%), Fibrosis Submucosa Bucal (2%), Candidiasis hiperplásica (1%) y un caso de Leucoplasia; el 62% de estos pacientes presentaban un conteo de CD4+ $\leq$ a 200 (Ranganathan y col, 2000).

Patton en el 2000 realizó un estudio sobre 606 pacientes en el cual se estudio la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo de las infecciones oportunistas bucales en pacientes adultos con VIH/SIDA como marcador de inmunosupresión, sus resultados arrojaron que en pacientes con una subpoblación de linfocitos CD4+ inferior a 200 células por mm³ y con la carga viral $\geq$ 20.000 copias/ml las lesiones bucales que presentaban un alto valor predictivo positivo fueron: Sarcoma de Kaposi (100%), y Candidiasis Pseudomembranosa (82%), eritema gingival lineal (70%), Leucoplasia Velloso (66.3%), Queilitis Angular (60%) y Candidiasis Eritematosa (58.3%). La Periodontitis Ulcerativa Necrotizante, Enfermedad de Glándulas Salivales asociada a VIH, Ulceras Bucales y Papiloma presentaban un Valor Predictivo Positivo Inferior al 50%; cuando

los pacientes presentaban concomitantemente Candidiasis y Leucoplasia Velloso tenían un alto valor predictivo del 89% (Patton, 2000).

III.-OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.- OBJETIVO GENERAL

- Establecer una asociación entre la prevalencia de las diferentes variantes clínicas de lesiones bucales ubicadas en el tejido blando, en un grupo de individuos VIH/SIDA que asisten al Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la UCV, y analizar la relación de las lesiones observadas con los parámetros moleculares y serológicos de carga viral y subpoblación de linfocitos CD4+.

2.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la tendencia de la infección por VIH/SIDA, según género, edad, grupo étnico y grupo de riesgo.
- Evaluar los tipos y prevalencia de lesiones bucales en tejido blando relacionadas con la infección por VIH/SIDA.

- Determinar en pacientes VIH/SIDA la condición inmunológica mediante el conteo de la subpoblación de linfocitos T CD4+.
- Determinar en pacientes VIH/SIDA la carga viral en circulación y su relación con el tratamiento antirretroviral de alta efectividad (HAART).
- Analizar la relación entre las lesiones bucales observadas en los individuos VIH/SIDA, y los parámetros moleculares y serológicos de carga viral y subpoblación de linfocitos CD4+ y CD8+.

IV.- MATERIALES Y MÉTODOS

1.- MATERIAL BIOLÓGICO:

- Muestras de sangre de cada individuo con diagnóstico positivo realizado por ELISA y confirmado por Western blot de infección por VIH.
- Biopsias de tejido bucal de los pacientes, tomadas de las lesiones que así lo ameritaban.
- Muestras para cultivo de hongos en los casos de pacientes con evidencia clínica de lesiones micóticas.

2.- SOLUCIONES

2.a.- Citometría de flujo:

Buffer o tampón:

Buffer Fosfato Salino (PBS 10x):

Solución Madre:

NaCl 85 gr.

Na₂HPO₄·H₂O 7,955 gr.

K₂HPO₄ 1,44 gr.

La solución se lleva a un litro con agua destilada.

➤ Solución de lisis:

FACS® Lysing solution 10x Becton-Dickinson N° 349202.

➤ Controles:

Control positivo LeucoGate (CD45/CD14)

Control Isotópico o Negativo (IgG1/IgG2a)

➤ Anticuerpos:

Anticuerpo monoclonal anti-CD4+ IgG de ratón, dirigidos contra los linfocitos T humanos marcado con fluoresceína (FITC).

Anticuerpo monoclonal anti-CD8+ IgG de ratón, dirigidos contra los linfocitos T humanos marcado con fluoresceína (FICT).

Anticuerpo monoclonal anti-CD3+ IgG de ratón, dirigidos contra los linfocitos T humanos marcado con fluoresceína (FITC).

2.b.-Carga Viral por RCP (AMPLICOR HIV-1 MONITOR test, versión 1.5; Roche)

➤ Reactivos

HIV-1 MONITOR Reactivos de preparación de la muestra

HIV-1 LYS

(Reactivo de lisis MONITOR para VIH-1)

Tampón Tris-HCL

68% de tiocianato de guanidina

3% de ditiotreitol

◁ 1% de glucógeno

HIV-1 QS, v1.5

(Patrón de determinación cuantitativa, VIH-1 MONITOR, versión 1,5)

Tampón Tris-HCL

◁ 0,001% de ARN (microbiano) transcrito, *in vitro*, no infeccioso que contiene secuencias de conjugación de iniciador del VIH-1 y una región singular de conjugación de sondas.

◁ 0,005% de ARN Poly rA (Sintético.

EDTA

Tinción de amaranto.

0,05% de azida sódica.

HIV-1 DIL

(Diluyente de la muestra MONITOR para VIH-1).

Tampón Tris-HCL.

◁ 0,005% de ARN Poly rA (sintético).

EDTA.

0,05% de azida sódica.

Hiv-1 MONITOR Reactivos de Control

VIH-1 MONITOR Kit de control.

NHP

(Plasma humano negativo)

Plasma humano, no reactivo por pruebas con licencia de la FDA de USA, para anticuerpos a VHC, anticuerpos a VIH-1/2 y HBsAg

0,1% de Proclin® 300

HIV-1 (-) C

(Control negativo de VIH-1)

Tampón Tris-HCL

<0,005% de ARN de Poly rA (sintético)

EDTA

0,05% de azida sódica

HIV-1 (+) C

(Control MONITOR positivo bajo de VIH-1)

Tampón Tris-HCL

<0,001% de ARN transcrito *in vitro* no infeccioso (microbiano) que contiene secuencia de VIH-1.

<0,005% de ARN de Poly rA (sintético)

0,05% de azida sódica

HIV-1 H (+) C

(Control MONITOR positivo alto de VIH-1)

Tampón Tris-HCL

<0,001% de ARN transcrito *in vitro* no infeccioso (microbiano) que contiene secuencia de VIH-1.

<0,005% de ARN de Poly rA (sintético)

0,05% de azida sódica

HIV-1 MONITOR Reactivos de Amplificación

VIH-1 MONITOR Kit de amplificación

HIV-1 MMX, v1.5

(VIH-1 MONITOR, Mezcla maestra, versión 1.5)

Tampón bicina.

Glicerol.

< 0,01% ADN polimerasa Ruth (*rTh* pol, microbiana)

Acetato de potasio

< 0,07% de dATP, dCTP, dGTP, dTTP, dUTP.

◁ 0,001% de iniciadores SK145 y SKCC1B, biotinilados.

◁ 0,01% de Amperase® (microbiano)

0,05% de azida sódica.

HIV-1 Mn²⁺, v1.5.

(Solución de manganeso para VIH-1, versión 1.5)

◁ 2% de manganeso.

Ácido acético.

Tintura de amaranto.

0,05% de azida sódica.

HIV-1 MONITOR Reactivos para la Detección

VIH-1 MONITOR Kit de detección

HIV-1 MWP

(Microplaca para MONITOR para VIH-1)

MWP revestida de sonda SK102 de ADN específica para VIH-1 (hileras A a F) y sonda específica CP35 para patrón de determinación cuantitativa (hileras G a H).

[1] MONITOR DN

(Solución MONITOR de desnaturalización)

1,6% de hidróxido de sodio.

EDTA

Tintura de amaranto

1,6% (p/p) de hidróxido de sodio.

[2] MONITOR HYB

(Tampón MONITOR de hibridación)

Solución de fosfato de sodio.

◁ 25% de tiocianato de sodio

◁ 0,2% de agente solubizante.

[3] AV-HRP

(Conjugado de avidina-peroxidasa de rábano picante)

Tampón Tris-HCL.

◁ 0,001% de conjugado de avidina-peroxidasa de rábano picante.

Gamma globulina bovina (mamaria)

Emulsit 25 (Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co, Ltd)

0,1% de fenol.

1% de ProClin 150.

[4A] SUB A

(Substrato A)

Solución de citrato.

[4B] SUB B

(Substrato B)

0,01% de peróxido de hidrógeno.

0.1% de ProClin 150.

0,1% de 3,3', 5,5'-tetrametilbencidina (TMB).

40% (p/p) de dimetilformamida (DMF)

[5] STOP

(Reactivo de detención de la reacción)

4,9% de ácido sulfúrico.

10X WB

(Solución de lavado concentrada 10X)

◁ 2% de tampón fosfato.

◁ 9% de cloruro de sodio.

EDTA

◁ 2% de detergente.

0,5% de ProClin 300

3.- MATERIALES Y EQUIPOS

3.a.- Citometría de flujo

- Microcentrífuga (max, RCF 16.000 x g, min, RCF 12.500 x g); Eppendorf 5415C, HERMLE Z230M).
- Mezclador a vortex.
- Pipetas serológicas de poliestireno estériles, desechables (capacidad para 5 µl y 100 µl).
- Tubos de ensayo.
- Citómetro de flujo Becton-Dickinson.

3.b.- Carga Viral por RCP (AMPLICOR HIV-1 MONITOR test, versión 1.5; Roche)

➤ Área de preamplificación – Preparación de la muestra y del control.

- Tubos de 2,0 y de 1,5 ml de polipropileno con tapas a rosca, estériles, no siliconados, cónicos (Sarstedt 72.694.006 o equivalentes)
- Rejilla para tubos (Sarstedt 93,1428)

- Etanol 70%, grado reactivo (recientemente diluido al 95% usando agua destilada o desionizada).
- Alcohol isopropílico, grado reactivo (Fisher A416-500).
- Pipetas estériles de transferencia de punta fina, libre de ribonucleasa.
- Pipetas serológicas de poliestireno estériles, desechables (capacidad 5 ml, 10 ml y 25 ml).
- Microcentrífuga (max, RCF 16.000 x g, min, RCF 12.500 x g); Eppendorf 5415C, HERMLE Z230M).
- Ultracentrífuga refrigerada y rotor de ángulo fijo de 45 grados, con un RCF de 23.000 x g (centrífuga Heraeus 17 RS, Heraeus Biofuge Startos con el rotor 3331). Tapa del rotor con cierre hermético de aerosol, con el fin de contener los aerosoles en el caso de falla de tubos.
- Pipeteadores (capacidad 12,5 ml, 25 ml, 100 ml, 200 µl, 400 ml, 600 ml, 800 µl y 1000 ml) con

puntas sin ribonucleasa, con filtro para aerosol o desplazamiento positivo.

- Mezclador a vortex.
- Guantes de látex sin polvo.

 **Área**

de

Amplificación/Detección/Cuantificación

- COBAS AMPLICOR Analyser Work Area.

V.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1.- SELECCIÓN DE PACIENTES

Se estudió un grupo de 75 individuos, mayores de 16 años, provenientes de la consulta del Servicio de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, con diagnóstico positivo para la infección por VIH/SIDA, desde enero de 2001 hasta junio de 2002.

2.- PARÁMETROS CLÍNICOS.

2.a.- Historia Clínica

- Anamnesis:

La encuesta inicial hecha a cada paciente, se llevó a cabo basándose en la Historia Clínica del Servicio de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la UCV.

- Examen Clínico de los tejidos blandos de la cavidad bucal:

La evaluación clínica fue realizada empleando dos espejos, pinza algodонера y explorador, cumpliendo con las medidas de bioseguridad necesaria en estos casos.

2.b.- Toma de muestra para biopsia.

Una vez realizada la evaluación clínica, se tomaron muestras para biopsias de los pacientes que presentaron lesiones en la cavidad bucal que ameritaban este procedimiento, con el fin de establecer el diagnóstico histopatológico, el procedimiento se llevó a cabo en el Servicio de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la UCV, La toma de muestra se realizó con bisturí o ponch, se fijó en una solución de formalina al 10%, luego se realizaron cortes con un microtomo, se colorearon con

Hematoxilina/Eosina y se levó a cabo la evaluación histopatológica por microscopía de luz.

2.c.- Toma de muestra para cultivo.

En el caso de lesiones por *Candida* sp., se realizó un raspado de la lesión con una espátula 7-a, y se sembró en un medio de cultivo de Agar-Sabouraud, posteriormente se colocó en la estufa a 37°C, evidenciando el crecimiento de colonias. Para establecer el diagnóstico micológico la muestra fue cultivada en la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Odontología de la UCV.

2.d.- Toma de muestra de sangre

Se extrajeron 5 cc de sangre de cada paciente, se colocaron en tubos Becton Dickinson VACUTAINER System 1119701 con K₃EDTA, dentro de las 78 horas posterior a la realización examen clínico bucal.

3.- PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

3.a.- Determinación de subpoblaciones celulares por Citometría de flujo.

↗ Bases del Método: La metodología se basa en el uso de anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos, que ayudan a identificar poblaciones celulares, empleando el equipo de Citometría de Flujo que permite separar y evaluar células individuales y a correlacionar por análisis multiparamétrico.

↗ Procedimiento:

Preparación de las Muestras:

- Se requieren 100 µl de sangre total con EDTA-Na al 10% (proporción 1mg/ 1 cm³).
- Se toman 100µl de las muestras y los controles, a la cual se le añaden posteriormente 5µl del anticuerpo monoclonal marcados con

fluorocromo correspondiente, para cada una de las subpoblaciones celulares (CD4+, CD8+ y CD3+).

- Se incuba en la oscuridad durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- Se le incorpora 2 ml de solución de lisis FACS® Lysing solution 10x Becton-Dickinson N° 349202, diluida 1/10, mezclar en vórtice 3-5 segundos.
- Se incuba en la oscuridad durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- Mezclar en vortex 3-5 segundos.
- Centrifugar durante 5 minutos a 2500 rpm, y luego descartar el sobrenadante.
- Lavar 4 ó 5 veces con PBS.
- Mezclar en vortex de 3-5 segundos y luego centrifugar durante 3 minutos a 2500 rpm.
- Resuspender el “pellet” en 0,5 cc de PBS.
- Luego de esta serie de procedimientos, la muestra está lista para ser leída por el Citómetro de Flujo.

4.- PARÁMETROS MOLECULARES

4.a.- Determinación de la Carga Viral por RCP. RCP (AMPLICOR HIV-1 MONITOR test, versión 1.5; Roche)

↗ Bases del Método: la metodología se basa en la utilización de la técnica de la reacción en cadena de la Polimerasa (RCP), para detectar cuantitativamente el ARN del VIH en plasma.

↗ Procedimiento:

Recolección de la muestra:

La sangre se recoge en tubos estériles con EDTA (tapa azul violeta, Becton Dickinson N° 6454) como anticoagulante.

Se separa el plasma de la sangre dentro de las 6 horas de la recolección, por centrifugado a 800 a 1600 x gramo durante 20 minutos a temperatura ambiente. Transferir el plasma a un tubo estéril de polipropileno.

↗ Preparación de la muestra y el control estándar:

- Preparar etanol al 70%. Para 12 determinantes, mezcle 11,0 ml de etanol al 95% y 4,0 ml de agua destilada.
- Rotular un tubo de 2,00 ml con tapa a rosca para cada muestra de paciente y tres tubos adicionales como **HIV-1 (-)C**, **HIV-1 L (+)C** y **HIV-1 H(+)C**.
- Preparar el reactivo de lisis de trabajo estándar. Mezclar por vortex **HIV-1 QS, v1.5** a un frasco de **HIV-1 LYS** y mezcle bien. No es necesario medir el volumen de **HIV-1 LYS**. La tintura rosada contenida en **HIV-1 QS, v1.5** se usa para confirmar visualmente que el patrón de determinación cuantitativa se ha agregado al reactivo de lisis. Desechar el **HIV-1 QS, v1.5 restante**. El reactivo de lisis de trabajo estándar mantiene la estabilidad durante 4 horas a temperatura ambiente.
- Agregar 600 µl de reactivo de lisis de trabajo estándar a cada uno de los tubos rotulados y tapar. Verificar si el reactivo de lisis sea rosado

para confirmar que se ha agregado al patrón de determinación cuantitativa al reactivo de lisis.

- Preparar los controles estándar como sigue:
- Mezclar por vortex el **NHP**, **HIV-1 (-) C**, **HIV-1 L (+)C** y **HIV-1 H(+)C** durante 3-5 segundos.
- Añadir 200 µl de **NHP** a cada uno de los tres tubos de control. Tapar los tubos y mezclar por vortex 3-5 segundos.
- Añadir 50 µl **HIV-1 (-)C** al tubo rotulado “HIV-1 C” que contiene el reactivo de lisis de trabajo estándar y **NHP** , tapar el tubo y mezclar por vortex durante 3-5 segundos.
- Añadir 50 µl **HIV-1 L (+)C** al tubo rotulado “HIV-1 L (+)C” que contiene el reactivo de lisis de trabajo estándar y **NHP** , tapar el tubo y mezclar por vortex durante 3-5 segundos.
- Añadir 50 µl **HIV-1 H (+)C** al tubo rotulado “HIV-1 H (+)C” que contiene el reactivo de lisis de trabajo estándar y **NHP** , tapar el tubo y mezclar por vortex durante 3-5 segundos.

- Añadir 200 µl de cada muestra de paciente a los tubos apropiadamente rotulados que contienen el reactivo de lisis de trabajo estándar. Tapar el tubo y mezclar por vortex durante 3-5 segundos.
- Incubar los tubos durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- Retirar las tapas de los tubos de muestra y control y añadir 800 µl de alcohol isopropílico al 100% (a temperatura ambiente) a cada tubo. Vuelva a tapar los tubos y mezclar por vortex durante 3-5 segundos. No tener más de un tubo destapado a la vez.
- Colocar una marca de orientación en cada tubo y colocar los tubos en la microcentrífuga con las marcas de orientación mirando hacia fuera, para que los gránulos se alineen con las marcas de orientación. Centrifugar los controles y las muestras a velocidad máxima (12.500 a 16.000 x g) durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- Utilizar una pipeta de transferencia, nueva, de punta fina para cada tubo, retirar

cuidadosamente y descartar el sobrenadante de cada tubo, con cuidado de no perturbar los gránulos (que podrían no estar visibles). Retirar tanto líquido como sea posible sin perturbar los gránulos. Retirar lentamente el sobrenadante, permitiendo que el líquido drene completamente de los lados del tubo. No utilizar aspiración al vacío.

- Añadir 1,0 ml de etanol al 70% (a temperatura ambiente) a cada tubo, volver a tapar y mezclar por vórtex durante 3-5 segundos.
- Colocar los tubos en la microcentrífuga con las marcas de orientación mirando hacia fuera, centrifugar los tubos durante 5 minutos a máxima velocidad (12.500 a 16.000 x g) a temperatura ambiente.
- Utilizar una pipeta de transferencia nueva, de punta fina para cada tubo, retirar cuidadosamente y descartar el sobrenadante de cada tubo, con cuidado de no perturbar los gránulos. Estos deberían estar visibles en este

paso. Retirar tanto sobrenadante como sea posible.

- Añadir 400 µl de **HIV-1 DIL** a cada tubo. Volver a tapar el tubo. Mezclar vigorosamente por vórtex durante 10 segundos. Puede quedar algún material insoluble. Iniciar la Transcripción reversa y amplificación dentro de las dos horas de la preparación de la muestra y control o almacenar las muestras procesadas y los controles,. congelados a -20°C o a temperatura menor hasta por una semana sin mas de un episodio de congelación/descongelación.

Preparación del reactivo:

- Determinar el número apropiado de tubos de reacción necesarios para pruebas de las muestras y contrololos. Colocar los tubos en la bandeja MicroAmp y trabar en su lugar con el soporte para tubos.

- Preparar la mezcla maestra de trabajo añadiendo 100 µl de **HIV-1 Mn²⁺**, **v1.5**. Mezclar por inversión del tubo unas 10 a 15 veces.
- Añadir 50 µ de la mezcla maestra de trabajo en cada tubo de reacción, usando un pipeteador de reacción. No se deben tapar los tubos de reacción en ese momento.
- Preparar la solución de lavado de trabajo añadiendo 1 volumen de **10X WB** a 9 volúmenes de agua destilada. Mezclar bien. Colocar en el **COBAS AMPLICOR Analyser Work Area**.
- Colocar las muestras en las microplacas y llevar al **COBAS AMPLICOR Analyser Work Area** para la realización de la detección, amplificación y cuantificación del ARN del VIH-1.

5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de la muestra observada, fue realizado por el paquete estadístico SPSS 10.1, contrastando hipótesis que demostrasen la homogeneidad del origen del espécimen:

↗ P1 (Hipótesis nula): Proporción de individuos VIH/SIDA con lesiones bucales.

