

318322

35
26

UNIVERSIDAD LATINOAMERICANA

ESCUELA DE ODONTOLOGIA

Incorporada a la
Universidad Nacional Autónoma de México



**LESIONES BUCALES FRECUENTEMENTE
ASOCIADAS A LA INFECCION POR
VIH Y SIDA**

TESIS

Que para obtener el Título de
CIRUJANO DENTISTA

Presenta

REBECA ESPERANZA UGALDE URIBE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**
México, D.F.

276691

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**LESIONES BUCALES FRECUENTEMENTE
ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR
VIH Y SIDA**

REBECA ESPERANZA UGALDE URIBE

Con cariño para Alberto y Rebeca

Gracias a

Dr. José Luis Cortes B.
Dra. Velia Ramírez A.
Dra. Martha González G.
Dra. Lilly Esquivel P.
Dra. Esthela de la Rosa.
Dr. Diego Genovés B.

INDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR VIH | 3 |
| 1.1. Patogénesis | 3 |
| 1.2. Epidemiología | 14 |
| CAPÍTULO 2 MANIFESTACIONES BUCALES | 19 |
| 2.1. Lesiones blancas no ulcerativas | 23 |
| 2.1.1. Candidosis | 23 |
| 2.1.2. Leucoplasia vellosa | 35 |
| 2.2. Lesiones rojas no ulcerativas | 40 |
| 2.2.1. Sarcoma de Kaposi | 40 |
| 2.2.2. Linfoma No-Hodgkin | 51 |
| 2.3. Lesiones ulcerativas | 56 |
| 2.3.1. Úlceras recurrentes | 56 |
| 2.3.2. Úlceras por virus | 59 |
| 2.3.3. Histoplasmosis | 62 |
| 2.4. Anormalidades de las estructuras de la cavidad oral | 63 |
| 2.4.1. Enfermedades periodontales | 63 |
| 2.4.2. Enfermedades de las glándulas salivales | 66 |
| CAPITULO 3 MARCADORES DE PROGRESION | |
| 3.1. Marcadores de laboratorio | 70 |
| 3.2. Marcadores clínicos | 72 |
| CONCLUSIONES | 77 |
| GLOSARIO | 79 |
| REFERENCIAS | 81 |

INTRODUCCIÓN

El virus que provoca el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida fue identificado en París, en el Institut Pasteur, en 1983 por el Dr. Luc Montagnier, quien nombró al virus como Linfadenopatía Asociada al Virus (LAV), en mayo de 1984, el Dr. Robert Gallo, del National Cancer Institute de Bethesda, E.U.A. también descubrió el virus llamándolo célula Linfotrópica Humana Virus Tipo III (HTLV-III), cuyo nombre ha tenido mayor difusión. A veces se encuentra en la literatura como HTLV-III-LAV. En Agosto de 1984 el Dr. Jay Levy y sus colegas de la Universidad de California en San Francisco también lograron aislar al virus al cual designaron como retrovirus asociado al SIDA (ARV), finalmente en Mayo de 1986, después de meses de deliberaciones el subcomite autorizado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, propuso que los tres nombres se reemplazaran por el de Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH. (1)

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se informó por primera vez al Centro de Control de Enfermedades (CDC) en 1981, y es quizá la enfermedad más nueva del ser humano y con seguridad la pandemia más reciente. Afecta por lo general a grupos específicos como la comunidad homosexual, drogadictos que utilizan vía endovenosa, a hemofílicos, y más recientemente, a la comunidad heterosexual, toda la población es considerada potencialmente de riesgo para adquirir la enfermedad. Ésta consiste fundamentalmente en una inmunosupresión intensa en donde el individuo puede desarrollar infecciones oportunistas y algunas neoplasias como Sarcoma de Kaposi y Linfomas no Hodgking de diferente tipo y grado de malignidad, enfermedades neurodegenerativas o ambas.

Toda la enfermedad se desarrolla implicando al Sistema Inmunológico.(1) Las manifestaciones bucales en pacientes infectados por el VIH y que desarrollan SIDA son muy frecuentes. El conocimiento y reconocimiento de estas lesiones resulta importante debido a que algunas de ellas pueden presentarse en etapas tempranas de la infección, el odontólogo debe de estar capacitado y comprometido para reunir los datos necesarios en una historia clínica completa, diagnosticar las lesiones y canalizar al paciente al especialista. Algunas lesiones son consideradas como marcadores de progresión y deterioro de la enfermedad, este es fundamentalmente el objetivo de la presente investigación.

A lo largo de este documento se desarrollaran de manera general la patogénesis del VIH, la historia natural de la enfermedad, la epidemiología en las cuales se fundamenta la comprensión y la magnitud de la epidemia, así como los aspectos más importantes de las manifestaciones bucales más fuertemente asociadas al VIH y SIDA incluyendo su frecuencia, etiología, características clínicas, diagnóstico, tratamiento, relación con el virus y la enfermedad incluyendo su importancia pronóstica.

CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR VIH

1.1. PATOGÉNESIS

El VIH-1 pertenece a la familia Retroviridae, estos virus contienen RNA y se replican mediante una DNA polimerasa dependiente del RNA denominada transcriptasa inversa. El VIH-1 es un virus con envoltura que contiene una región central, en la que se encuentran dos copias idénticas de RNA genómico, este contiene a la transcriptasa inversa. El centro del virus esta rodeado por las proteínas de la cápside, que contiene a la proteína p24 como antígeno principal. La glicoproteína 120 (gp120) constituye la superficie externa del virus y provee el sitio de unión para el receptor celular.

El ciclo de vida del VIH-1 principia con la unión de la envoltura viral al receptor celular CD4 presente principalmente en las superficies de las células T inmaduras, células T CD4+ (cTCD4+) circulantes llamadas "helper", y en menor grado monocitos, macrófagos, células dendríticas foliculares y células microgliales. La molécula CD4 se une de manera específica y con una afinidad extremadamente alta a la gp 120 de la envoltura del VIH-1. La conformación de la gp120 es importante para su unión con la molécula CD4 pues se requiere de una interacción entre ambas. Después de esta unión, el VIH-1 entra al citoplasma de la célula blanco por un mecanismo de fusión entre la envoltura del virus y la membrana celular, y no por endocitosis como sucede en la mayoría de las infecciones por virus. Una vez que el virus ha entrado a la célula el RNA es transcrito a una copia del DNA por la acción de la enzima viral transcriptasa inversa; esta reacción ocurre en el citoplasma dentro de las primeras seis horas de la infección.

El DNA sintetizado se dirige al núcleo en donde se inserta al DNA genómico de la célula huésped, este mecanismo se denomina integración y es esencial para que las células produzcan viriones progenie y este proceso es efectuado por la enzima integrasa. En esta fase del ciclo viral se designa como provirus. El DNA proviral integrado al genoma de la célula huésped, semeja un gen celular y la información viral permanece como parte del DNA nuclear durante el tiempo de vida de la célula infectada, esta propiedad del virus asegura que una persona una vez infectada permanece con el VIH de por vida.

Una característica particular del ciclo de vida retroviral después de la integración, es su capacidad para persistir en un estado aparentemente inactivo, silente, es decir, sin la producción de mensajes vírales o proteínas. Sin embargo, durante este período, virtualmente todos los pacientes infectados por el VIH, tienen un deterioro gradual del sistema inmune que se manifiesta primeramente por las alteraciones en la función cooperadora de las cT CD4+ y después por la disminución progresiva de sus niveles circulantes. Esto ha hecho suponer que no existe un verdadero estado de latencia viral durante el curso de la infección por VIH. La infección por VIH-1 resulta un síndrome agudo que se desarrolla de 3 a 6 semanas después de la exposición y se caracteriza por una replicación viral de alto grado y una disminución transitoria de las cT CD4+ así como una alteración de tránsito de las células mononucleares entre la sangre y los órganos linfoides periféricos. Las consecuencias inmediatas de la infección aguda dependen de la naturaleza del virus infectante, la coexistencia de otros agentes infecciosos, el sitio de la inoculación y el estado inmunológico del huésped.

El VIH se disemina ampliamente en esta etapa, lo que sugiere que en el curso subsecuente de la infección puede estar influenciado por la búsqueda por parte del VIH de sitios de refugio. La intensa respuesta del sistema inmune del huésped que ocurre de 1 semana a 3 meses después de la infección, podría ser la responsable de eliminar a las cT infectadas y de disminuir la viremia, esto explicaría el decremento de las cT CD4+, el aumento de cT CD8+ y la consecuente inversión del cociente CD4/CD8 que caracteriza a este período. Los niveles basales de las cT CD4+ retornan a su normalidad y los pacientes comienzan un período largo asintomático de aproximadamente 10 años en promedio, denominado fase de latencia clínica.

Desde el punto de vista microbiológico, no existe una latencia viral en todas las células infectadas de un determinado individuo aún durante el período de latencia clínica. A pesar de los niveles bajos de viremia en las células mononucleares de la sangre periférica, ocurre un incremento paulatino de células circulantes infectadas y una disminución progresiva de las cT CD4+ lo que hace suponer que el VIH se oculta en sitios inmunológicamente privilegiados en donde podría producir sus efectos deletéreos sobre el sistema inmune del huésped.

Por otra parte la respuesta inmune a la infección por el VIH-1 la constituyen:

- a) La producción de anticuerpos (Ac).
- b) La respuesta mediada por células.