↗ P2 (Hipótesis alternativa): Proporción de individuos VIH/SIDA sin lesiones bucales.

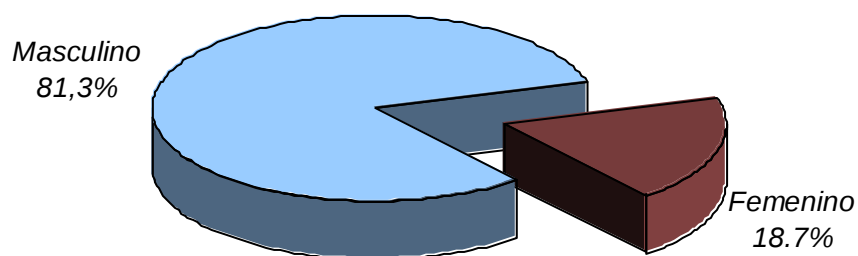
VI.- RESULTADOS

Se estudiaron 75 individuos ($n = 75$) mayores de 16 años, con diagnóstico positivo para VIH; este grupo fue evaluado clínicamente con el propósito de analizar la relación existente entre las lesiones bucales observadas en sujetos VIH/SIDA con los parámetros moleculares y serológicos de carga viral y subpoblación de linfocitos CD4+.

1.- DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS VIH/SIDA POR GÉNERO

En el gráfico nº 1, se puede apreciar que existe una mayor incidencia de la infección por VIH/SIDA en el género masculino 81,3% (61/75), cifra estadísticamente significativa cuando se coteja con las arrojadas por el género femenino 18,7% (14/75). La relación H/M es de 4:1.

Gráfico nº 1
Distribución de pacientes VIH/SIDA por género



2.- DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS VIH/SIDA POR GÉNERO Y GRUPO ETÁREO

El grupo de individuos involucrados en este estudio, presentaron un promedio de edad de 35 años, con un rango de 20-55 años. En la tabla nº 3, el grupo etáreo mas afectado es el ubicado en la cuarta década de vida (30-39 años) con 50,7% (38/75), observándose una mayor prevalencia en el género masculino 44% (33/75). De acuerdo al grupo etáreo estos resultados certifican que la sexta década (50-59) de la vida es la menos afectada por la infección por VIH/SIDA con apenas un 6,7% (5/75) de incidencia, poniéndose en evidencia la ausencia de mujeres infectadas en este rango de edad.

Tabla nº 3
Distribución de pacientes VIH/SIDA por género y grupo etáreo

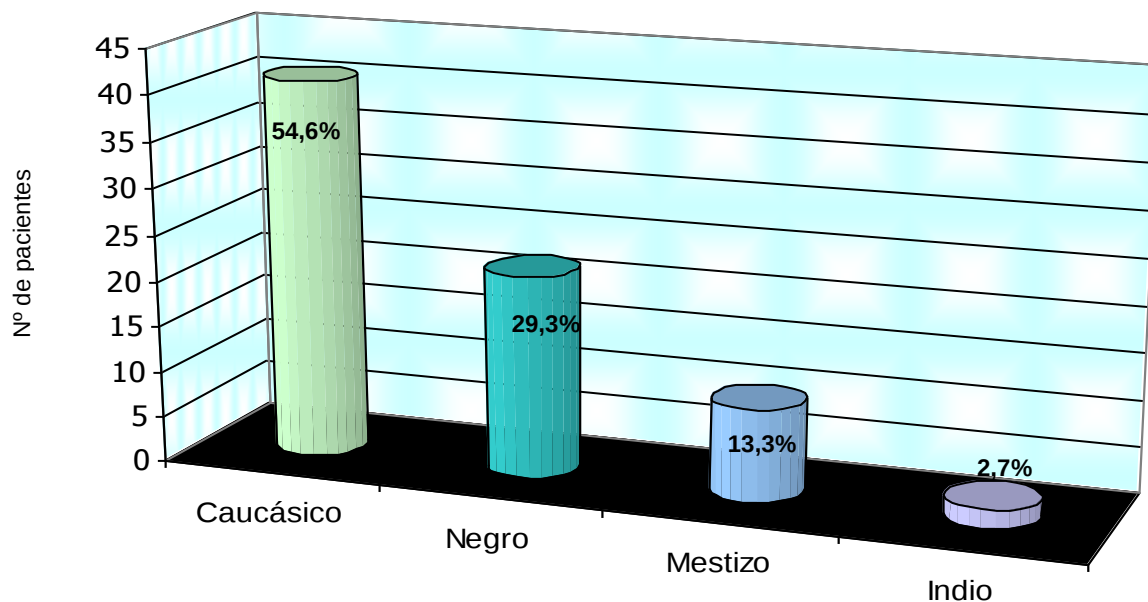
Pacientes n=75

GENERO	TOTAL	GRUPO ETÁREO			
		20-29	30-39	40-49	50-59
Masculino	81,3% (61/75)	14,7% (11/75)	44% (33/775)	16% (12)	6,7% (5/75)
Femenino	18,7 (14/75)	6,7% (5/75)	6,7% (5/75)	5,3% (4/75)	0
TOTAL	100% (75)	21,3% (16/75)	50,7% (38/75)	21,3% (16/75)	6,7% (5/75)

3.- DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS VIH/SIDA POR GRUPOS ÉTNICOS

Los resultados obtenidos en el gráfico n° 2, reportan que el grupo étnico mas afectado por la infección por VIH/SIDA es el caucásico con un 54,6% (41/75), en el mismo se puede apreciar que las diferencias son estadísticamente significativas al compararlas con la étnia negra, que en orden de incidencia es la segunda mas afectada 29,3% (22/75).; seguida por el grupo mestizo con un 13,3% (10/75) y el grupo indígena con una incidencia de 2,7% (1/75).

Gráfico n° 2
Distribución de pacientes VIH/SIDA por grupos étnicos.



4.- DISTRIBUCIÓN DE INDIVIDUOS VIH/SIDA POR VÍAS DE CONTAGIO Y GRUPOS DE RIESGO

El gráfico nº 3, evidencia que la infección por VIH/SIDA es adquirida predominantemente por contacto sexual como lo indica el grupo de pacientes estudiados, representados por el 88% (66/75) de individuos afectados, en el gráfico nº 4 se pudo apreciar que de estos el 44% (33/75) eran hombres que tienen sexo con hombres (HSH), un 40% (30/75) refirieron ser heterosexuales y 16% (12/75) se ubicaron dentro del grupo de hombres que tienen sexo con hombres y mujeres (HSHM). El contagio por la vía parenteral representa el 2,7% (2/75) del total, fueron dos casos por transfusión sanguínea; no se encontraron usuarios de drogas intravenosas en esta investigación. Al comparar ambos grupos, las diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0.0001$) con un intervalo de confianza de: 8.384 ± 129.89 , y un riesgo relativo de 33,000.

El 9,3% de los pacientes estudiados desconocen la vía de contagio.

Gráfico nº 3
Distribución de individuos VIH/SIDA vías de contagio

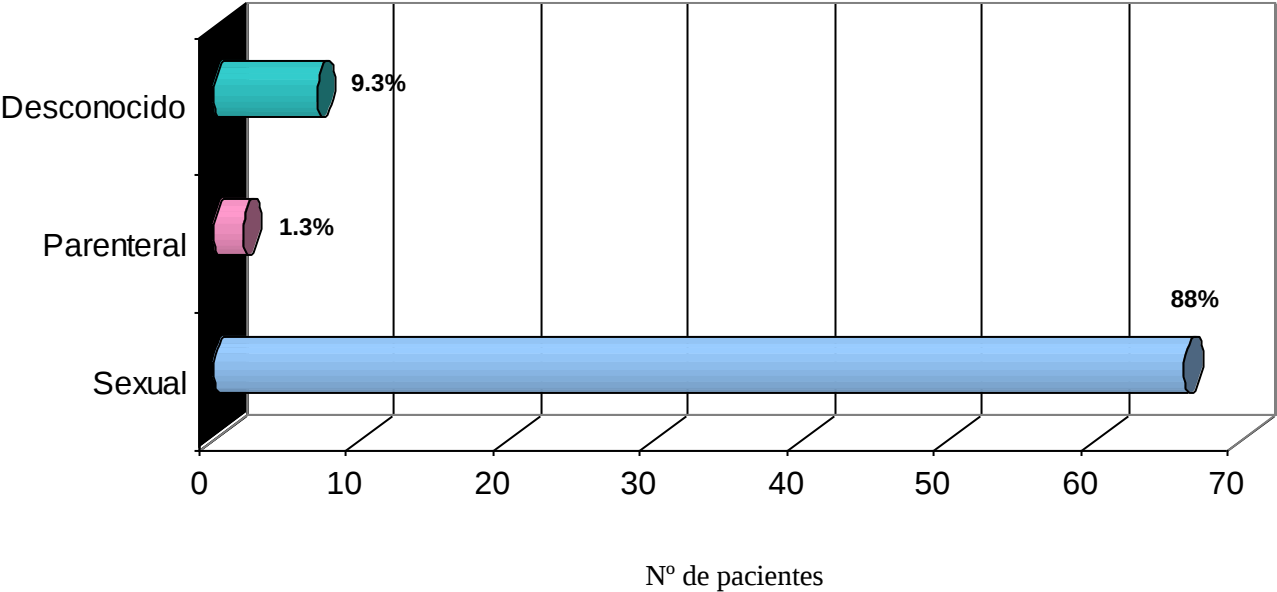
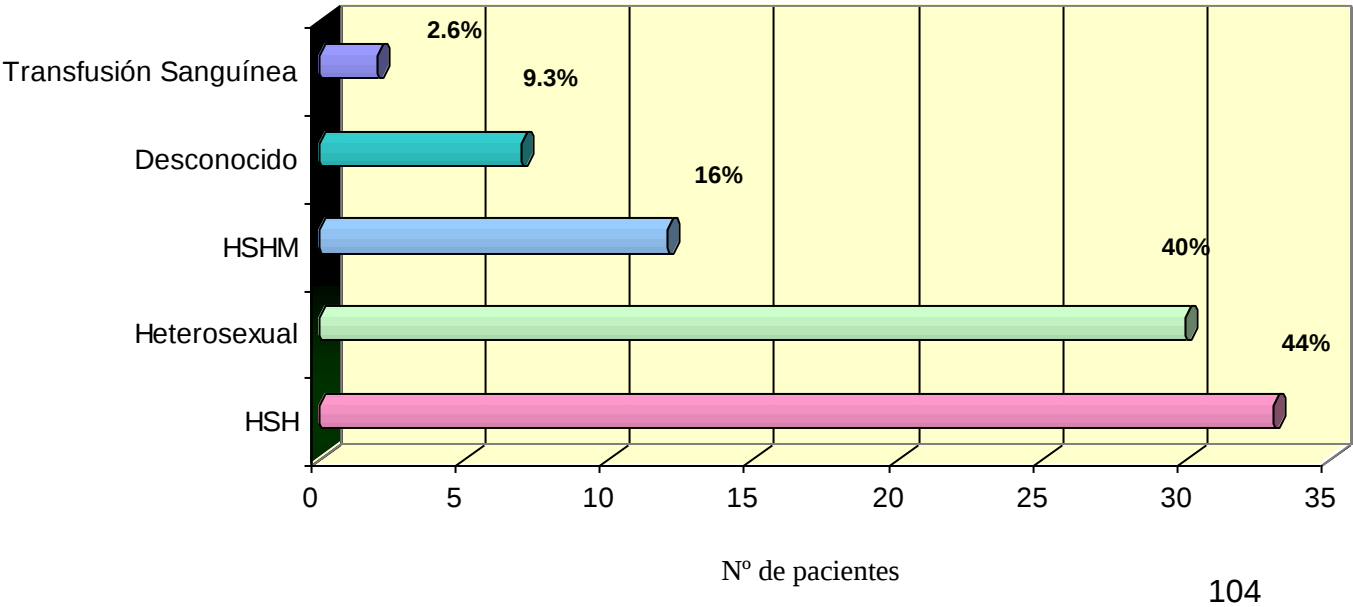


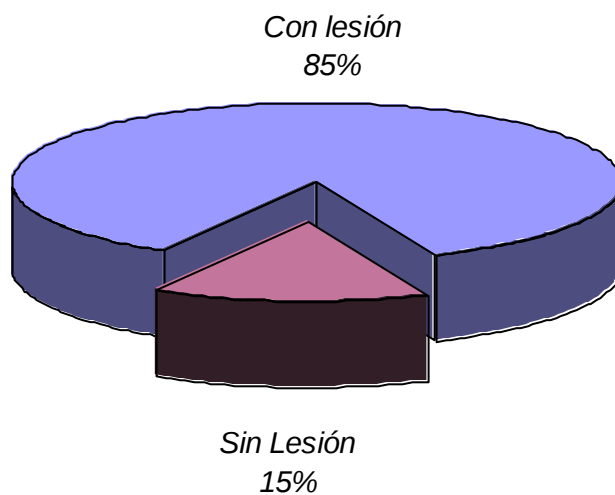
Gráfico nº4
Distribución de individuos VIH/SIDA grupos de riesgo



5.- DISTRIBUCIÓN DE LESIONES BUCALES EN INDIVIDUOS VIH/SIDA

En el gráfico nº 5 se observa que un 85 % (64/75) de los pacientes VIH/SIDA presentaron lesiones bucales asociadas a la infección por VIH, y el 15% (11/75) de individuos no exhibieron patología alguna en la cavidad bucal.

Gráfico nº 5
Distribución de lesiones bucales en individuos VIH/SIDA

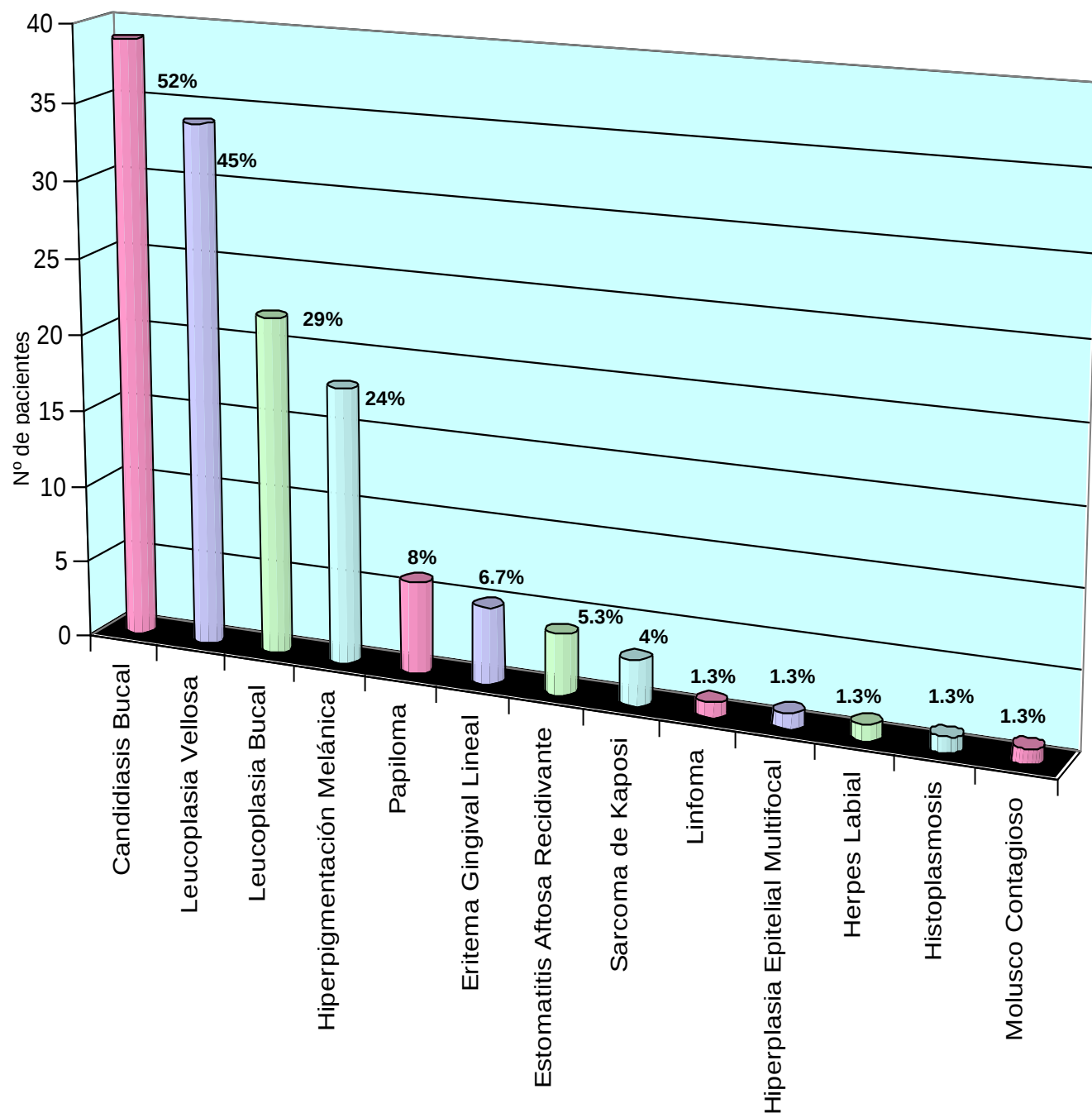


6.- PREVALENCIA DE LESIONES BUCALES EN INDIVIDUOS VIH/SIDA

El gráfico nº 6 muestra, que la lesión mas frecuente fue la Candidiasis 52% (39/75), seguida por Leucoplasia Velloso con 45% (34/75); luego se aprecia la Leucoplasia Bucal 29% (22/75) a continuación Hiperpigmentación Melánica con 24% (18/75), la diferencia observada entre las dos primeras entidades y las dos siguientes es estadísticamente significativa ($P < 0.001$). Posteriormente se aprecia: Papiloma con 8% (6/75), Eritema Gingival Lineal 6,7% (5/75), Estomatitis Aftosa Recidivante 5, 3% (4/75), Sarcoma de Kaposi 4% (3/75), Linfoma 1,3% (1/75), Hiperplasia Epitelial Multifocal 1,3% (1/75), Herpes Labial 1,3% (1/75), Histoplasmosis 1,3% (1/75) y Molusco Contagioso 1,3% (1/75).

Algunas imágenes clínicas de las lesiones bucales observadas en este estudio, pueden apreciarse en las fotografías que van desde la nº 1 a la nº 8.

Gráfico n° 6
Prevalencia de lesiones bucales en individuos VIH/SIDA



Fotografía nº 1
Candidiasis Pseudomembranosa



Fotografía nº 2
Queilitis Angular



Fotografía nº 3
Leucoplasia Velloso



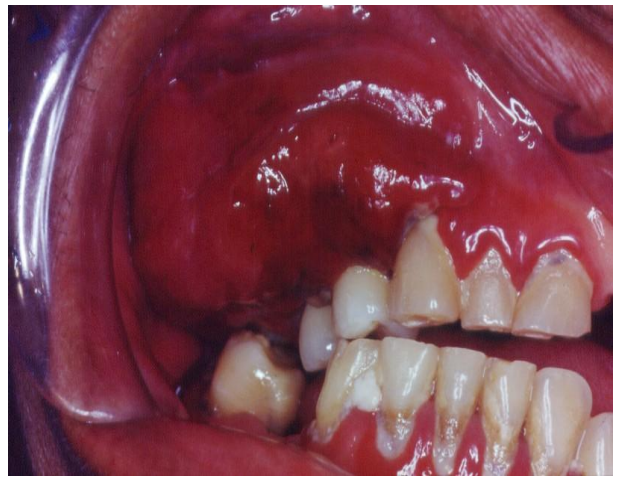
Fotografía nº 4
Estomatitis Aftosa Menor



Fotografía nº 5
Herpes Labial



Fotografía nº 6
Linfoma



Fotografía nº 8
Molusco Contagioso



Fotografía nº 7
Histoplasmosis



7.- LOCALIZACIONES MÁS FRECUENTES DE LAS LESIONES BUCALES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

Con respecto a la localización de la Candidiasis Bucal en la tabla nº 4, Candidiasis Pseudomembranosa se ubicó con mas frecuencia en el paladar (10/39), seguida por los carrillos (7/39), lengua (3/39) y encía (2/39); 12 casos de Candidiasis Eritematosa se ubicaron en la lengua, 10 individuos en el paladar y uno en carrillos. Queilitis Angular se observó con mas frecuencia simultáneamente en ambas comisuras labiales (11/15), un grupo menor de pacientes (4/15) exhibieron esta lesión unilateralmente. El único caso de Candidiasis Hiperplásica se presentó en los carrillos.

La localización predilecta de Leucoplasia Velloso fue la lengua (33/34), específicamente en los bordes laterales donde la mayor parte de los individuos afectados mostraron la lesión bilateralmente (24/34), un caso se localizó en carrillos.

En relación a la Leucoplasia Bucal, se observaron mas casos en los carrillos (18/22), luego se presentó en los labios (3/22) y paladar (1/22).

En cuanto a la Hiperpigmentación Melánica, 8 casos se ubicaron en los carrillos, 5 en los labios, 3 en lengua, uno en pilares posteriores de las fauces y uno en el piso de la boca.

La localización mas común de la Estomatitis Aftosa Recidivante fueron los carrillos (3/4), seguida por los labios (2/4) y el piso de la boca (1/4), apreciándose varias localizaciones simultáneas de la misma lesión.

Finalmente los individuos con Sarcoma de Kaposi exhibieron localizaciones múltiples, siendo la mas frecuente el paladar (3/3), lengua (1/3), pilares de las fauces (2/3), encía (2/3) y carrillos (1/3).

La localización de algunas lesiones bucales observadas en este estudio, se pueden apreciar en las fotografías que van desde la nº 9 a la nº 12.

Tabla nº 4

Localizaciones de las lesiones bucales mas comúnmente observadas en pacientes con infección por VIH/SIDA

LOCALIZACIÓN	LESIONES BUCALES									
	CANDIDIASIS									
	Pseudomembranosa	Eritematosa	Queilitis Angular	Hiperplásica	Leucoplasia Velloso	Leucoplasia Bucal	Hiperpigmentación Melánica	Sarcoma de Kaposi	Papiloma	Estomatitis Aftosa Recurrente
Carrillos	7	1	0	1	1	18	8	1	1	3
Paladar	10	10	0	0	0	1	0	3	1	0
Labios	0	0	15	0	0	3	5	0	2	4
Lengua	3	12	0	0	33	0	3	1	2	2
Encía	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Piso de la boca	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Pilares de las Fauces	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
Unilateral	0	0	4	0	8	0	0	0	0	0
Bilateral	0	0	11	0	24	0	0	0	0	0

Fotografía nº 9
Sarcoma de Kaposi



Fotografía nº 10
Candidiasis Pseudomembranosa



Fotografía nº 11
Estomatitis Aftosa Mayor



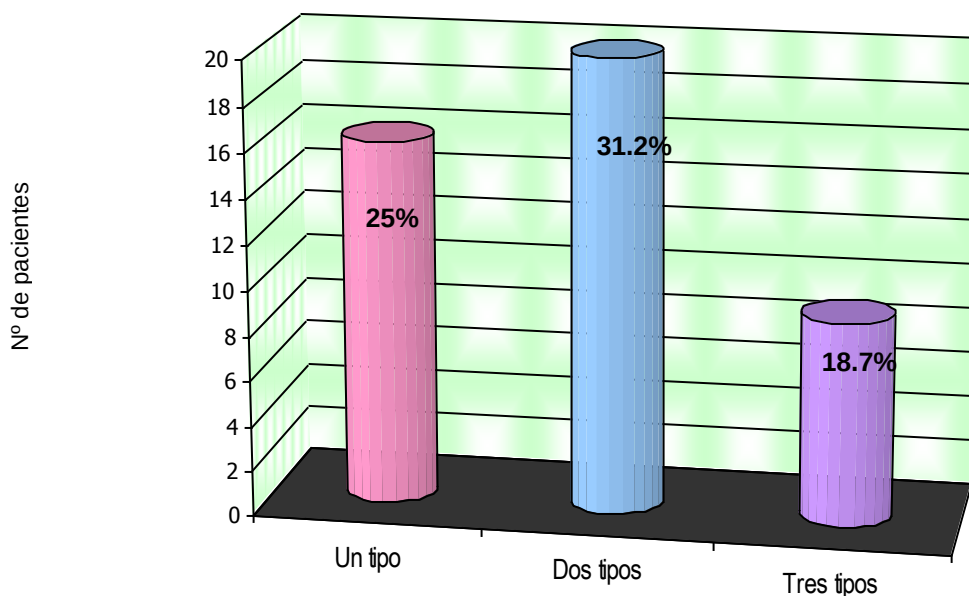
Fotografía nº 12
Hiperpigmentación Melánica



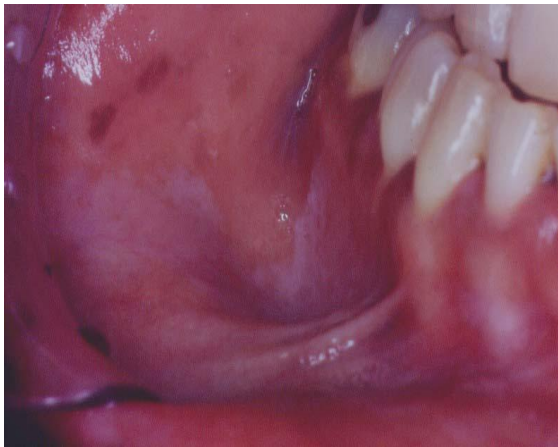
8.- PREVALENCIA DE UNA O MÁS LESIONES BUCALES EN PACIENTES VIH/SIDA

En el gráfico nº 7, se puede notar que el 31,2% (20/64) presentó simultáneamente dos tipos de lesiones bucales asociadas a la infección por VIH/SIDA, seguidamente el 25% (16/64) exhibió una lesión y finalmente el 18.7% (9/64) mostró la presencia concomitante de tres lesiones bucales relacionadas con la infección por VIH. Las imágenes clínicas de pacientes con mas de dos lesiones simultáneamente se puden observar en las fotografías que vande la nº 13 a la nº16.

Gráfico nº 7
Prevalencia de una o más lesiones bucales en pacientes VIH/SIDA.



Fotografía nº 13
Leucoplasia Bucal e
Hiperpigmentación Melánica



Fotografía nº 14
Leucoplasia Velloso y
Sarcoma de Kaposi



Fotografía nº 15
Candidiasis Pseudomembranosa
e Hiperpigmentación Melánica



Fotografía nº 16
Queilitis Angular, Candidiasis
Eritematosa y Candidiasis
Pseudomembranosa



9.- PREVALENCIA DE LESIONES BUCALES EN INDIVIDUOS VIH/SIDA SEGÚN CLASIFICACIÓN EC-CLEARINGHOUSE SOBRE PROBLEMAS BUCALES RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR VIH (1993)

En la tabla nº 5 se observa que en el Grupo I de lesiones bucales fuertemente asociadas a infección por VIH, la lesión mas frecuente es la Candidiasis 52% (39/75), seguida por Leucoplasia Velloso con 45% (34/75); en el Grupo II de lesiones menos frecuentemente asociadas a la infección por VIH, la lesión mas usual fue la Hiperpigmentación Melánica con 28% (18/75) seguida por Papiloma con 8% (6/75). Finalmente en el Grupo III de lesiones observadas en la infección por VIH, Estomatitis Aftosa Recidivante fue la patología más común con 5,3% (4/75).

Tabla nº 5
Prevalencia de lesiones bucales en individuos VIH/SIDA
según clasificación EC-Clearinghouse sobre problemas
bucales relacionados con la infección por VIH (1993)

Pacientes VIH/SIDA (n=75)

LESIONES BUCALES		n	%
GRUPO I Fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA	Candidiasis	39	52
	Leucoplasia vellosa	34	45
	Sarcoma de Kaposi	3	4
	Linfoma	1	1,3
	Eritema Lineal	5	6,7
GRUPO II Menos frecuentemente asociadas a la infección por VIH/SIDA	Papiloma	6	8
	Hiperplasia Epitelial Multifocal	1	1,3
	Hiperpigmentación Melánica	18	24
	Herpes Labial	1	1,3
GRUPO III Observadas en la infección por VIH/SIDA	Histoplasmosis	1	1,3
	Estomatitis Aftosa Recidivante	4	5,3
	Molusco Contagioso	1	1,3

10.- RELACIÓN ENTRE PACIENTES VIH/SIDA CON O SIN LESIONES BUCALES Y LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA.

En la tabla nº 6, se observa que en el Grupo I el promedio de linfocitos CD4+ en las lesiones fuertemente asociadas es de 312, 92 cel/mm³, mientras que en el Grupo III de lesiones observadas en la infección por VIH/SIDA este promedio se ubica en 180,16 cel/mm³. En los pacientes VIH/SIDA que no presentaron lesiones bucales este promedio se situó en 224,5 cel/mm³. Calculado bajo la prueba de Kruskal-Wallis, se evidencian diferencias importantes a nivel estadístico entre los promedios de los sujetos con lesiones fuertemente asociadas y los individuos sin lesión ($P = < 0,05$).

Tabla nº 6
Relación entre pacientes VIH/SIDA con o sin lesiones
bucales y la condición inmunológica.

				CD4+	
<i>Pacientes VIH/SIDA (n=75)</i>				MEDIANA	PROMEDIO
		n	%	<i>Células /mm³</i>	
<i>Pacientes con lesiones bucales asociadas a la infección de VIH/SIDA</i>	Fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA	53/75	70,6	305,5	312,92
	Menos frecuentemente asociada a la infección por VIH/SIDA	26/75	34,6	294,5	311,45
	Observadas a la infección por VIH/SIDA	6/75	8	163	180,16
<i>Pacientes VIH/SIDA sin lesiones bucales</i>		11/75	14,6	141,5	224,5

11.- RELACIÓN ENTRE INDIVIDUOS VIH/SIDA CON Y SIN LESIONES BUCALES Y LA SUBPOBLACIÓN DE CD4+ POR RANGO.

En la tabla nº 7, se puede apreciar que en el grupo I de lesiones fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA 17 individuos tenían la subpoblación de CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ y arrojaron un promedio de 100,72 cel/mm³; en el grupo II de lesiones menos comúnmente asociadas a la infección por VIH/SIDA 27 sujetos con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200 cel/mm³ exhibieron un promedio de 88,75 cel/mm³. En 4 pacientes VIH/SIDA sin lesiones bucales con menos de 200 CD4 por mm³, el promedio de estas células fue de 115,75 cel/mm³. Aplicando el test de Kruskal-Wallis se observa una diferencia estadísticamente significativa entre la media de los CD4+ de los pacientes del grupo I con respecto a los pacientes sin lesiones bucales ($P < 0,05$).

Del conjunto de individuos que tenían los linfocitos CD4+ entre 201-500 cel/mm³, 12 sujetos presentaban lesiones fuertemente asociadas a la infección por VIH quienes mostraron un promedio de 328 cel/mm³ y una mediana de 313 cel/mm³, en 8

pacientes con lesiones observadas en la infección por VIH el promedio fue de 279,33 cel/mm³.

En el grupo de sujetos con valores de linfocitos CD4+ superiores a 500 cel/mm³, las 3 personas con lesiones menos frecuentemente asociadas a la infección por VIH ubicadas en este rango arrojaron el promedio fue de 641,62 cel/mm³, no se presentaron individuos con lesiones observadas en la infección por VIH dentro de este grupo, mientras que en 4 pacientes carentes de lesión el promedio fue de 651,00 cel/mm³.

Al comparar los promedios de los pacientes del grupo I, con CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ y los que tenían estas células por encima de 500 cel/mm³, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$).

Tabla nº 7
Relación entre individuos VIH/SIDA con y sin lesiones bucales y la subpoblación de CD4+ por rango.

		Pacientes con lesiones bucales asociadas relacionadas por la infección de VIH/SIDA			Pacientes VIH/SIDA sin lesiones bucales
Pacientes VIH/SIDA (n=75)		Fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA	Menos frecuentemente asociada a la infección por VIH/SIDA	Observadas en la infección por VIH/SIDA	
CD4					
Menos de 200 cel/mm³	n	17	27	9	4
	%	22,60	36,00	12,00	5,30
	PROMEDIO	100,72	88,75	81,00	115,75
	MEDIANA	85,50	85,50	85,00	115,50
Entre 201 - 500 cel/mm³	n	12	6	8	3
	%	16,00	8,00	10,60	4,00
	PROMEDIO	328,74	290,50	279,33	314,66
	MEDIANA	313,00	294,50	312,00	318,00
Mas de 500cel/mm³	n	3	3	0	4
	%	4,00	4,00	0,00	5,30
	PROMEDIO	604,66	641,62	0,00	662,00
	MEDIANA	601,00	615,00	0,00	651,00

12.- RELACIÓN ENTRE PACIENTES VIH/SIDA CON O SIN LESIONES BUCALES Y LA CARGA VIRAL.

Dentro del Grupo I en la tabla nº 8, se estima que el promedio de la carga viral en las lesiones fuertemente asociadas es de 169.438,40 copias/mm³, mientras que en el Grupo II de lesiones menos frecuentemente asociadas a la infección por VIH/SIDA este promedio se ubica en 88.700,86 copias/mm³. En los pacientes VIH/SIDA que no presentaron lesiones bucales este promedio se situó en 9.010,90 copias/mm³. Aplicando la prueba de Kruskal-Wallis, se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre las mediana de los sujetos con lesiones fuertemente asociadas y los individuos sin lesión ($P = < 0,05$).

Tabla nº 8
Relación entre pacientes VIH/SIDA con o sin lesiones bucales y la carga viral.

<i>Pacientes VIH/SIDA (n=75)</i>				CARGA VIRAL	
				MEDIANA	PROMEDIO
		n	%	Copias/mm ³	
<i>Pacientes con lesiones bucales asociadas a la infección de VIH/SIDA</i>	Fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA	53/75	70,60	15102,00	169438,40
	Menos frecuentemente asociadas a la infección por VIH/SIDA	26/75	34,60	1755,50	88700,16
	Observadas a la infección por VIH/SIDA	6/75	8,00	38551,00	160423,70
<i>Pacientes VIH/SIDA sin lesiones bucales</i>		11/75	14,60	141,50	9010,90

13.- RELACIÓN ENTRE INDIVIDUOS VIH/SIDA CON Y SIN LESIONES BUCALES Y LA CARGA VIRAL POR RANGO.

En la tabla nº 9, en el grupo de individuos con carga viral indetectable (<400 copias/mm³), el 22,3% (17/75) presentaron lesiones fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA; el 1,3% (1/75) se ubicó en el grupo de lesiones observadas en la infección por VIH/SIDA; y un 10,6% (8/75) de estos pacientes no presentaron lesiones bucales.

Del conjunto de individuos que tenían la carga viral baja (401-5.000 copias/mm³), 4 personas presentaron lesiones fuertemente asociadas a la infección por VIH; en el grupo de lesiones frecuentemente asociadas a la infección por VIH no se observaron sujetos afectados, y dentro del grupo de pacientes VIH/SIDA sin lesiones bucales solo se presentó un paciente.

En el grupo de sujetos con valores de carga viral media (5001-30.000 copias/mm³), se observaron 7 personas con lesiones fuertemente asociadas a la infección por VIH ubicadas en este rango, 4 personas con lesiones frecuentemente asociadas a la infección por VIH/SIDA, mientras que dentro del

grupo con lesiones observadas en la infección por VIH se presentó un solo sujeto, el mismo escenario se observó en sujetos sin lesiones bucales.

Del total de pacientes con carga viral alta (>30.000 copias/mm³), 26 sujetos presentaron lesiones fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA, se apreció un individuo dentro del grupo de pacientes sin lesiones bucales. En individuos con carga viral alta, aplicando la prueba de Kruskal-Wallis, se evidencian diferencias importantes a nivel estadístico entre la mediana de los sujetos con lesiones fuertemente asociadas y los individuos sin lesión ($P = < 0,05$).

Tabla nº 9
Relación entre individuos VIH/SIDA con y sin lesiones
bucales y la carga viral por rango.

		Pacientes con lesiones bucales asociadas a la infección de VIH/SIDA				Pacientes VIH/SIDA sin lesiones bucales
Pacientes VIH/SIDA (n=75)		Fuertemente asociadas a la infección por VIH/SIDA	Menos frecuentemente asociada a la infección por VIH/SIDA	Observadas a la infección por VIH/SIDA		
CARGA VIRAL						
Indetectable	n	17	9	1	8	
	%	22,6	12	1,3	10,6	
	MEDIANA	<400	<400	<400	<400	
	PROMEDIO	<400	<400	<400	<400	
Baja	n	4	3	0	1	
	%	5,3	4	0	1,3	
	MEDIANA	1755,5	1511	0	3114	
	PROMEDIO	2163,75	1623,33	0	3114	
Media	n	7	3	1	1	
	%	9,3	4	1,3	1,3	
	MEDIANA	13933	19933	15102	6206	
	PROMEDIO	13610,14	20520	15102	6206	
Alta	n	10	5	2	1	
	%	13,3	6,6	2,6	1,3	
	MEDIANA	370000	266721.25	246806.75	86600	
	PROMEDIO	334876,20	244787,45	246806,75	86600	

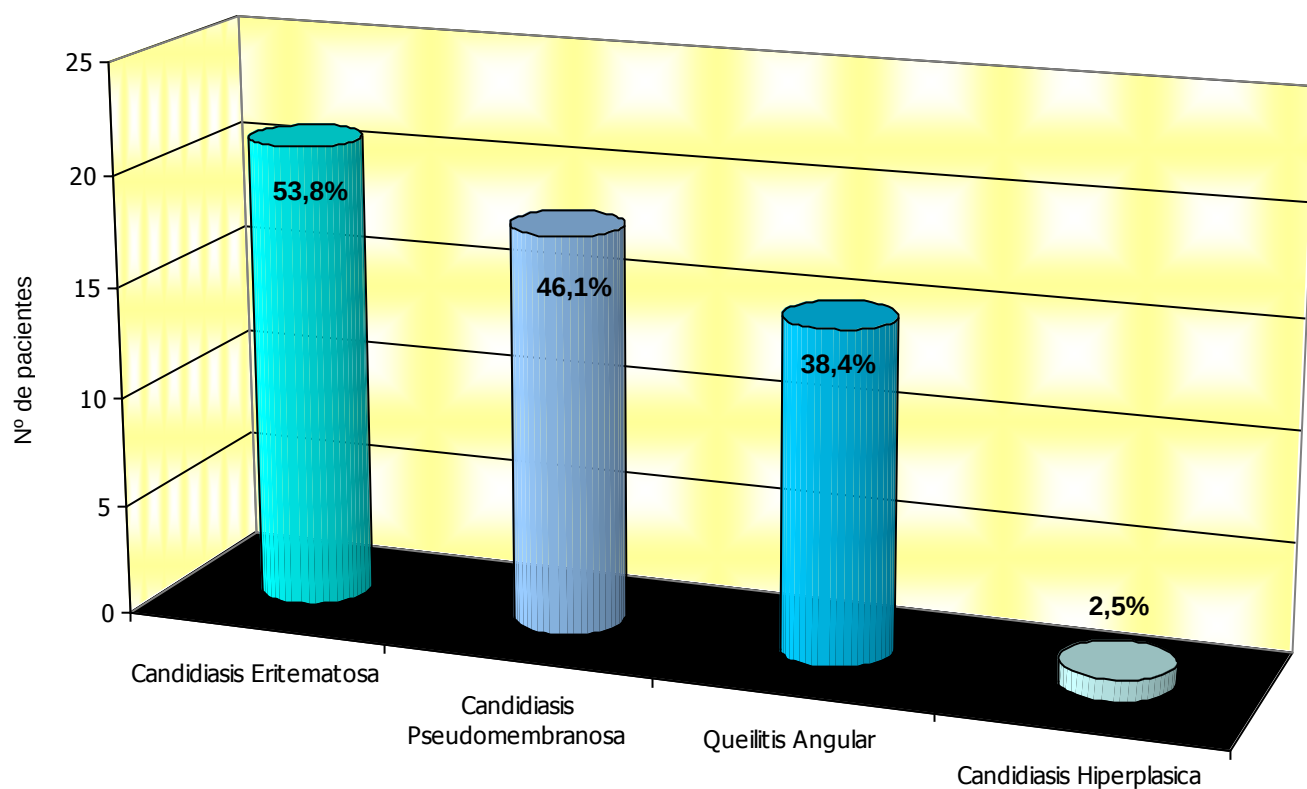
14.- PREVALENCIA DE TIPOS DE CANDIASIS BUCAL EN PACIENTES VIH/SIDA

En el gráfico nº 8, se evidencia que el tipo de Candidiasis bucal mas prevalente es la Candidiasis Eritematosa con 53.8% (21/39), la forma mas prevalente de esta lesión fue la Estomatitis Subprotésica asociada a *Candida sp.* con 47,61% (10/21) casos seguida por la forma atrófica con 7 de 21 (33,3%) individuos afectados, y Glositis Media Romboidea 6 de 21 (28,5%). Candidiasis Pseudomembranosa representó un 46.1% (18/39) de la muestra, Queilitis angular un 38,4% (15/64) y Candidiasis Hiperplásica 2,5% (1/39).

Se observó que dentro del grupo de pacientes afectados por Candidiasis Bucal el 15,38 % (6/39) presentó Candidiasis Pseudomembranosa y Queilitis Angular simultáneamente, seguido por Candidiasis Eritematosa con Queilitis Angular en un 12,82% (5/39), Candidiasis Pseudomembranosa con Candidiasis Eritematosa en un 10,25% (4/39) y Candidiasis Pseudomembranosa mas Candidiasis Eritematosa y Queilitis Angular en un 5,1% (2/39). Todas las lesiones clínicas de Candidiasis bucal fueron confirmadas por diagnóstico micológico con el 100% de positividad en los cultivos.

Algunas imágenes clínicas de las lesiones bucales observadas en este estudio, pueden apreciarse en las fotografías que van desde la nº 17 a la nº 20.

Gráfico nº 8
Prevalencia de tipos de Candidiasis Bucal en pacientes VIH/SIDA



Fotografía nº 17
Candidiasis Pseudomembranosa



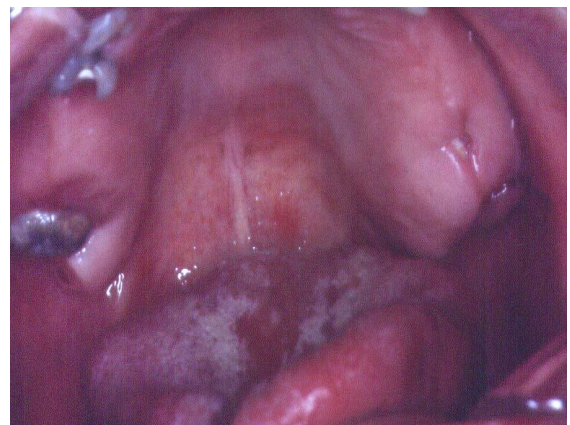
Fotografía nº 18
Candidiasis Hiperplásica



Fotografía nº 19
Queilitis Angular



Fotografía nº 20
Candidiasis Atrófica y Glositis
Media Romboidea



15.- RELACIÓN ENTRE LOS TIPOS DE CANDIDIASIS BUCAL LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA Y LA CARGA VIRAL EN INDIVIDUOS VIH/SIDA.

En la tabla nº 10, se puede apreciar que en el 72,2% (13/18) de los sujetos VIH/SIDA con Candidiasis Pseudomembranosa los valores de carga viral se situaron en rangos altos; en el grupo de sujetos con Candidiasis Eritematosa no se observó diferencia alguna entre las personas con carga viral indetectable y el grupo de carga viral alta pues ambos arrojaron cifras de 42,9% (9/21). En las personas con Queilitis Angular el porcentaje de sujetos con carga viral alta se ubicó en 53,3% (8/15), en comparación con los individuos que presentaron niveles de carga viral indetectable que representaron el 33,3% (5/15); un solo sujeto con Candidiasis Hiperplásica presentó carga viral alta.

Con respecto a la condición inmunológica el 55,5% (10/18) de los individuos con Candidiasis Pseudomembranosa tenían los linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm^3 , secundada por un 46,6% (7/15) de personas con Queilitis angular con la misma condición inmunológica. En el grupo pacientes con linfocitos CD4+ dentro del rango comprendido de $200\text{-}500 \text{ cel/mm}^3$,

solamente se presentó un paciente con Candidiasis Hiperplásica, las personas que tuvieron evidencia clínica de Candidiasis Eritematosa se encuentran afectadas en un 66,7% (14/21) seguidamente Queilitis Angular con 46,6% (7/15), Candidiasis Pseudomembranosa presentó 44,4% (8/18) de los casos.

Tabla nº 10
Relación entre los tipos de Candidiasis Bucal, la condición inmunológica y la carga viral en pacientes VIH/SIDA.

<i>Pacientes VIH/SIDA</i>		CANDIDIASIS BUCAL			
		Pseudomem- branosa (n=18)	Eritematosa (n=21)	Queilitis Angular (n=15)	Hiperplásica (n=1)
CARGA VIRAL	Indetectable	16,6% (3/18)	42,9% (9/21)	33,3% (5/15)	0
	Baja	5,5% (1/18)	4,8% (1/21)	0	0
	Media	5,5% (1/18)	9,5% (2/21)	13,3% (2/15)	0
	Alta	72,2% (13/18)	42,9% (9/21)	53,3% (8/15)	100% (1)
Linfocitos CD4+	Menos de 200	55,5% (10/18)	33,9% (7/21)	46,6% (7/15)	0
	200 - 500	44,4% (8/18)	66,7%(14/21)	46,6% (7/15)	100% (1)
	Mas de 501	0	0	6,6% (1/15)	0

16.- PRESENCIA DE LEUCOPLASIA VELLOSA Y DE ESTA LESIÓN CON CANDIDIASIS BUCAL CONCOMITANTEMENTE EN RELACIÓN CON LA CARGA VIRAL Y LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA EN INDIVIDUOS VIH/SIDA.

En cuanto a la condición inmunológica, el 47% (16/34) de los pacientes presentados tenían los linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³, en 41,17% (14/34) los niveles de CD4+ se ubicaron en el rango comprendido de 200-500 cel/mm³, mientras que el 11,76% (4/34) mantenían niveles de CD4+ superiores a la 500 cel/mm³.

En la tabla nº 11, también se puede apreciar que el 64,7% (22/34) de los individuos VIH/SIDA presentaron valores de carga viral alta, en comparación con que el 20,58% (7/34) tenían carga viral indetectable ($P < 0,001$)

Los individuos que evidenciaron presencia concomitante de Candidiasis Bucal y Leucoplasia Velloso arrojaron niveles de carga viral alta en un 63,63% (14/22) de los casos, en comparación con el 22,72% (5/22) de los individuos afectados que refirieron valores indetectables de este parámetro siendo esta una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,001$). Ningún paciente presentó niveles bajos de carga viral.

Refiriéndose a la condición del sistema inmune, el 45,45% (10/22) tenían los linfocitos CD4+ entre 200-500 cel/mm³, el 36,36% (8/22) presentaron un contejo de estas células inferior a 200 cel/mm³ y solo un 18,18% (4/22) evidenciaron valores superiores a la 500 cel/mm³.

Tabla n° 11

Presencia de Leucoplasia Velloso y de esta lesión con Candidiasis Bucal concomitantemente en relación con la carga viral y la condición inmunológica en individuos VIH/SIDA.

		Leucoplasia Velloso (n=34)	Candidiasis + Leucoplasia Velloso (n=22)
CARGA VIRAL	Indetectable	20,58% (7/34)	22,72% (5/22)
	Baja	8,82% (3/34)	0
	Media	5,88% (2/34)	13,63% (3/22)
	Alta	64,7% (22/34)	63,63% (14/22)
CD4	Menos de 200	47% (16/34)	36,36% (8/22)
	200 - 500	41,17% (14/34)	45,45% (10/22)
	Mas de 501	11,76% (4/34)	18,18% (4/22)

17.- RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA HIPERPIGMENTACIÓN MELÁNICA CON LA CARGA VIRAL Y LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA EN PACIENTES VIH/SIDA.

En la tabal nº 12, los individuos con Hiperpigmentación Melánica muestran un conteo de CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ lo que corresponde a un 33,33% (6/18) de los casos, observándose cifras idénticas en los otros rangos, estos datos no arrojan diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a la carga viral, en individuos con niveles superiores a 30.000 copias/mm³, se observa un valor de 55,55% (10/18), cifra que contrasta con el 33,3% (6/18) observado en sujetos con menos de 400 copias/mm³.

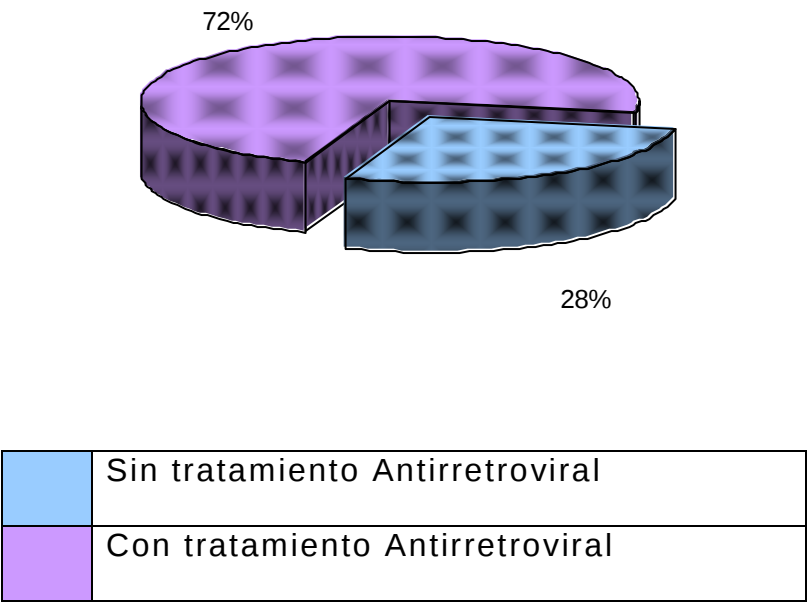
Tabla nº 12
Relación entre la presencia Hiperpigmentación Melánica con
la carga viral y la condición inmunológica en pacientes
VIH/SIDA.

<i>Pacientes VIH/SIDA</i> <i>(n=18)</i>		
		Hiperpigmentación Melánica
CARGA VIRAL	Indetectable	33,33% (6/18)
	Baja	11,11% (2/18)
	Media	0
	Alta	55,55% (10/18)
CD4	Menos de 200	33,33% (6/18)
	200 - 500	33,33% (6/18)
	Mas de 501	33,33% (6/18)

18.- RELACIÓN ENTRE HIPERPIGMENTACIÓN MELÁNICA Y EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

En le gráfico nº 9, se puede observar que el 72% (13/18) de los pacientes con Hiperpigmentación Melánica estaban bajo terapia antirretroviral, en comparación con el 27% (5/18) de los sujetos afectados por esta entidad carentes de este tipo de tratamiento. Estos individuos se encontraban bajo terapia antirretroviral de alta actividad (HAART).

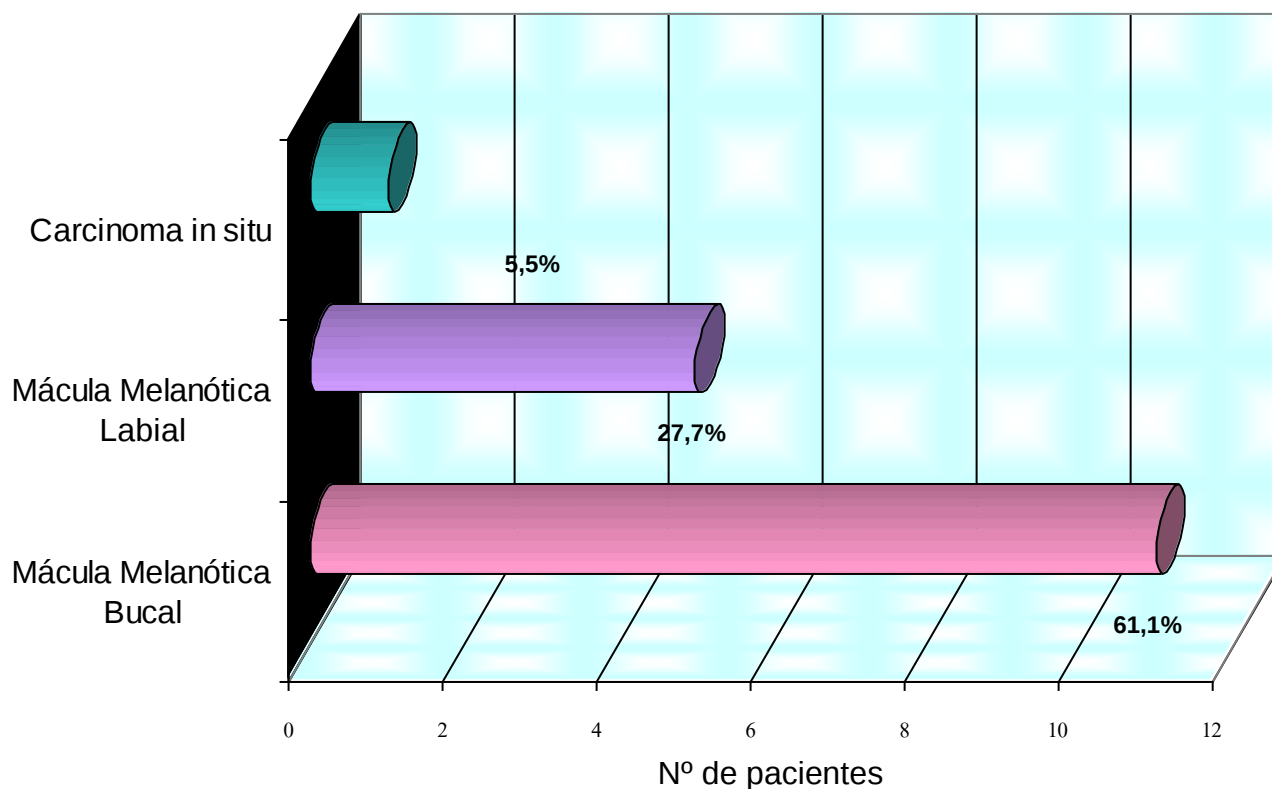
Gráfico nº 9
Relación entre Hiperpigmentación Melánica y el tratamiento antirretroviral



19.- RELACIÓN ENTRE HIPERPIGMENTACIÓN MELÁNICA Y EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO EN PACIENTES VIH/SIDA.

En el gráfico n° 10, del total de pacientes diagnosticados clínicamente con Hiperpigmentación Melánica, el 61,1% (11/18) fue diagnosticado histopatológicamente como mácula melanótica bucal, el 27,7% (5/18) como Mácula Melanótica Bucal y un 5,5% (1/18) de estos sujetos presentó displasia severa diagnosticada como Carcinoma in situ.

Gráfico n° 10
Relación entre la Hiperpigmentación Melánica y el diagnóstico histopatológico en pacientes VIH/SIDA.



20.- RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ESTOMATIS AFTOSA RECIDIVANTE CON LA CARGA VIRAL Y LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA EN PACIENTES VIH/SIDA.

En la tabal nº 13, del grupo de 4 personas con Estomatitis Aftosa Recidivante, 3 de estos individuos presentaron Estomatitis Aftosa Menor (3/4), 2 sujetos presentaron niveles de carga viral indetectable con conteaje de linfocitos CD4+ entre 200-500 cel/mm³, y en uno de ellos los valores de carga viral fueron altos con conteaje de CD4+ inferior a 200 cel/mm³. Una condición similar se observó con el individuo que presentó Estomatitis Aftosa Mayor.

Tabla nº13
. Relación entre la presencia de Estomatitis Aftosa Recidivante con la carga viral y la condición inmunológica en pacientes VIH/SIDA.

Pacientes VIH/SIDA (n=4)		Estomatitis Aftosa Recidivante	
		Estomatitis Aftosa Menor	Estomatitis Aftosa Mayor
CARGA VIRAL	Indetectable	2	0
	Baja	0	0
	Media	0	0
	Alta	1	1
CD4	Menos de 200	1	1
	200 - 500	2	0
	Mas de 501	0	0

21.- RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE SARCOMA DE KAPOSÍ CON LA CARGA VIRAL Y LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA EN PACIENTES VIH/SIDA.

En la tabla nº 14, se puede observar que en 3 pacientes con Sarcoma de Kaposi, 2 presentaron niveles altos (>30.000 copias/mm³) de carga viral y valores de CD4+ inferiores a 200 cel/mm³. En un paciente que exhibió esta lesión, la carga viral estaba indetectable (<400 copias/mm³) y la subpoblación de linfocitos CD4+ era superior a 500 cel/mm³.

Tabla nº 14
Relación entre la presencia de sarcoma de Kaposi con la carga viral y la condición inmunológica en pacientes VIH/SIDA.

Pacientes VIH/SIDA (n=3)		
CARGA VIRAL	Sarcoma de Kaposi	
	Indetectable	1
	Baja	0
	Media	0
	Alta	2
CD4	Menos de 200	2
	200 - 500	0
	Mas de 501	1

22.- PREVALENCIA DE LEUCOPLASIA BUCAL Y SU ASOCIACIÓN CON HÁBITOS PSICOBIOLOGICOS EN PACIENTES VIH/SIDA

Con respecto a la prevalencia de Leucoplasia Bucal el 29% (22/75) de los sujetos con infección por VIH/SIDA exhibían esta lesión.

En la tabla nº 15, se puede apreciar que el 40,90% (9/22) de los pacientes con Leucoplasia Bucal presentaban Queilofagia, mientras que el 36,36% (8/22) refirió hábitos tabáquicos, de los cuales 4 mostraban hábitos tabáquicos acentuados (>20 cigarrillos/día); finalmente el 31,81% (7/22) mostraron hábitos alcohólicos.

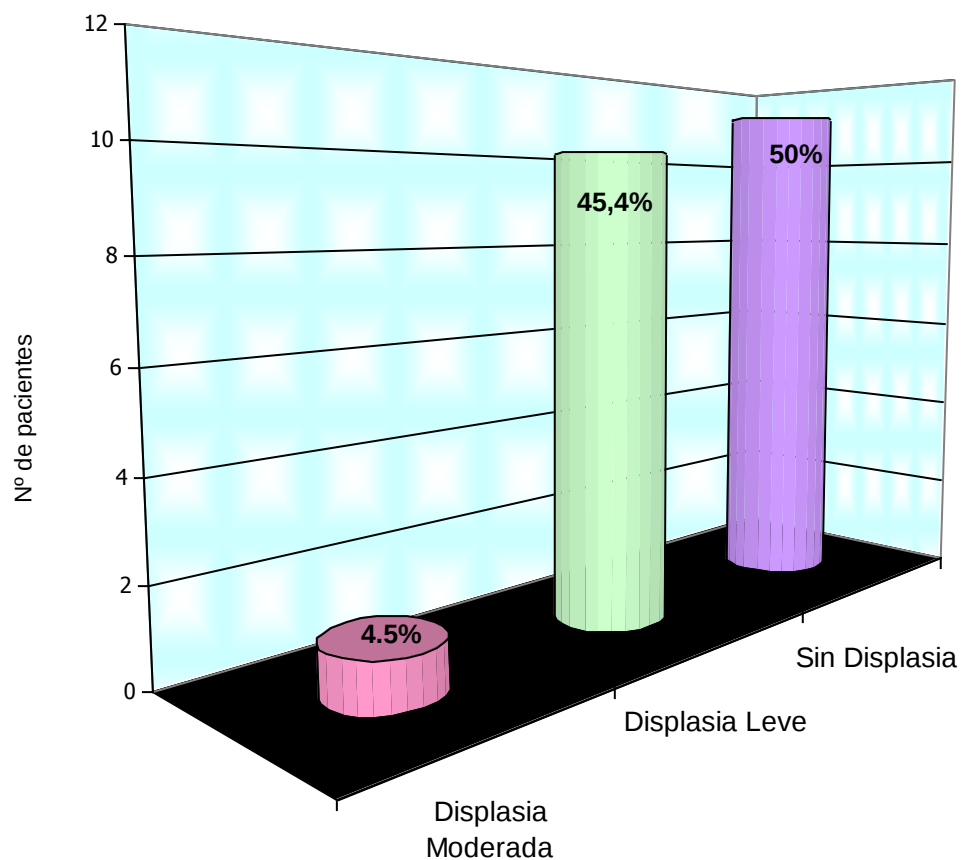
Tabla nº 15
Prevalencia de Leucoplasia Bucal y su asociación con hábitos psicobiológicos en pacientes VIH/SIDA

<i>Pacientes VIH/SIDA (n=22)</i>		Leucoplasia Bucal	
HÁBITOS		n	%
Alcohólicos 31,81% (7)	1- 5	1/22	4,54
	6 o mas	6/22	27,27
Tabáquicos 36,36% (8)	20 o mas	4/22	18,18
	10 - 19	3/22	4,00
	1 - 19	1/22	13,63
Queilofagia		9/22	40,90

23.- RELACIÓN ENTRE LEUCOPLASIA BUCAL Y DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO EN PACIENTES VIH/SIDA

El gráfico nº 11, muestra que el 50% (11/22) de los individuos VIH/SIDA presentaban displasia, dentro de los cuales el 45,4% (10/22) mostró displasia leve y el 4,5% (1/22) displasia moderada.

Gráfico nº 11
Relación entre Leucoplasia Bucal y diagnóstico histopatológico en pacientes VIH/SIDA



24.- RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LEUCOPLASIA BUCAL LA CARGA VIRAL Y LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA EN INDIVIDUOS VIH/SIDA.

En la tabla nº 16, se puede apreciar que 54,54% (12/22) de los individuos con VIH/SIDA y Leucoplasia Bucal, reportaron valores de carga viral altos, en comparación con el 27,27% (6/22) que presentaron valores de carga viral indetectables.

La condición inmunológica en el 54,54% (12/22) exhibió un conteo de CD4+ ubicados en el rango de 200-500 cel/mm³, en contraste con el 22,72% (5/22) de individuos que exhibieron valores por debajo de 200 cel/mm³ y otro 22,72% (5/22) obtuvo valores superiores a 500 cel/mm³.

Tabla nº 16
Relación entre la presencia de Leucoplasia Bucal la carga viral y la condición inmunológica en individuos VIH/SIDA

<i>Pacientes n=22</i>		
CD4	Leucoplasia Bucal	
	Menos de 200	22,7% (5/22)
	201 - 500	54,5% (12/22)
	Mas de 500	22,7% (5/22)
CARGA VIRAL	Indetectable	27,2% (6/22)
	Baja	9,0% (2/22)
	Media	9,0% (2/22)
	Alta	54,5% (12/22)

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL LAS LESIONES BUCALES LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA Y LA CARGA VIRAL EN PACIENTES VIH/SIDA

1.- RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y EL TIEMPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES VIH/SIDA

En la tabla nº 17, se aprecia que 47 de 75 (63%) individuos VIH/SIDA estaban bajo tratamiento antirretroviral, mientras que el 28 de 75 (37%) carecían del mismo. Se puede observar que el 82,97% (39/47) de los pacientes tratados están bajo Terapia Antirretroviral de Alta Efectividad (HAART), de los cuales 19 sujetos tienen entre 7-12 meses bajo la acción de estos medicamentos. El 17,03% (9/47) de estos individuos están bajo Biterapia, y de los cuales 3 personas tenían entre 4-6 meses de tratamiento y otras 3 tenían 7-12 meses bajo esta terapéutica.

Tabla nº 17
Relación entre el tipo de terapia antirretroviral y el tiempo de tratamiento en pacientes VIH/SIDA

<i>Pacientes con tratamiento (n=47)</i>	Biterapia	HAART
n	8/47	39/47
%	17,03	82,97
<i>Tiempo (meses)</i>		
0-3	1	5
4-6	3	7
7-12	3	19
mas de 12	1	9

2.- RELACIÓN ENTRE LA CONDICIÓN INMUNOLÓGICA Y LA CARGA VIRAL EN PACIENTES CON Y SIN LESIONES BUCALES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA BAJO TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y EN AUSENCIA DE LA MISMA

En la tabla nº 18, en el grupo de pacientes bajo terapia antirretroviral y con lesiones bucales 51,1% (22/43) individuos tenían la carga viral indetectable, en comparación con los pacientes no tratados en los cuales solo 9,5% (2/21) exhibían este mismo valor de carga viral. Un grupo de 66,6% (14/21) sujetos no tratados tenían niveles de carga viral alta. La condición inmunológica en el grupo de pacientes tratados reveló que un 44,1% (19/43) de estos sujetos tenían conteaje de CD4+ por encima de las 500 cel/mm³, mientras que un 57,1% (12/21) de los individuos sin terapia antirretroviral tenían el conteaje de CD4+ por debajo de 200 células, esto pone en evidencia el compromiso del sistema inmunológico. Con respecto al tiempo en tratamiento antirretroviral, el grupo de pacientes con lesiones bucales tenían entre 7 y 12 meses bajo esta terapéutica.

En el grupo de pacientes tratados y sin lesiones bucales asociadas a la infección por VIH/SIDA el 87,5% (7/8) de los individuos involucrados en este estudio, tenían niveles de carga viral indetectables, en el 50% (4/8) de estas personas los linfocitos CD4+ se ubicaron por debajo de 200 cel/mm³, 6 de estos sujetos tenían

entre 4-6 meses bajo terapia antirretroviral. En el grupo de pacientes sin tratamiento antirretroviral y sin lesiones bucales no se evidenció diferencia alguna entre los valores de carga viral. La condición inmunológica evidenció que en el 66,6% (2/3) de los sujetos los linfocitos CD4+ estaban en niveles superiores a las 500 cel/mm³ y en una persona estas células se ubicaron en un rango comprendido entre 200-500 cel/mm³.

Tabla n° 18
Relación entre la condición inmunológica y la carga viral en pacientes con y sin lesiones bucales asociadas a la infección por VIH/SIDA bajo terapia antirretroviral y en ausencia de la misma

<i>Pacientes VIH/SIDA (n=75)</i>		Pacientes con lesiones bucales		Pacientes sin Lesiones bucales	
		Con tratamiento n = 43	Sin tratamiento N = 21	Con tratamiento n = 8	Sin tratamiento n = 3
CARGA VIRAL	Indetectable	51,1% (22/43)	9,5% (2/21)	87,5% (7/8)	33,3% (1/3)
	Baja	0	19% (4/21)	0	33,3% (1/3)
	Media	9,3% (4/43)	23,8% (5/21)	12,5% (1/8)	0
	Alta	30,2% (13/43)	66,6 % (14/21)	0	33,3% (1/3)

CD4	Menos de 200	23,2% (10/43)	57,1% (12/21)	50% (4/8)	0
	200 - 500	23,2% (10/43)	42,8% (9/21)	25% (2/8)	33,3% (1/3)
	Mas de 501	44,1% (19/43)	19% (4/21)	25% (2/8)	66,6% (2/3)

Tiempo en tratamiento	0-3	7
	4-6	6
	7-12	19
	Mas de 12	7

0
6
2
0

VII.- DISCUSIÓN

Mientras la humanidad se adentra en la tercera década de la epidemia de SIDA, la evidencia de su impacto es irrefutable; esta enfermedad infecciosa se cobró más de tres millones de vidas en el 2002, y se estima que cinco millones de personas contrajeron el VIH a lo largo del año, lo que eleva a 42 millones el número de personas que viven con el virus en todo el mundo (UNAIDS, 2002).

La infección por VIH se caracteriza por provocar una depresión severa del sistema inmunológico, pues los linfocitos TCD4+, grupo celular de vital importancia en la inmunidad celular y humoral, constituyen el blanco principal del mencionado virus, las células CD4+ son las responsables de inducir la respuesta inmunológica de las células efectoras, la pérdida progresiva de este grupo celular deriva en una disminución de la respuesta inmune del hospedero, facilitando así, la aparición de diversas enfermedades oportunistas, bacterianas, virales y micóticas, además de procesos neoplásicos, causando un efecto devastador en el individuo afectado después de un largo período “latente”, en el cual el virus esta constantemente replicándose e infectando nuevas células, trayendo como

consecuencia un daño irreversible sobre esta importantísima subpoblación celular del sistema inmune.

En el proceso fisiopatológico que va desde la infección por el VIH hasta la aparición de manifestaciones clínicas de SIDA, nos encontramos con un equilibrio dinámico entre el virus causante de la enfermedad y las defensas del organismo que durará años, incluso sin tratamiento (Organización VIH/SIDA, 2002). Estudios de biopsias en ganglios linfáticos han demostrado que existe replicación viral activa en todos los estadios de la enfermedad. Al estudiar la cinética de la replicación del VIH, se ha estimado que diez billones de partículas virales son producidas y eliminadas diariamente independientemente del estadio de la enfermedad del individuo afectado.

La vida media del VIH libre en plasma es de aproximadamente 6 horas. Las células CD4+ que son infectadas tienen una vida media aproximada de 2 días. Se calcula que 140 generaciones de partículas virales se producen en el período de un año; esta replicación es acompañada por una rápida producción de linfocitos CD4+; sin embargo la tasa de producción tiene un límite y finalmente no puede superar la tasa de destrucción, por lo cuál la deficiencia inmunológica progresa; La disminución de CD4+ se considera que es un resultado

relativamente tardío de un aumento de replicación del VIH (Laboratorio Clínico ROE, 2002).

El conteo de las cifras absolutas de linfocitos CD4+, es en la actualidad uno de los marcadores biológicos de referencia en el control de la infección VIH/SIDA, pues sirve como marcador inmunológico para establecer profilaxis de las infecciones oportunistas, y junto con la carga viral resulta imprescindible para indicar y monitorear los tratamientos antirretrovirales (Cervantes, 2002).

La capacidad de cuantificar las copias de ARN del VIH en sangre es una tecnología nueva y poderosa que está revolucionando el manejo individualizado de las personas infectadas, por ello la carga viral es un examen muy importante en el tratamiento de la infección por el VIH, pues los estudios han revelado que el nivel de ARN viral en la sangre es un factor predictivo del avance de la enfermedad. Es decir, las personas con altos niveles de ARN del VIH en su sangre tiene mayor probabilidad de avanzar rápidamente al SIDA que las personas con bajos niveles del virus (Interactive Communications NC, 1999).

Desde la descripción inicial de SIDA, las lesiones bucales han ocupado un lugar preponderante, pues constituyen un indicador de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad; se ha reportado que el 90% de los individuos con infección por VIH/SIDA presentan manifestaciones bucales, de las cuales Candidiasis es la más prevalente (Erridge, 1996 Flaitz, 1997); asimismo el deterioro de la calidad de vida que pueden ocasionar algunas lesiones bucales como Estomatitis Aftosa Recurrente y Sarcoma de Kaposi en etapa avanzada, que a la postre resultan en la alteración de funciones importantes como lo son la deglución y masticación (Muzika, 1994; Ficarra, 1997).

El advenimiento de la Terapia Antirretroviral (TAR), cuyo inicio se remonta a los años 90 con drogas inhibidoras de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos, ha derivado en una disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad en los sujetos infectados por VIH (Palella 1998, Sepkowitz, 1998). Recientemente la incorporación de inhibidores de proteasas de VIH-1, en combinación con inhibidores de la transcriptasa reversa para el tratamiento de la infección por VIH/SIDA ha resultado en un Tratamiento Antirretroviral de Alta Actividad (HAART) y ha provisto de una efectiva disminución del ARN viral por debajo del límite inferior de sensibilidad donde no es posible cuantificar la cantidad de virus presente en la muestra, lo que trae

como consecuencia una elevación gradual del conteo de células CD4+, resultando en una mejoría de la funcionalidad del sistema inmune (Powderly y col, 1998) y por ende en la disminución de la incidencia de infecciones oportunistas, tales como: Neumonía por *Pneumocystis carinii*, infección diseminada por *Mycobacterium avium complex*, Candidiasis bucal (Currier, 1998).

Esta investigación estudió la relación entre las lesiones bucales observadas en los individuos VIH/SIDA, y los parámetros moleculares y serológicos de carga viral y subpoblación de linfocitos CD4+.

La distribución de la población estudiada por género, arrojó que el 81% de los individuos VIH/SIDA correspondían al masculino, mientras que el 18,7% correspondían al femenino, con una relación H/M de 4:1; el grupo etáreo mas afectado es el ubicado en la cuarta década de vida (30-39 años) con 50,7%, observándose una mayor prevalencia en el género masculino 44%, la notoria prevalencia de la infección por VIH en hombres, se debe a altos índices de transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres, los datos obtenidos en este estudio coinciden con estudios realizados por Anwar y col (2001) en una cohorte de 284 pacientes, en el cual 81% (229) individuos eran hombres y 55 (19%) eran mujeres; y difieren de los resultados de Khongkuntian y col (2001) quienes en su muestra de 87 sujetos

el 85,1% pertenecían al género femenino, mientras que solo el 14,9% eran del masculino. Cabe destacar, que el grupo de mujeres afectadas incluidas en este estudio aseguraron ser heterosexuales, amas de casa y con historia de monogamia, lo cual posiblemente se deba al número de HSHM y a la práctica de relaciones extramatrimoniales por parte de los hombres, esto coincide con los reportes ONUSIDA (1998) para Venezuela, donde evidencian un incremento del número de mujeres infectadas, siendo la mayoría amas de casa.

El rango de edad de los individuos evaluados estaba comprendido entre los 20 y 55 años de edad, con un promedio de 35 años, resultados que concuerdan con la investigación llevada a cabo por Ceballos y col (2000), quienes al examinar 154 pacientes la edad promedio se ubicó en 36 años, con un rango de edad comprendido entre 23 y 66 años, siendo predominante el género masculino (71,4%). Estos datos sugieren que los sujetos afectados están en plena edad productiva, y aunque Venezuela en comparación con otros países reporta bajos índices de prevalencia, esto supone un problema dentro de la población laboralmente activa por disminución de fuerza de trabajo.

El grupo étnico mas afectado por la infección por VIH/SIDA fue el blanco con 54.6%, estos datos son estadísticamente significativos al compararlos con la étnia negra, que en orden de incidencia es la segunda mas afectada 29,3%, seguida por individuos de raza mixta 12% e indios 1,3%. Los resultados obtenidos por Glick y col (1994) en USA son similares a los de este estudio, pues la mayor prevalencia de la infección por VIH en grupos étnicos fue en personas de raza blanca con 59%, luego la raza negra con 33,7%, 7% hispánicos y 0,2% orientales; no obstante Arendorf y col (1998) en Sudáfrica, difieren de estos resultados, pues refieren 48,3% en individuos de raza negra, 37,2% en raza mixta y 14,5% en blancos. Una investigación llevada a cabo en Tanzania por Matte y col (2000), refiere a la raza negra como único grupo étnico, al igual que el estudio de Raganathan y col (2000) en India quienes solo refieren a individuos de raza india en su estudio. Recientemente Torian y col (2002) reportaron en un estudio realizado en USA el grupo étnico con mayor prevalencia fue el negro con 41 %, 31% a blancos, 20% a hispánicos y 9% pertenecieron a otros grupos étnicos o de raza mixta. La prevalencia por grupo étnico de la infección por VIH/SIDA depende del punto geográfico donde se realice el trabajo de investigación.

El contagio por vía sexual fue el mas frecuente con 88%, siendo el grupo mas afectado corresponde a los HSH con 44%, seguido por individuos heterosexuales 40%, y luego los HSHM con un 16%. La vía parenteral alcanzó una prevalencia de 2,7%, y fue a causa de transfusión sanguínea; Schmidt-Westhausen y col (2000) en una cohorte de 103 pacientes refieren que el 65% fueron HSH, 21% Usuarios de Drogas Intravenosas (UDI), 10,7% heterosexuales, 0,9% por transfusión sanguínea y otro 0,9% desconocido; Ceballos y col (2000) refieren que 44% de los casos involucrados en su investigación resultaron UDI, 34% heterosexuales, 18% HSM, 0,6% se infectaron por transfusión sanguínea y 1,2% desconocido; en Tailandia un estudio realizado por Khongkuntian y col (2001) arroja que un 96,6% de estos sujetos tenían historia de transmisión heterosexual mientras que en el 3,4% el riesgo era indeterminado. Aunque los resultados de esta investigación coinciden con algunos estudios (Laskaris y col, 1992; Ramirez-Amador, 1998; Tsang y Samaranayake, 1999; Schmidt-Westhausen y col, 2000, Patton, 2000) en que el grupo de riesgo mas prevalente es el de HSH, es notable la ausencia de casos que refieran a UDI, esto podría deberse a el libre expendio de jeringas en los establecimientos comerciales destinados para tal fin, esta situación diverge de la que se plantea en otros países donde es necesario un récipe médico para poder adquirir las inyectoras o agujas.

Con respecto a las manifestaciones bucales de la infección por VIH/SIDA, las mismas pudieron observarse en el 85 % de los sujetos incluidos en este estudio, cifra estadísticamente significativa al compararla con el 15% de individuos que no mostraron alguna patología en la cavidad bucal, estos estudios concuerdan con los de Nittayananta y Chungpanich (1997) quienes evaluaron 103 pacientes y refieren que el 82% de las personas incluidas en su estudio presentaban lesiones bucales; en México (Ramírez-Amador, 1998) observaro que el 71% de los individuos evaluados, presentaron por lo menos una lesión; en India otros investigadores reportan el 64% de lesiones bucales asociadas a infección por VIH (Anil y Challacombe, 1997; Ranganathan y col, 2000); Arendorf y col (1998) quienes reportan 60,4%; en USA los hallazgos de Patton, (1998) revelan un 56%; Campisi y col (2001) reseña una prevalencia de 47% en una muestra de 136 individuos.

En cuanto a la prevalencia de lesiones, la mas frecuente fue la Candidiasis Bucal (CB) 52%, seguida por Leucoplasia Velloso (LV) con 45%; Leucoplasia Bucal (LB) 29% e Hiperpigmentación Melánica (HM) con 24%, apreciándose una diferencia estadísticamente significativa cuando se compara la presencia de las dos primeras entidades y las dos siguientes ($P < 0.001$). La lesiones vistas con menor índice de prevalencia fueron: Papiloma, Eritema Gingival

Lineal, Estomatitis Aftosa Recidivante, Sarcoma de Kaposi, Linfoma, Hiperplasia Epitelial Multifocal, Herpes Labial; Histoplasmosis y Molusco Contagioso.

Desde hace varios años, numerosos estudios coinciden en que CB es la lesión mas frecuente en individuos VIH/SIDA (Campisi y col , 2001; Butt y col, 2001; Ramirez-Amador y col, 2003) seguida LV , y es así como Schulten y col (1989) reportan Candidiasis en 52% de los pacientes y 16% de LV; Nittayananta y Chungpanich (1997) observaron que el 66% de los pacientes presentaban CB, 53% LV, 11% Úlceras Atípicas, las lesiones menos prevalentes fueron: Enfermedad Periodontal, infección por Herpes Virus, Linfoma No-Hodgkin, Histoplasmosis como las lesiones bucales mas prevalentes; Arendorf y col (1998) reportaron CB 37,8%, Leucoplasia Velloso 19,7%, nuestros resultados concuerdan con los dos primeros autores sin embargo difieren de los publicados por Arendorf y col. Sin embargo Musyka y col (2001) en un estudio realizado en mujeres de Malawi, reportan como entidad mas frecuente a la LV, estos autores refieren la presencia de Queratosis bucales como la segunda lesión mas prevalente con 8,2%; esto podría deberse a que este estudio fue realizado exclusivamente en sujetos pertenecientes al género femenino.

El estudio más reciente realizado en México por Ramírez-Amador y col (2003), en una cohorte de 1000 pacientes, reafirma que CB con el 31,6% fue la lesión más prevalente seguida por LV con 22,6%.

Candida albicans es un hongo que vive saprófito en la cavidad bucal, esto podría estar relacionado con la alta prevalencia de CB en individuos VIH/SIDA, pues al alterarse el ecosistema bucal por: disminución de la función del sistema inmune y hábitos tabáquicos, entre otros; este microorganismo aprovecha la situación para proliferar y hacer daño. La alta prevalencia de LV en estos sujetos, podría asociarse a la alta susceptibilidad que tienen estos pacientes de infectarse con Virus Epstein Barr.

Ranganathan y col (2000) realizaron un estudio en la India con 300 pacientes, y dentro de sus hallazgos reportaron un caso de Leucoplasia Bucal en contraste con el 29% obtenido en este estudio, no obstante esta lesión no ha sido asociada a la infección por VIH/SIDA en la clasificación vigente sobre problemas bucales en adultos con infección por VIH/SIDA (CE-Clearinghouse, 1993), en este sentido Patton y col (2002) sugieren la necesidad de incluir la data arrojada por investigaciones realizadas en varios países, con el fin de modificar la clasificación vigente y conformar un grupo de

trabajo que actualice los criterios de diagnóstico en lesiones bucales vistas en adultos VIH/SIDA.

Varios autores han reportado, la presencia de Hiperpigmentación Melánica en pacientes VIH/SIDA en 7,2 % de los casos (Ramírez, 1990); 6,4% (Ficarra y col, 1990) y mas recientemente 6,7% referidos por Margiotta y col, (1999); estos datos indican una prevalencia de esta lesión significativamente inferior a la expuesta en este estudio que asciende a 24%.

Un estudio realizado en China en 32 pacientes (Tsang y Samaranayake, 1999), reporta como lesiones mas prevalentes Estomatitis Aftosa Menor con el 27.4%, seguida por Xerostomía con un 17.8%, Úlceras No Específicas con el 12.3%; en el mismo las lesiones menos comunes fueron Leucoplasia Velloso con el 11% y Candidiasis Eritematosa con 6,9%. Cabe señalar que estos resultados divergen de los encontrados en este estudio y de la mayoría de los publicados en la literatura, lo cual hace pensar que probablemente se deba al reducido número de individuos VIH/SIDA que forman parte de la muestra seleccionada para esta investigación.

Reichart y col (1989) reportan la lengua como única localización encontrada en pacientes con LV y que en el 75% de los casos se

presentó bilateralmente, esto coincide con los hallazgos de este estudio. Los pacientes con Hiperpigmentación Melánica presentaron estas lesiones en mucosa móvil, es decir en carrillos, labios, lengua y pilares posteriores de las fauces, empero Landgford y col (1989) refieren localizaciones de esta entidad en mucosa móvil y adherida: carrillos, encías, paladar duro y bordes laterales de lengua, resulta difícil inferir las razones por las cuales se aprecia esta diferencia entre ambos estudios, sin embargo es necesario discriminar minuciosamente entre pigmentaciones raciales, que se ven con mayor frecuencia en mucosa adherida, e Hiperpigmentación Melánica.

Con respecto a la localización de Sarcoma de Kaposi, Newland y Adler-Storthz (1989) refieren 5 casos en los cuales esta lesión muestra predilección por encía y paladar, datos similares a observados en esta investigación.

En cuanto a la prevalencia de una o mas lesiones, el 31,2% presentó simultáneamente dos tipos de lesiones bucales asociadas a la infección por VIH/SIDA, seguidamente el 25% exhibió una lesión y finalmente el 18.7% mostró la presencia concomitante de tres lesiones bucales, estos resultados difieren de los reportados por Schmidt-Westhausen y col (2000) estos autores obtuvieron un 56,3% en pacientes que exhibían una lesión, 25,2% con dos lesiones y 3,9% en individuos con tres lesiones paralelamente; resultados similares

obtuvieron Nittayananta y col (2001), quienes evidenciaron con mas frecuencia la presencia de una lesión en 27,5% de los sujetos con SIDA, 24% con dos lesiones simultáneamente y 22,2% con tres lesiones; Khongkunthian y col (2001) refieren una lesión en 23% de los casos y un 13,8% con dos lesiones. En este estudio, la prevalencia de dos lesiones bucales concomitantes podría estar relacionada con inmunosupresión severa de los individuos incluidos, el tipo de TAR suministrada a estos pacientes y a la destreza del clínico para diagnosticar estas entidades.

Con respecto a la prevalencia de lesiones bucales según la clasificación establecida por EC-Clearinghouse (1993) sobre problemas bucales relacionados con VIH, en el Grupo I que corresponde a lesiones bucales fuertemente asociadas a infección por VIH, la lesión mas frecuente fue la Candidiasis 52%, seguida por Leucoplasia Velloso con 45%; estos resultados difieren de los obtenidos por Margiotta y col (1999) cuyos hallazgos reportan Leucoplasia Velloso como la lesión mas prevalente en este grupo. En el Grupo II de lesiones menos frecuentemente asociadas a la infección por VIH, la lesión más usual fue la Hiperpigmentación Melánica con 28%. Finalmente en el Grupo III de lesiones observadas en la infección por VIH, Estomatitis Aftosa Recidivante fue la patología más común con 5,3% (4/75). En estos dos últimos grupos

los resultados obtenidos en este estudio coinciden con los de Margiotta y col (1999).

Al comparar estos datos con la escasa referencia existente en la literatura, donde se presenta el estudio realizado por Margiotta y col (1999) en una cohorte de 104 pacientes Italianos, que correlaciona datos similares, podemos evidenciar una gran divergencia con respecto a esta investigación, pues cabe destacar la presencia de un mayor número de individuos con lesiones fuertemente asociadas 70,6% en este estudio en comparación con el 22,1% reportado por los mismos; en los datos arrojados por el presente trabajo el 34,6% de los casos se ubicó en el Grupo II contrastando con el 12,5% encontrado por estos autores, el Grupo III de lesiones menos frecuentemente asociadas arrojó un 8% en comparación al 3,8% del estudio realizado en Italia; los hallazgos de estos investigadores evidencian que el 64% de los pacientes no exhibieron lesiones bucales cifra sumamente elevada al compararla con el 14,6% de individuos que presentaban esta condición incluidos en este trabajo.

Con respecto a la condición inmunológica, se estimó que el promedio de linfocitos CD4+ en las lesiones fuertemente asociadas fue de 312, 92 cel/mm³, mientras que en el Grupo III de lesiones observadas en la infección por VIH/SIDA este promedio se ubica en 180,16 cel/mm³. En los pacientes VIH/SIDA que no presentaron

lesiones bucales el nivel fue de 224,5 cel/mm³. En el análisis de los valores se pudo apreciar una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de los CD4+ de los sujetos con lesiones fuertemente asociadas y las personas que no presentaron lesiones bucales ($P < 0,005$).

En pacientes con lesiones bucales ubicadas dentro del grupo I, Margiotta y col (1999) reportan una media de 165 cel/mm³ mientras que en esta investigación esta cifra asciende a 312,9 cel/mm³., esto evidencia resultados distintos, la diferencia probablemente se deba en primer lugar a la cantidad de individuos que refieren lesiones bucales en el presente estudio (85%) en contraste con los reportados por estos autores (35,6%) y en segundo lugar a la administración de Terapia Antirretroviral (TAR), al tiempo de los pacientes sometidos a este tratamiento y la adherencia al mismo.

En el Grupo I, 17 individuos que tenían la subpoblación de CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ presentaron CB, LV y SK, esto concuerda con los resultados de Glick y col (1994) y Margiotta y col, (1999), quienes reportan estas entidades como lesiones fuertemente asociadas a infección por VIH/SIDA con contajes reducidos de CD4+ sin embargo en este estudio el mayor número de pacientes con cifras de CD4+ < 200 cel/mm³ se ubicó en el Grupo II. Cabe destacar que

solo 4 pacientes VIH/SIDA sin lesiones bucales registraban cifras similares de CD4.

La discordancia que se presenta al evaluar estos mismos autores el conteo de células CD4+ de los sujetos con lesiones incluidas dentro del Grupo III, relacionado con la mediana de 433 cel/mm³, en comparación con 163 cel/mm³ de este estudio; el bajo número hallado en esta investigación se justifica porque las lesiones ubicadas en este grupo (Histoplasmosis, Estomatitis Aftosa Recidivante, Molusco Contagioso), son indicadoras de progresión de la enfermedad, de tal modo que usualmente se ven acompañadas con cifras bajas de CD4+ (Heinic y col, 1992; Lucatorto y Eversole, 1993; Mirwosky y col, 1998). Adicionalmente Malone y col (1990) cuestionaron la fiabilidad del conteo de CD4+ como un marcador válido del estado inmunológico y la severidad de la enfermedad a causa de dos variables fundamentales manejados por estos investigadores: problemas con los cálculos de laboratorio y las variaciones diurnas que presentan los niveles de estas células en los individuos afectados; no obstante este es el examen utilizado actualmente para evaluar el estatus inmune de estos pacientes.

Es evidente que los pacientes con cifras de CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ están mas expuesto a presentar lesiones bucales en cualquiera de los tres Grupos indicados por CEE-Clearinghouse

(1993), situación contraria exhiben los pacientes con contajes superiores a 500 cel/mm^3 , quienes indudablemente tienen el sistema inmunológico en mejores condiciones para combatir microorganismos responsables o asociados a la aparición de las diversas patologías que estos sujetos padecen, y es así como los individuos que exhiben una mayor competencia del sistema inmune presentan un menor número de lesiones en cavidad bucal.

El promedio de la carga viral en las lesiones fuertemente asociadas fue de $169.438,40 \text{ copias/mm}^3$, al contrastar estas cifras con la de los pacientes que no presentaron lesiones bucales este promedio se situó en $9.010,90 \text{ copias/mm}^3$, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos ($P < 0,05$). Margiotta y col (1999) refieren un comportamiento similar con respecto a estos resultados, coincidiendo en que los pacientes con lesiones fuertemente asociadas presentan valores de carga viral superiores al resto de los grupos; sin embargo no reporta valores de carga viral en los Grupos II y III. Cabe destacar que en los pacientes sin lesiones bucales la mediana se ubicó en $141,5 \text{ cel/mm}^3$. Según este estudio los valores altos de carga viral son directamente proporcionales a la aparición de lesiones bucales.

Varios trabajos de investigación muestran a la CB como la lesión mas prevalente (Nittayananta y Chungpanich, 1997; Arendorf y col, 1998; Butt y col , 2001), sin embargo otros grupos difieren con respecto al tipo de Candidiasis visto con mas frecuencia, y es así como algunos investigadores encuentran mas prevalente a Candidiasis Pseudomembranosa (Ranganathan y col, 2000; Bendick y col, 2002; Khongkunthian y col, 2001) y otros autores refieren la presencia de Candidiasis Eritematosa como el tipo mas encontrado (Moniaci y col, 1990; McCarthy y col, 1991; Ramírez-Amador y col, 1996; Robinson y col, 1997, Ramírez-Amador y col, 2003). Coincidiendo con estos investigadores, en el presente estudio CE fue el tipo de Candidiasis Bucal mas prevalente (53.8%) y ha sido reportada como la forma mas característica de CB en estadios tempranos de la infección por VIH (Schulten y col, 1990; Wanzala y col 1995). Probablemente el advenimiento de la TAR genere un cambio con respecto al tipo de CB observada con más frecuencia y comience a evidenciarse con mayor periodicidad el tipo Eritematoso.

Uno de los hallazgos de esta investigación es la presencia concomitante de dos o mas tipos de Candidiasis Bucal, y en este sentido fue mas frecuente la presencia de Candidiasis Pseudomembranosa y Queilitis Angular simultáneamente (15,38 %), seguido por Candidiasis Eritematosa con Queilitis Angular (12,82%), Candidiasis Pseudomembranosa con Candidiasis Eritematosa

(10,25%) y Candidiasis Pseudomembranosa mas Candidiasis Eritematosa y Queilitis Angular (5,1%). A este respecto, Silverman y col (1996) encontraron comúnmente una combinación de CP con CE, lo que difiere de los resultados obtenidos en esta investigación.

Eyenson y col, (2002) reportan niveles de carga viral >10.000 copias/mm³ y conteaje de CD4+ <200 cel/mm³ en pacientes VIH/SIDA con CB. En el presente estudio el 66% de los pacientes con CE tenían los CD4+ entre 200-500 cel/mm³ sin diferencias notables entre los valores de carga viral; esto sugiere que la aparición de esta entidad es independiente de los resultados arrojados por este parámetro molecular, cabe destacar que Ramirez-Amador y col (1998) no encontraron una relación significativa entre CE y el conteaje de CD4+, estos investigadores demostraron una pequeña distribución de los datos de esta lesión con respecto a la historia natural de la infección. Resulta difícil explicar la falta de asociación de Candidiasis Eritematosa y los valores de carga viral, esto posiblemente obedezca a la disminución de la misma por efecto de fármacos antirretrovirales o por competencia del sistema inmune, pues la mayor parte de estos individuos tenían el conteaje de CD4+ por encima de 200 cel/mm³.

Asimismo, Palmer y col (1996) al realizar un estudio sobre los factores etiológicos para la aparición de manifestaciones bucales de

VIH, Candidiasis Eritematosa no se relacionó con el avance de la enfermedad.

Candidiasis Pseudomembranosa se asocia al avance del estadio de la enfermedad y a la disminución de CD4+ (Feigal y col, 1991; Nielsen y col, 1994; Ramirez-Amador y col 1995,1998) la inmunosupresión evidente en los pacientes con Candidiasis Pseudomembranosa de este estudio apoya esta propuesta, empero el marcador mas evidente de progresión de la enfermedad en individuos VIH/SIDA con este tipo de CB es la carga viral observándose que el 72,2% de estos sujetos tenían valores altos de la misma.

No se observó diferencia alguna en el estatus inmune de los pacientes con Queilitis Angular, no obstante, cabe destacar que los niveles de carga viral en estos pacientes fueron altos en el 53,3%.

LV ha sido reportada como una de las lesiones mas comunes en pacientes VIH/SIDA e inclusive como la mas prevalente (Shiboski y col, 1996; Husak, 1996; Chiang y col, 1998; Patton y col, 2000; Schmidt-Westhausen y col 2000; Eyeson y col , 2002), se ha estipulado que el intervalo de tiempo para que esta entidad aparezca es de 39 meses posterior a la seroconversión y se asocia con compromiso inmunológico y valores altos de carga viral (Ravina y col, 1996). En este estudio además de la alta prevalencia (45%) de esta

entidad, se demuestra una fuerte asociación con altos niveles de replicación viral y la presencia de LV, independiente de la condición del sistema inmune, otros autores reportan resultados similares (Husak y col 1996; y Margiotta y col, 2000). A pesar de estos resultados, una investigación de data reciente reporta LV en sujetos con valores indetectables de carga viral (Eyeson y col, 2002).

Varios autores proponen que la coexistencia simultánea de CB y LV son indicadores de infección por VIH/SIDA y marcadores de progresión de la enfermedad (Husak, 1996; Weinert, 1996; Greenspan, 1997). Adicionalmente Patton y col (1999) sugieren que estos individuos son susceptibles a presentar niveles de carga viral superiores a 20.000 copias/mm³. Cabe destacar, que 63,3% de los pacientes que exhibieron CB y LV concomitantemente presentaron valores de carga viral superiores a 30.000 copias/mm³, los resultados obtenidos en esta investigación coinciden con las propuestas de que CB y LV se correlacionan con los principales marcadores de laboratorio de progresión y muerte, por lo tanto deben ser considerados como un indicador de inicio del tratamiento antirretroviral (Ravina y col, 1996; Margiotta y col, 1999).

Hiperpigmentación melánica no presento diferencias estadísticamente significativas con respecto a los niveles de CD4+, no obstante el 55,5% de los pacientes presentaron cargas virales

altas, adicionalmente el 61% de de los mismos estaban bajo terapia antirretroviral, lo que podría correlacionarse con la aparición de estas lesiones (Zhang y col, 1989; Fincarra y col, 1990; Gándara y col, 1999, Joyner y col ,1999; Ceballos-Salobreña y col, 2000). El advenimiento de HAART podría plantear un nuevo escenario para el grupo de lesiones bucales asociada a la infección por VIH/SIDA, pues revelaría un incremento en la incidencia de Hiperpigmentación Melánica, lesión que en investigaciones realizadas en años anteriores era reportada con niveles bajos de prevalencia.

En cuanto al diagnóstico histopatológico en la mayoría de los casos fue de Mácula melanóticas, un caso presentó cambios displásicos severos reportados como Carcinoma in situ, la literatura no reporta casos de transformación maligna de esta entidad.

El hallazgo de úlceras aftosas en cavidad bucal ha sido reportado por varios autores (Nittayananta y Chungpanich 1997; Butt y col, 2001) incluso la presencia de Estomatitis Aftosa Menor como la lesión mas prevalente (Tsang y Samaranayake, 1999), Ramírez-Amador y col (1998), estos autores hallaron exclusivamente estas lesiones en individuos de género masculino que habían adquirido la infección por contacto sexual.

En la presente investigación remarca que el estatus del sistema inmune difiere en casos de Estomatitis Aftosa Menor y Mayor, de tal modo que en Estomatitis Aftosa Menor las cifras de CD4+ se ubicaron entre 200-500 cel/mm³ con valores de carga viral indetectables, y solo hubo un caso con inmunosupresión severa y carga viral alta, que coincide con el único caso de Estomatitis Aftosa Mayor, esto avala la propuesta de Glick y col (1994), quienes afirman que las úlceras aftosas mayores son marcadores de progresión de la enfermedad por VIH.

La baja prevalencia de Sarcoma de Kaposi ha sido demostrada en otros estudios (Schulten y col 1989; Arendorf y col, 1998), así como también su fuerte correlación con inmunosupresión severa y valores altos de carga viral y valor predictivo positivo para la progresión de la enfermedad (Margiotta y col 1999, Patton, 2000); los datos generados en este estudio coincide con los arrojados por estos investigadores. Sin embargo, un paciente exhibió valores indetectables de carga viral y CD4+ >500 cel/mm³, este caso se opone a los reportes que sugieren valores altos de carga viral y CD4+ <200 cel/mm³, probablemente se deba a una infección por Virus del Herpes tipo 8 (VH8), pues se ha demostrado su implicación con lesiones de SK en pacientes VIH/SIDA (Boshoff y col, 1997), no obstante habría que realizar pruebas de biología molecular para demostrar la presencia del mencionado virus.

En relación a los hábitos psicobiológicos, se ha señalado una alta prevalencia de Leucoplasia Bucal en sujetos con hábitos tabáquicos, alcohólicos y lesiones blancas por fricción (Reichart y Khon, 1996; Bánóczy y col, 2001; Campisi y Margiotta, 2001), los pacientes involucrados en este estudio que presentaron Leucoplasia Bucal mostraron una prevalencia de 40,9% de Queilofagia, seguida muy estrechamente por hábitos tabáquicos (36,6%) y alcohólicos (31,8%) la mayoría de estos individuos consumían alcohol y tabaco simultáneamente, y aun cuando esta correlación en pacientes VIH/SIDA no ha sido reportada, en el presente estudio muestra la estrecha asociación entre Leucoplasia Bucal y estos hábitos, los cuales han sido descritos como factores de riesgo para la aparición de lesiones premalignas y cáncer de la cavidad bucal (Campisi y Margiotta, 2001).

El diagnóstico histopatológico de la Leucoplasia Bucal en esta investigación evidencia que el 50% de los individuos VIH/SIDA presentaban algún tipo de displasia, dentro de los cuales el 45,4% mostró displasia leve y el 4,5% displasia moderada; cabe resaltar que en la literatura no hay disponibilidad de apoyo bibliográfico que avale estos resultados en pacientes con infección por VIH.

Es de hacer notar que en este estudio el 54,54% de los individuos con VIH/SIDA y Leucoplasia Bucal, reportaron valores de carga viral altos (>30.000 copias/mm³), en comparación con el 27,27% que presentaron valores de carga viral indetectables. Lo referente a la condición inmunológica indica que el 54,54% exhibió un conteo de CD4+ ubicados en el rango de 200-500 cel/mm³, en contraste con el 22,72% de individuos que exhibieron valores por debajo de 200 cel/mm³; y otro 22,72% obtuvo valores superiores a 500 cel/mm³; esto sugiere una asociación entre niveles altos de carga viral y la aparición de estas lesiones aparentemente independiente de la condición del sistema inmune.

Es conocido que la Leucoplasia Bucal es considerada una lesión con potencial de malignización (Van der Wal y col, 1997), es por ello que adicionalmente a la presencia de hábitos psicobiológicos que fomentan la aparición de esta entidad, la asociación de la misma con valores altos de replicación viral podría estar relacionada con infección subclínica por VPH, pues se ha demostrado la presencia de este virus en lesiones premalignas de la cavidad bucal y en mucosa normal de pacientes inmunocompetentes, incluyendo cepas de alto riesgo oncogénico (VPH-16, VPH-18), además de revelar importantes datos como lo es la aparición de cáncer bucal en el 100% de los pacientes en un período de tiempo de 4-12 años posterior al

diagnóstico de positividad para VPH (Millar y White, 1996; Nielsen y col, 1996).

El advenimiento de la Terapia Antirretroviral (TAR) para el tratamiento de la infección por VIH/SIDA ha provisto de una alternativa que ha permitido alargar y mejorar la calidad de vida de estos pacientes y por ende llevar esta enfermedad infecciosa a un estado de cronicidad; es por ello que a partir de ese momento algunas investigaciones reportan una disminución en la prevalencia del número infecciones oportunistas y lesiones bucales en individuos seropositivos al VIH (Eyeson y col, 2000; Tappuni y Fleming, 2001; Patton Greenwood y col, 2002; Ramirez-Amador, 2003).

Del total de 75 individuos implicados en este estudio el 63% estaban bajo TAR, mientras que el 37% carecían del mismo. Asimismo la mayoría de los sujetos tratados (82,97%) estaban bajo Terapia Antirretroviral de Alta Efectividad (HAART), de los cuales 19 sujetos tenían entre 7-12 meses bajo la acción de estos medicamentos. El 17,03% de estos individuos estaban bajo Biterapia, de los cuales 3 personas tenían entre 4-6 meses de tratamiento y otras 3 tenían 7-12 meses bajo esta terapéutica, no se reportaron pacientes con bajo esquema terapéutico de monoterapia, estos datos son relevantes, pues cabe destacar que Tappuni y Fleming (2001) proponen una disminución en la detección de manifestaciones bucales de VIH en sujetos que están recibiendo biterapia o

HAART en comparación con los individuos a los cuales se les estaba suministrando monoterapia o carecían de Tratamiento Antirretroviral.

En el grupo de sujetos con lesiones bucales que estaban bajo TAR, la mayoría (51,1%) mostraban valores indetectables de carga viral y refirieron entre 7-12 meses de tratamiento; esto coincide con la investigación de Schmidt-Westhausen y col (2000), quienes refieren que el 63% de los pacientes bajo TAR mostraron niveles bajos de replicación viral; mientras que en sujetos sin tratamiento esta se ubicó entre 10.000-49.000 copias/mm³, observando similitud en ambos resultados.

En pacientes tratados se aprecia inmunocompetencia, es decir el 44% de los pacientes tenían los CD4+ >500 cel/mm³, por el contrario en pacientes sin tratamiento y con lesiones bucales el 57,1% estaban en SIDA, estos resultados también coinciden con un predominio en el número de lesiones bucales en pacientes que no estaban recibiendo drogas antirretrovirales.

A pesar de que los reportes sugieren un descenso en el número de manifestaciones bucales asociadas a esta enfermedad infecciosa, La alta prevalencia de lesiones encontradas en el presente trabajo, podría deberse a múltiples factores, como lo son: compromiso severo del sistema inmune, la

adherencia de los pacientes a los distintos esquemas de tratamiento, poca tolerancia a la TAR, fallas del esquema de tratamiento, tiempo bajo TAR.

En sujetos bajo tratamiento que no presentaban lesiones bucales el 87,5% tenían cargas virales indetectables, aun cuando el 50% de estos sujetos arrojaron cifras de CD4+ por debajo de 200 cel/mm³. El incremento del contejo de CD4+ en pacientes bajo TAR es lento, tal y como lo demuestra Schmidt-Westhausen y col (2000) en su estudio, pues seis meses después de haber iniciado el tratamiento, la diferencia entre los valores de CD4+ de los pacientes involucrados en el mismo no fue estadísticamente significativo; lo que puede explicar la gran cantidad de individuos que refieren lesiones con contejo de CD4 dentro del rango de 200-500 cel/mm³ o por el contrario la ausencia de lesiones en sujetos SIDA.

Los pacientes sin tratamiento que no exhibieron manifestaciones bucales de VIH, no mostraron diferencias significativas con respecto a la carga viral, empero el 66,6% reportaron valores de CD4+ superiores a las 500 cel/mm³.

Las manifestaciones bucales de la infección por VIH/SIDA, se han transformado en uno de los primeros signos clínicos que evidencian la presencia de procesos infecciosos, dándole de este modo una relevancia vital a la Medicina Bucal como campo de trabajo

y área de investigación, por cuanto en un gran número de casos, son los profesionales responsables de diagnosticar la presencia del VIH.

En Venezuela, el número de pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana va en aumento, motivo por el cual esta investigación adquiere una notoria importancia, pues provee la obtención de cifras que orientan sobre el comportamiento y evolución de la enfermedad en este país, así como también, de la prevalencia de lesiones bucales, el estatus del sistema inmune y el nivel de replicación viral presente en estos de individuos.

Los argumentos anteriormente expuestos, fueron los cimientos que constituyeron la motivación principal que estimuló la realización del presente trabajo de investigación, el cual representa un aporte científico de envergadura para la Odontología, Medicina Bucal, Infectología y Oncología, que favorecen el establecimiento de terapias profilácticas y preventivas que permitan a estos pacientes “vivir en positivo” , pues el propósito de las mismas es el mejoramiento de la calidad y tiempo de vida de las personas con infección por VIH/SIDA.

VIII.- CONCLUSIONES

- A pesar del notorio incremento de individuos positivos al VIH cuya orientación sexual se inclina hacia la heterosexualidad, aún continúa siendo evidente la mayor prevalencia de esta enfermedad en HSH.
- La infección por VIH es más común en individuos jóvenes que están en plena edad productiva, esto trae como consecuencia una disminución de la fuerza laboral.
- Candidiasis Bucal y Leucoplasia Velloso son las lesiones de origen infeccioso que con más frecuencia pueden observarse en individuos VIH/SIDA.
- En sujetos VIH/SIDA, la presencia simultánea de dos o mas manifestaciones bucales asociada a esta enfermedad infecciosa es usual.
- La presencia de lesiones bucales fuertemente asociadas a la infección por VIH se relaciona con valores altos de carga viral, con conteo bajos de linfocitos CD4+ o cifras que no exceden las 500 cel/mm³.
- Candidiasis Pseudomembranosa y Leucoplasia Velloso son marcadores pronóstico de la evolución de la enfermedad por cursar con valores de carga viral alta e inmunosupresión severa.

- La aparición de lesiones bucales vistas ocasionalmente se relaciona con sujetos en etapa de SIDA con cifras altas de ARN viral en sangre periférica.
- Los sujetos con contajes de CD4+ inferiores a 200 cel/mm³ y niveles altos de carga viral están mas propensos a desarrollar manifestaciones bucales.
- La carga viral juega un papel muy importante en la aparición de manifestaciones bucales relacionadas con la infección por VIH/SIDA, y es un marcador fiable de pronóstico de SIDA.
- La carga viral es un marcador de predicción de la progresión de la infección por VIH/SIDA más eficaz que el Inmunofenotipaje.
- El tratamiento antirretroviral ayuda a prevenir la aparición de lesiones bucales asociadas a la infección por VIH/SIDA, pues aporta mejoras en la función del sistema inmune y sobre todo logra la disminución de las cifras de ARN-viral en sangre periférica.

IX.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- .- ALCAMÍ JT, LÍAN-DE-LERA L, FOLGUEIRA *et al.* Absolute dependence on NF-kb responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. EMBO J 1995; 14: 1552-1560.
- .- ALCAMÍ J. Características del VIH. Mecanismo de la infección a nivel celular. En: Velasco Ortega ed. Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.
- .- AMEISEN JC: Mécanismes du déficit immunitaire au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. La Revue du praticien (París). 1995. Mar 15; 45 (6) pp. 709-14
- .- ANDRIOLO MJ, WOLF JW, ROSENBERG JS. AIDS and AIDS-related complex: oral manifestation and treatment. J Am Dent Assoc 1986; 113: 79-86.
- .- ANIL S, CHALLACOMBE SJ. Oral lesions of HIV and AIDS in Asia: and over view. Oral Dis 1997; 3: suppl. (1): S36-40.
- .- ARENDORF TM, BREDEKAMP B, CLOETE CAC, SAUER G. Oral manifestations of HIV infection in 600 South African patients. J Oral Pathol Med 1998; 27: 176-179.
- .- AVERT ORGANIZATION. AIDS around the world. 2001. Disponible en: <http://www.avert.org>.

- .- AVERT ORGANIZATION. La epidemia del SIDA en Asia y el Pacífico, revisado el 15 de Octubre de 2000. Disponible en: <http://www.avert.org>
- .- BAGNARELLI P, MENZO S, VALENZA A, MANZIN A, et al. Molecular profile of human immunodeficiency virus type 1 infection in symptomless patients and in patients with AIDS. *J Virol* 1992;66(12):7328-35.
- .- BELL DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med*. 1997; 102 (suppl 5B): 9-15.
- .- BÁNÓCKZY J, GINTNER Z, DOMBI C. Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ* 2001 Apr 65:322-7.
- .- BENDICK C, SCHEIFELE C, REICHART PA. Oral manifestations in 101 Cambodians with HIV and AIDS. *J Oral Pathol Med* 2002 Jan 31:1-4
- .- BARONE R, FICARRA G, GAGLIOTI D, ORSI A, MAZZOTTA F. Prevalence of oral lesions among HIV-infected intravenous drug abuser and other risk groups. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 169-73.
- .- BERNAL A., GARCÍA A. Carga Vírica del VIH. En: Velasco Ortega ed. *Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario*. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.

- .- BLANCO A, GÁNDARA JM. Manifestaciones orales en el paciente VIH/SIDA: infecciones micóticas y neoplasias. Arch Odontoestomatol 1998; 14: 507-513.
- .- BOIVIN G, GAUDREAU A, ROUTY JP. Evaluation of the human herpesvirus 8 DNA load in blood and Kaposi's sarcoma skin lesions from AIDS patients on highly antirretroviral therapy. AIDS 2000; 14: 1907-1910.
- .- BOSHOF C, WHITBY D, TALBOT S, WEISS RA. Etiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma and lymphoma. Oral Dis 1997; 3, suppl I. S129-S132.
- .- BRODT HR, KAMPS BS, GUTE P, KNUPP B, STASZEWSKI S, HELM EB. Changing incidence of AIDS-defining lesions in the era of antirretroviral combination therapy. AIDS 1997; 11: 1731-8.
- .- BUTT FM, CHINDIA ML, VAGHELA VP, MANDALIA K. Oral manifestations of HIV/AIDS in a Kenyan provincial hospital. *East Afr Med J* 2001 Aug 78:8 398-401.
- .- CAMPISI G, MARGIOTTA V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. J Oral Pathol Med 2001 Jan 30:22-8
- .- CARR AD, COOPER DA. Primary HIV infection. En: Sande MA, Volverding P A. The Medical Management of AIDS. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997; 89-106.

- .- CARTLEDGE JD, MIDGLEY J, GAZZRD BG. Non-*albicans* oral candidosis in HIV-positive patients. J Antimicrob Chemother 1999; 43 (3): 419-22.
- .- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION NATIONAL CENTER FOR HIV, STD, AND TB PREVENTION. Classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (RR-17): 1-19.
- .- CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION NATIONAL CENTER FOR HIV, STD, AND TB PREVENTION. Drug-Associated HIV Transmission Continues in the United. Last Updated: March 11, 2002. Disponible en: <http://www.cdc.gov>.
- .- CEBALLOS A.; Manifestaciones orales asociadas a la infección del VIH; Ed. Jrrpyo; España; 1995
- .- CEBALLOS-SALOBREÑA, AGUIRRE-URIZAR JM, BAGAN-SEBASTIAN JV. Oral manifestations associated with Human Immunodeficiency Virus infection in a Spanish population. J Oral Pathol Med, 1996; 25: 523-26.
- .- Cervantes Manuel . Carga Viral ¿Que es y para que sirve?. Hospital de Sabadell. 2002. Disponible en: <http://www.cspt.es/webcspt/SIDA/InfClinica/FontsConsulta/RevisionsBreus/CV>.
- .- CHIANG CP, CHUEH LH, LIN SK, CHEN MY. Oral manifestations of human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan. J Formos Med Assoc 1998 Sep 97:600-5.

- .- COCCHI F, DeVICO AL, GARZINO-DEMO A *et al*. Identification of Rantes, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270: 1811-1815.
- .- COOPER ER, CHARURAT M, MOFENSON L, HANSON IC, PITT J, DIAZ C, *et al*. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Apr 29;48:484-94.
- .- CORTI MARCELO E., VILLAFANE MARIA F., BA PATRICIA RE, ALVES ROSA FERNANDA, CERMELJ MONICA, CANDELA MIGUEL, PEREZ BIANCO RAUL, TEZANOS PINTO MIGUEL. Carga Viral en líquido cefalorraquídeo de pacientes hemofílicos HIV-1 positivos bajo tratamiento con HAART. *MEDICINA* 2001; 61:821-824
- .- COOMBS RW, COLLIER AC, ALLAIN JP, NIKORA B, *et al*. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;321(24):1626-31.
- .- CRUCHLEY AT, MURRIA PG, NIEDOBITEK G, REYNOLDS GM, WILLIAMS DM; YOUNG LS. The expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA-I) in oral hairy leukoplakia. *Oral Dis* 1997; 3, Suppl 1: S177- S179.
- .- CULLEN BR. Does HIV-1 Tat induce a change in viral initiation frequency?. *Cell* 1993; 73: 417-420.
- .- CURRIER JS. Opportunistic infection in the age of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care and STDs* 1998; 12:521-525.

- .- DAAR E. S., MOUGDIL T., MEYER R., HO D. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J. Med 1991;324:961-4.
- .- DALGEISH A. G., BERVELEY P. C. CLAPHAM P. R .*et al.* The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984;312: 667-673.
- .- DRAGIC T, LITWIN V, ALLAWAY GP *et al.* HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996; 381: 667-673
- .- EARL P. L., DOMS R. W., Y B. MOSS. Oligomeric structure of the human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990;87: 648-52.
- .- EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV infection and WHO Collaborating Center on Oral Manifestation of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnosis criteria for oral lesions in HIV infection. J. Oral Pathol Med 1993; 22: 289-91.
- .- EMBRETSON J, ZUPANCIC M, RIBAS JL *et al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 1993; 362: 358-362.
- .- ERRIDGE PL, HOGSON T, LEWIS D, MCLAREN A, ZAKRZEWSKA JM. Aetiological factor for oral manifestations of HIV. Oral Dis 1996; 2: 193-197.

- .- EYESON J, WARNAKULASURIYA K, JOHNSON N. Prevalence and incidence of oral lesion – the changing scene. *Oral Dis* 2000; 6: 267-273.
- .-EYESON JD, TENANT-FLOWERS M, COOPER DJ, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KA. Oral manifestations of an HIV positive cohort in era of highly active anti-retroviral therapy in South London. *J Oral Pathol Med* 2002 Mar 31:169-74.
- .- FEIGAL DW, KATZ MH, GREENSPAN D, *et al*. The prevalence of oral lesions in men: three San Francisco epidemiological cohort. *AIDS* 1991; 5: 519-25.
- .- FENG Y, BRODER CC, KENNEDY PE *et al*. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-877.
- .- FICARRA G, CORTÉS S, RUFINO I, ROMAGNOLI P. Facial and perioral molluscum contagiosum in patients with HIV infection. A report of eight cases. *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 1994; 78: 621-626.
- .- FICARRA G, PIERLONI L, ORSI *et al*. Oral herpes simplex infection in HIV-positive patients. *Proceeding of 50th Annual Meeting of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology*, Baltimore 1996, abstract N° 7.
- .- FICARRA G. Oral ulcers in HIV-infected patients: an update on epidemiology and diagnosis. *Oral Dis* 1997; 3, suppl I: S183-S189.

- .- FINCARRA G, SHILLITOE EJ, ADLER-STORTHZK, GAGLIOTI D, DI PRIETO M, RICCARDI R, *et al.* Oral melanotic macules in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 1990; 70: 748-755.
- .- FINKEL TH, TUDOR-WILLIAMS G, BANDA NK, COTTON MF, CURIEL T, MONKS C, *et al.* Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes. *Nature Medicine* 1995; 1: 129-134.
- .- FIRTH NA, RICH AM, READE PC. Oral ulceration due to cytomegalovirus associated with Human Immunodeficiency Virus infection. Case report a brief review. *Aust Dent J* 1994; 39:273-275.
- .- FLAITZ CM, JIN YT, HICKS MJ, NICHOLS CM, WANG YW, SU IJ. Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 259-264.
- .- FLING J. A., FISCHER J. R., BOSWELL R. N *et al.* The relationship of serum IgA concentration to human immunodeficiency virus: a cross-sectional study of HIV-seropositive individuals detected by screening in United States Air Force. *J. Allergy Clin Immunol* 1988;82:965-70.
- .- FOX CH, KOTLER D, TIERNEY A, WILSON CS, FAUCI AS. Detection of HIV-1 RNA in the lamina propria of patients with AIDS and gastrointestinal disease. *J Infect Dis* 1989;159(3):467-71.

- .- FOWLER CB, NELSON JF, HENLEY DW. SMITH BR. Acquired immune deficiency síndrome presenting as a palatal perforation. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1989; 67: 313-318.
- .- GALLO RC., SALAHUDDIN SZ, POPOVIC M *et al.* Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTVL-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984;224:500-2.
- .- GÁNDARA P, GÁNDARA JM, BLANCO A, GARCIA A, CARBALLO E, SOMOZA JM. Influencia de los nuevos tratamientos en las manifestaciones orales de la infección por VIH/SIDA. Arch Odontoestomatol 1999; 15: 471-477.
- .- GELDERBLOM H. R., OZEL M., HAUSMANN E. H. S., WINKEL T, PAULI G., AND M.A. KOCH. 1988. Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV), immunolocalization of structural proteins and virus-cell relation. Micron Microsc 1988; 19:41-60.
- .- GLESBY MJ, MUZYCA RD, CAHAISON RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adult infected with Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis 1995; 21: 370-375.
- .- GLICK M, MUZYKA BC, LAURIE D, SALKIN LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 77: 344-349.
- .- GOTTLIEB MS, SCHOOFF R., SCHANKER HM *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal Candidiasis in previously healthy homosexual men. N Eng J Med 1981;305:1425-30.

- .- GRAZIOSI C, PANTALEO G, GANNT KR, FORTIN J, DEMAREST JF, COHEN OJ, *et al.* Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science* 1994; 265: 248-252.
- .- GREENSPAN JS. Sentinels and signposts: the epidemiology and significance of the oral manifestations of HIV diseases. *Oral Dis* 1997; 3: suppl. (1): S13-S17.
- .- GREENSPAN DEBORAH., GREENSPAN JONH S., PINDBORG JENS J. Y MORTEN SCHIODT. El SIDA. En la Cavidad Bucal. Actualidades Médico Odontológicas en Latinoamérica. 1990. 1º edición. Caracas.
- .- GREENSPAN D, GREENSPAN JS, HEARST NG, *et al.* Relation of oral hairy leukoplakia to infection with human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 475-81.
- .- GREENSPAN JS, BARR CE, SCIUBBA JJ, WINKLER JR, USA Oral AIDS Collaborative Group. Oral manifestation of HIV infection. Definitions, diagnostic criteria, and principles of therapy. *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 1992; 73: 142-144.
- .- Greenspan D y Greenspan J. Oral manifestations of HIV infection, 1999. Disponible en: <http://www.hivdent.org>.
- .- GREENWOOD I, ZAKRZEWSKA JM, ROBINSON PG. Changes in the prevalence of HIV-associated mucosal disease at a dedicated clinic over 7 years. *Oral Dis* 2002 Mar 8:90-4

- .- GOLDING H, SHEARER GM, HILLMAN K, LUCAS P, et al. Common epitope in human immunodeficiency virus I (HIV) I-GP41 and HLA class II elicits immunosuppressive antibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV-infected individuals. J Clin Invest 1989;83(4):1430-5.
- .- GRUNFELD C, SCHAMBELAM M. The wasting syndrome: pathophysiology and treatment. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi G, eds. Text-book AIDS Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 45-53.
- .- GULLEY ML, SARGEANT KP, GRIDER DJ, EAGAN PA, DAVEY DD, DAMM DD, et al. Lymphomas of the oral soft tissue are not preferentially associated with latent or replicative Epstein-Barr virus. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1995; 80 (5): 425-431.
- .- HARRIS M., PATENAUE P, COOPERBERG P et al. Correlation of virus load in plasma and node tissue in Human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1997; 176: 1388-92.
- .- HAUMAN CH, THOMPSON IO, THEUNISSEN F, WOLFAARDT P. Oral carriage of *Candida* in healthy and HIV-seropositive persons. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1993; 76 (5): 570-2.
- .- HEINIC GS, GREENSPAN D, MacPHAIL LA, ET AL. Oral *Histoplasma capsulatum* infection in association with HIV infection: a case report. J Oral Pathol Med 1992; 21: 85-89.
- .- HEINIC GS, NORTHFELT DW, GREENSPAN JS, et al. Concurrent oral cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in association

with HIV-infection. A case report. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1993; 75: 488-494.

.- HO DD, MOUDGIL T, ALAM M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. N Engl J Med 1989;321(24):1621-5.

.- HO DD, NEUMANN AU, PERELSON AS, CHEN W, LEONARD JM, MARKOWITZ M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature, 1995; 373: 123-126.

.- <http://www.member.xoom.com>. Abril de 2002.

.- Ippolito G, Puro V, De Carli G. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Arch Intern med. 1993; 153: 1451-8.

.- IPPOLITO G, PURO V, PETROSILLO N, DE CARLI G y el grupo Studio Italiano Rischio Occupazionale da VIH (SIROH)* Centro di Riferimento SIDA. Vigilancia de la exposición ocupacional a agentes patógenos transmitidos por sangre en personal sanitario: programa nacional italiano. Eurosurveillance Monthly Archives 1999; 4 (3): 33-36. <http://www.eurosurveillance.org>.

.- INTERACTIVE COMMUNICATIONS INC. AIDS Treatment Information Service. Teasting for HIV, Viral load testing. 1999. <http://www.hivpositive.com/f-TestingHIV/ViralLoad/virspan.html#top>.

- .- JAFFE H., BREGMAN D., SELIK R. Acquired Immunodeficiency Syndrome in United States: The first 100 cases. J. Inf Dis 1983;148:339-45.
- .- HUGIN AW, VACCHIO MS, MORSE HC III. A virus-encoded superantigen in a retrovirus-induced immunodeficiency syndrome of mice. Science 1991;252(5004):424-7.
- .- HUSAK R, GARBE C, ORFANOS CE. Oral hairy leukoplakia in 71 HIV-seropositive patients: clinical symptoms, relation to immunologic status, and prognosis significance. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 958-34.
- .- JANEWAY C. Immune recognition. MIs: makes little sense. Nature 1991;349(6309):459-61.
- .- JOYNER S, LEE D, HAY P, LAU R. Hydroxyurea-induced nail pigmentation in HIV patients. HIV Med 1999 Oct 1:40-2.
- .- JONG de A, PALEFSKY JM, STITES DP, NAKAGAWA M. Human Immunodeficiency Virus-positive individuals with oral hairy leukoplakia are able to mount cytotoxic T lymphocyte response to Epstein Barr virus. Oral Dis 2000; 6: 40, 47.
- .- KHONGKUNTHIAN P, GROTE M, ISARATANAN W, PIYAWORAWONG S, REICHART PA. Oral manifestation in HIV-positive adults from Northern Thailand. J Oral Pathol Med 2001; 30: 220-3.
- .- LABORATORIO CLÍNICO ROE. VIH Carga Viral, 2002. Disponible en: <http://www.labroe.com/default.htm>.

- .- LEIS J., BALTIMORE D., BISHOP J. M., COFFIN J., FLEISSNER E., GOFF S. P., OROSZLAN S., ROBINSON H., SKALKA A. M., TEMIN H. M., Y V. VOGT. Standardized and simplified nomenclature for proteins common to all retroviruses. J. Virol.1988; 63: 1808-1809.
- .- LIÉBANA UREÑA J. Microbiología Oral. McGraw-Hill Interamericana. 1º edición. México.
- .- LINDHE J. Periodontología clínica. Buenos Aires: Panamericana, 1992.
- .-LEVY JA, HOFFMAN AD, KRAMER. *et al* Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 1984;225:840-2.
- .- LEVY J. A. Pathogenesis of HIV infection. Microbiolo. Rev. 1993; 57:183-289.
- .- LEVY J. A., Features of HIV transmission and acute infection. En: Levy J. A., ed. HIV and the Pathogenesis of AIDS. Washington: ASM Press; 1994. P 26-33.
- .- LI CJ, FRIEDMAN DJ, WANG C, METELEV V, PARDEE AB. Induction of apoptosis in uninfected lymphocytes by HIV-1 Tat protein. Science 1995; 268: 429-3.
- .- LUCATORTO F, EVERSOLE LR. Deep mycoses and palatal perforation with granulomatous pansinusitis in acquired immunodeficiency syndrome: case reports. Quintessence Int 1993 Oct 24:743-8.

- .- LYNCH DP, NAFTOLIN LZ. Oral *Cryptococcus neoformans* infection in AIDS. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1987; 64: 449-453.
- .- MARGIOTTAV, CAMPISI G, MANCUSO S, ACCURSO V, ABBADESSA V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in italian study population. J Oral Pathol Med 1999 Apr 28;4: 173-7.
- .- MATEE M, SCHEUTZ F, MOSBY J (2000). Occurrence of oral lesions in relation to clinical and immunological status among HIV-infected adult in Tanzania. Oral Dis 2000; 6: 106-111.
- .- MCCARTHY GM, MACKIE ID, KOVAL J, SANDHU HS, DALEY TD. Factor associated with increased frequency of HIV-related oral Candidiasis. J Oral Pathol Med 1991; 20: 332-6.
- .- McCUNE JM. Viral latency in HIV diseases. Cell 1995; 82: 183-188.
- .- McCUNEJ. M., RABIN L.B., FEINBERG M. B., LIEBERMAN M., KOSEK J. C., REYES C.R., Y WEISSMAN I. L. Endoproteolytic cleavage of gp160 is required for the activation of human immunodeficiency virus. Cell 1988;53:55-67.
- .- McMICHAEL A. J., WALKER B. D. Cytotoxic T lymphocyte epitopes: implication for HIV vaccines. AIDS 1994;8:155-74.
- .- McMILLAN A., BISHOP P. E., AW D., AND J. F. Peutherer. Immunohistology of the skin rash associated with acute HIV infection. AIDS 1989;3:309-12.

- .- MELLORS JW, MUÑOZ A, GIRODI JV *et al*. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
- .- MEYAARD L, MIEDEMA F. Programmed death of T cell in HIV infection: result of immune activation? *Ann Rev Immunol*, 1995; 213-218.
- .- MICHAEL NL, VAHEY M, BURKE DS, REDFIELD RR. Viral DNA and mRNA correlate with the stage of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection in humans: evidence for viral replication in all stages of HIV disease. *J Virol* 1992;66(1):310-6.
- .-MIGLIORATI C y MIGLIORATI. Oral lesions and HIV, 1999. Disponible en: <http://www.hivdent.org>.
- .- MILLER CS, WHITE DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 Jul 82:57-68
- .- MIROWSKI GW, HUTTON JF, GREENSPAN D., *et al*. Association of cutaneous and oral diseases in HIV-infected men. *Oral Dis* 1998; 4;16-21.
- .- MOCK PA, SHAFFER N, BHADRAKOM C, SIRIWASIN W, CHOTPITAYASUNONDH *et al*. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *AIDS* 1999, Feb 13: 407-14.

- .- MONIACI D, GRECO D, FLECCHIA G, RAITERI R, SINICCO A. Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. J Oral Pathol Med 1990; 19: 477-81.
- .- MOSS AR, BACHETTI P. Natural history of HIV infection. AIDS 1989; 3: 55-61.
- .'- MSDS. Dirección de Vigilancia Epidemiológica DEAE. Enfermedad VIH por entidad federal según grupo de edades. Venezuela 2002.
- .'- MSDS. Dirección de Vigilancia Epidemiológica DEAE. Infección asintomática VIH por entidad federal según grupo de edades. Venezuela 2002.
- .'- MSDS. Dirección de Vigilancia Epidemiológica DEAE. Enfermedad VIH por entidad federal según grupo de edades. Venezuela 2001
- .- MURO-CACHO CA, PANTALEO G, FAUCI AS. Analysis of apoptosis in lymph nodes of HIV-infected persons. Intensity of apoptosis correlates with the general state of activation of the lymphoid tissue and not with stage of disease or viral burden. J Immunol 1995;154(10):5555-66.
- .- MUZYKA BC, GLICK M. Major aphthous ulcers in patients with HIV diseases. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1994; 77: 116-120.
- .- NIELSEN H, BENTSEN KD, HOJTVED L, *et al.* Oral Candidiasis and immune status of HIV-infected patients. J Oral Pathol Med 1994; 23: 140-3.

- .- NIELSEN H, NORRILD B, VEDTOFTE P, PRAETORIUS F, REIBEL J, HOLMSTRUP P. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996 Jul 32B:264-70
- .- NITTAYANANTA W, CHUNGPANICH S. Oral lesions in a group of Thai people with AIDS. *Oral Dis* 1997; 3, Suppl 1; S41-S45.
- .- NOURSE CB, BUTLER KM. Perinatal transmission of HIV and diagnosis of HIV infection in infants: a review. *Ir J Med Sci* 1998 Jan-Mar 167:28-32.
- .- NOWAK M., MAY R. M., ANDERSON R. M. The evolutionary dynamics of HIV quasispecies and the development of immunodeficiency disease. *AIDS* 1990;4:1095-103.
- .- NOWAK M. AIDS Pathogenesis: from models to viral dynamic in patients. *AIDS* 1995;10:1:S1-5.
- .- O'BRIEN WA., HARTIGAN PM, MARTIN D *et al.* Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 426-31.
- .- ODA D, Mc DOUGAL L, FRITSCH T, WORTHINGTON P. Oral histoplasmosis as a presenting disease in acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 1990; 70: 631-636.
- .- ONUSIDA. El VIH/SIDA en Venezuela. Análisis de situación y recomendaciones. Resumen. Venezuela, 1998.
- .- ONUSIDA/OMS. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA. Diciembre de 2001.

.- ONUSIDA. Panorama mundial de la epidemia. Informe de la epidemia VIH/SIDA. 2002.

.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Informe sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA. 2002. Disponible en: <http://www.who.org>.

.- ORGANIZACIÓN VIH Y SIDA. Las técnicas de carga viral. Carga viral VIH. Interés histórico de los datos iniciales. VIH y SIDA. 2002. Disponible en: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihcd4.htm#v3>.

.- OYAZUN, CHIRMULE N, KALYANARAMAM VS, may WW, GOOD RA, PAHWA S. Human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein gp120 produce immune defects in CD4+ T lymphocyte by inhibiting interleukin 2 mRNA. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 2379-2383.

.-PALELLA FJ Jr, DELANEY KM, MOORMAN AC, LOVELESS MO, FUHRER J, SATTEN GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.

.- PALMER GD, ROBINSON PG, CHALLACOMBE SJ, BIRNBAUM W, CROSER D, ERRIDGE PL, HODGSON T, LEWIS D, MCLAREN A, ZAKRZEWSKA JM. Aetiological factors for oral manifestations of HIV. *Oral Dis* 1996 Sep 2:193-7.

.- PANTALEO G, GRAZIOSI C, DEMAREST JF, BUTINI L, BUTINI L, MONTRONI M, FOX CH, et al. HIV infection is active and progressive

in lymphoid tissue during the clinical latent stage of diseases. *Nature* 1993; 362; 355-58.

.- PANTALEO G, FAUCI AS. Apoptosis in HIV infection. *Nature Medicine* 1995b;1(2):118-20.

.- PAREKH B., PHILLIPS S., GRANADE TC *et al.* Impact of HIV-1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15 (2): 133-42.

.- PATTON LAUREN. Sensitivity, specificity, and positive value predictive of oral opportunistic infection in adult with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. ; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 182-8.

.- PATTON LL, PHELAN JA, RAMOS-GOMEZ FJ, NITTAYANANTA W, SHIBOSKI CH, MBUGUYE TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 2002 8 Suppl 2:98-109

.- PETERLIN B.M., LUCIW P.A. Molecular biology of HIV. *AIDS* 1988;2(1 suppl): 529-40.

.- PHILLIPS R.E., ROWLAND-JONES S. NIXON D.F., *et al.* Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature* 1991;354:453-9.

.- PIATAK M JR, SAAG MS, YANG LC, CLARK SJ, *et al.* High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993;259(5102):1749-54.

.- PINDBORG JJ. Classification of oral lesions associated with HIV infection. *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 1989; 67: 292-295.

- .- POWDERLY WG, LANDAY A, LEDERMAN MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. The end of opportunism?. JAMA 1998; 280: 72-7.
- .- RANGANATHAN K., REDDY BVR., KUMARASAMY N, SOLOMON S, VISWANATHAN R, JOHNSON NW. Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 300 south Indian patients. Oral Diseases 2000; 6: 152-157.
- .- RAMÍREZ V, GONZÁLEZ A , DE LA ROSA *et al.* Oral lesions in Mexican HIV-infected patients. J Oral Pathol Med 1990; 19: 482-85.
- .- RAMIREZ-AMADOR V, REYES-TERÁN G, PONCE DE LEON S. Oral lesions of HIV-infection in Mexico city. En: Greenspan JS, Greenspan D, editors. Oral manifestations of HIV infection. San Francisco: Quintessence Publishing Co. Inc, 1995; 73-9.
- .- RAMIREZ-AMADOR V, ESQUIVEL-PEDRAZA L, PONCE DE LEON SA, PONCE DE LEON SE. Prognostic value of oral candidosis and hairy leukoplakia in 111 Mexican HIV-infected patients. J Oral Pathol Med 1996; 25: 206-211.
- .- RAMIREZ-AMADOR V, ESQUIVEL-PEDRAZA L, SIERRA-MADERO J, PONCE DE LEON SA, PONCE DE LEON S. Oral manifestations of HIV infection by gender and transmission category in Mexico City. J Oral Pathol Med 1998 Mar 27:135-40.
- .- RAMIREZ-AMADOR V, ESQUIVEL-PEDRAZA L, SIERRA-MADERO J, ANAYA SAAVEDRA G, GONZALEZ-RAMIREZ C, PONCE-DE-LEÓN S. The Changing Clinical Spectrum of Human Immunodeficiency Virus

(HIV)-Related Oral Lesions in 1,000 Consecutive Patients: A 12-Year Study in a Referral Center in Mexico. *Medicine (Baltimore)* 2003 Jan 82:39-50.

.- RAVINA A, FICARRA G, CHIODO M, MAZZETTI M, RAMAGNANI S. Relationship of circulating CD4+ T-lymphocytes and p24 antigenemia to the risk of developing AIDS in HIV-infected subjects with oral hairy leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 108-11.

.- REICHART P, LANGFORD A, GELDERBLOM H, *et al*. Oral hairy leukoplakia: observations in 95 cases and review of the literatura. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 410-415.

.- REICHART PA, KOHN H. Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Dis* 1996 Dec 2:291-4.

.- REZNIK D. Recognition and Management of Oral Manifestations of HIV and AIDS infection, 1999. Disponible en: <http://www.hivdent.org>.

.- RIVERO A, SANTOS J. Clínica de la infección por VIH En: Velasco Ortega ed. *Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario*. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.

.- ROBINSON PG, CHALLACOMBE SJ, SHEIHAM A, ZAKRZEWSKA JM. Is erythematous Candidiasis associated with advance HIV diseases?. *Oral Dis* 1997; 3: suppl. (1): S116-S118.

.- ROBISON V, IAMAROON A, PONGSIRIWET S, SENNUN S, KINGKAEW C, KINGKAEW D, *et al*. Oral lesions in persons with advanced HIV infection in Thailand, 2000. Disponible en: <http://www.hivdent.org>.

- .- ROMO G. J.; SIDA manejo del paciente con HIV; El Manual Moderno S.A. de C.V.; 2da. Edición; México, D.F.; 6, 53, 55, 136, 137; 1997.
- .- ROSENBERG RA, SCHNEIDER K, COHEN NL. Head and Neck presentations of acquired immunodeficiency síndrome. Laryngoscope 1989; 94: 401-405.
- .- SAAG MS. Natural history of HIV-1 diseases. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi G, eds. Text-book AIDS Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 45-53.
- .- SAMARANAYAKE LP. Oral mycoses in HIV infection. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1992; 73 (2): 171-180.
- .- SANDE; VOLBERDING; The medical management of AIDS; W.D. Daunders Company; 5ta. Edición; Philadelphia; 173, 174, 175, 176; 1997.
- .- SAPP P. J.; Contemporary oral and maxillofacial pathology; Mosby; St. Louis Missouri; 199,217,221;1997.
- .- SCHMIDT-WESTHAUSEN A, PRIEPKE F, BERGMANN F, REICHART P. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. J Oral Pathol Med 2000; 29: 236-41.
- .- SCHULTEN EA, TEN KATE RW, VAN DER WAAL I. The impact of oral examination on the Center for Diseases Control classification of subjects with Human Immunodeficiency Virus infection. Arch Inter Med 1990; 150: 1259-61.

.- SCULLY C, LASKARIS G, PINDBORG JJ, PORTER SR & REICHART P. Oral manifestation of HIV infection and their management (I). More common lesions. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1991; 71: 158-166.

.- SCULLY C, LASKARIS G, PINDBORG JJ, PORTER SR & REICHART P. Oral manifestation of HIV infection and their management (II). Less common lesions. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, 1991; 71: 167-171.

.- SEDANO H. Frequent oral diseases in HIV Positive and AIDS patient, 1997. Disponible en: <http://www.dent.ucla>.

.- SEPKOWITZ KA, Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet 1998; 351: 228-30.

.- SHIBOSKI CH, HILTON JF, NEUHAUS JM, CANCHOLA A, GREENSPAN D. Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. A longitudinal analysis. The University of California, San Francisco Oral AIDS Center Epidemiology Collaborative Group. Arch Intern Med 1996 Oct 156:2249-54

.- SHIODT M PINDBORG JJ. AIDS and the oral cavity. Epidemiology and clinical oral manifestations of human immunodeficiency virus infection: a review. Inter J Oral Maxillo Surg 1987; 16: 1-14.

.- SILVERMAN S, GALLO JW, MCKNIGHT ML, MAYER P, DESANZ S, TAN MM. Clinical characteristics and management responses in 85

HIV-infected patients with oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 Oct 82:402-7.

.- SINICCO A, RAITERI R, FLECCHIA G, GRECO D, MONIACI D. Predictive value of the HIV-related oral lesions. 2. European Conf. on Clinical Aspects of HIV infection, Brussels 1990, March 8-9, Abstrac N° 39.

.- STANLEY S. Y FAUCI A. Acquired ImmunoDeficiency Syndrome. *Clinical Immunology, Principles and Practice*. Rich, RR (de). Mosby St Louis BO. 707-737 pp.

.- STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE, *et al*. Herpesvirus infection in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 114S-120S.

.- SUGIHARA K, REICHART PA, GELDERBLOM HR. Molluscum contagiosum associated with AIDS: a case report with ultraestructural study. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 235-9.

.- SYRJÄNEN S, LEIMOLA-VIRTANEN R, SCHIMDT-WESTHAUSEN A, REICHART PA. Oral ulcers in AIDS patients frequently associated with cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) infections. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 204-9.

.- TAPPUNI A, FLEMING J. The effect of antirretroviral 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: 523-8.

- .- TINDALL B Y COOPER DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. AIDS. 1991; 5:1-4.
- .- TORIAN LV, MAKKI HA, MENZIES IB, MURRILL CS, WEISFUSE IB. HIV infection in men who have sex with men, New York City Department of Health sexually transmitted disease clinics, 1990-1999: a decade of serosurveillance finds that racial disparities and associations between HIV and gonorrhea persist. Sex Trans Dis 2002; 29 Feb: 73-8.
- .- TOVAR V, GUERRA ME, BRAVO-SOSA IM, ALBORNOZ E, LAMBERTINI A, IBARRA G, BRITO A. Manifestaciones bucales e infecciosas oportunistas mas frecuentes encontradas en 208 pacientes con infección por VIH/SIDA. Acta Odontológica Venezolana 2002; 40 (3): 122-25.
- .- TRONO D. HIV accessory proteins: leading roles for the supporting cast. Cell 1995; 82. 189-192.
- .- TSANG P.C., SAMARANAYAKE L.P. Oral manifestation of HIV infection in a group of predominantly ethnic Chinese. J Oral Pathol Med 1999; 28:122-7.
- .- UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, Junio 2000.
- .- UNAIDS: AIDS Epidemic Update, December 2000
- .- UNAIDS: AIDS Epidemic Update, December 2001
- .- UNAIDS, UNICEF, PAHO, WHO. Venezuela epidemiological facts sheets, on HIV/AIDS and sexually transmitted infections. Update 2002.

- .- VAN DER WAAL I, SCHEPMAN KP, VAN DER MEIJ EH, SMEELE LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. Oral Oncol 1997 Sep 33:291-301
- VALENCIANO L Introducción y situación epidemiológica. En: Velasco Ortega ed. Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.
- .- VELASCO ORTEGA E. Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.
- .- VELASCO E, BULLÓN P. Clasificación de las lesiones orales asociadas a la infección por VIH. En: Velasco Ortega ed. Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.
- .- VEMAZZA PI., GILLIAM BL., FLEPP *et al.* Effect of antiviral treatment on the shedding of HIV-1 in semen. AIDS 1997; 10: 1249-54.
- .- WARNER NA. Clinical detection and diagnosis of human immunodeficiency virus infection in practice. Microbiology. 1996;9(5):276-281.
- .- WEI X, GHOSH, TAYLOR, JOHNSON, EMINI, DEUTSCH *et al.* Viral dynamics in HIV-1 infection. Nature 1995; 373 (12) jan: 117–22.
- .- WEINERT M, GIMES RM, LYNCH DP. Oral manifestations of HIV infection. Ann Intern Med 1996; 125: 485-96.

- .- WESCOTT WB, CORRELL RW. Firm purplish-red nodular mass in the hard palate. J Am Dent assoc 1982; 105: 1040-03.
- .- WINKLER J.; Periodontal disease associated with HIV infection; Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, 73: 145-150, 1992.
- .- WHO-EC COLLABORATING CENTRE ON AIDS. AIDS surveillance in Europe. Quartely Report nº 37, 1993.