La producción de Ac unen, inactivan o neutralizan al virus esto forma parte de la respuesta convencional del huésped contra las enfermedades virales. En la fase inicial de la infección por VIH-1 la presencia de Ac contra el virus es uno de los

signos que se detectan con mayor facilidad, la respuesta se dirige contra la p24 de la cápside viral. Se asume que el efecto antiviral principal de los Ac se debe a su capacidad de neutralización, sin embargo, por lo general en los sujetos infectados por VIH-1 no se ha observado consistencia ni reproducibilidad por el contrario si se encuentran presentes, habitualmente los títulos de Ac neutralizantes son bajos, esto es que no tiene una función definitiva o suficiente para controlar la infección primaria, además conforme la infección progresa los Ac neutralizantes parecen ser

sustituidos por Ac inductores de activación del VIH. Por otra parte, los Ac dirigidos hacia algunas regiones de la envoltura, pueden tener una función protectora dada su capacidad para regular la citotoxicidad dependiente del Ac, que es reconocido por las células Natural Killer (NK) y son destruidos por mecanismos citotóxicos muy probablemente mediados por citocinas.

La respuesta mediada por células y el sistema eficiente de citocinas, es uno de los avances más importantes en la patogénesis del VIH, y consiste en el descubrimiento de que las cT CD4+ pueden dividirse en 2 subgrupos con base a la producción de citocinas, llamados TH1 y TH2, el primero produce interferón (IFN) e Interleucina (IL) 2 que promueven la respuesta inmune efectora mediada por células, mientras que las clonas del segundo grupo secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y posiblemente IL-13 que influyen en el desarrollo de las células B y las respuestas de Ac. Varias citocinas producidas por cada grupo son capaces de regular la proliferación, síntesis y activación biológica del grupo opuesto. Las citocinas producidas por las clonas TH2 son capaces de producir una regulación negativa de los mecanismos inmunológicos efectores mediados por células, esto es importante

ya que puede explicar ciertos eventos inmunológicos paradójicos en la infección por VIH, como el de la disminución en la función cooperadora de las cT CD4+ y una progresión descendiente de sus niveles circulantes. Así como un incremento de la actividad de los linfocitos B, esto puede explicarse con la hipótesis de un cambio de Th1 a Th2 en la progresión a SIDA. Las interacciones complejas y la regulación cruzada de citocinas podrían contribuir con la pérdida de la función cooperadora de las cT CD4+ de los sujetos infectados. A estos eventos se suma la pérdida de la función de las células citotóxicas que puede deberse a la selección de mutantes de VIH. Las cT pueden destruir a las células infectadas por el VIH-1, al reconocer a los Ag virales, se han detectado cT específicas de VIH en diferentes etapas clínicas de la infección. Esto es raro puesto, que la detección de este tipo de células específicas en otras enfermedades virales requieren la estimulación antigénica in vitro. En contraste, la función citolítica antiviral de las cT disminuye en los individuos con progresión de la enfermedad. Por todo lo anterior es razonable suponer que la respuesta del sistema inmune contra el VIH-1, pueda tener un papel activo para detener temporalmente el curso de la infección y que sus efectos puedan desviar el balance de una infección aguda a una persistente.

La persistencia de la infección por VIH significa que el virus desarrolla estrategias para evitar su eliminación. Una de ellas es la mutación de sus secuencias (epítopes), esto significa que el VIH no permanece en los sujetos con la infección como un virus que mantiene sus estructuras originales, sino como una población de variantes que constantemente sufre mutaciones. Esto se debe a la alta tasa de error en las incorporaciones de la transcriptasa inversa, dando como resultado un

error en la incorporación por genóma en cada ciclo de replicación. Lo anterior permite suponer que las mutantes resultantes de las presiones selectivas a las que el VIH es sometido desde la infección primaria durante la fase de replicación y diseminación pueden ser capaces de evadir la respuesta inmune e infectar a otras células.

Otra estrategia pueden ser los sitios de refugio, se ha demostrado que la enfermedad se encuentra activa en los tejidos linfoides durante el periodo de latencia clínica a pesar de una activada baja en la sangre, el grado de replicación es constantemente mayor en los órganos linfoides en todas las etapas de la infección. Las características del microambiente de dichos órganos son ideales para el establecimiento inicial y la propagación de la infección por VIH, por tanto la sangre periférica no refleja el estado real de la enfermedad, particularmente en las etapas temprana e intermedia de la infección. En estas etapas, los órganos linfoides funcionan como reservorio del virus y sus partículas virales pueden ser transportadas de manera pasiva, de forma que resultan ser infecciosas para otras células blanco, especialmente para las cT CD4+ que transitan continuamente por estos órganos. (2)

TIPOS DE VIRUS

Se han identificado dos tipos de virus que causan SIDA, el VIH-1 que es el responsable de la mayoría de los casos de SIDA en el mundo particularmente en Europa y Estados Unidos. El segundo retrovirus llamado VIH-2 ha sido aislado en pacientes con SIDA principalmente en Africa.

Al parecer el VIH-2 es menos infeccioso y con un periodo de incubación más largo. El VIH-1 y el VIH-2 comparten aproximadamente el 60% de los nucleótidos de los genes gag y pol pero aparentemente en menor proporción con el gen env, este muestra una influencia en el fenotipo viral y produce en el huésped las respuestas inmunes.

Además existen reportes de algunos pacientes en los cuales se ha encontrado un bajo nivel de cT CD4+ presentando infecciones oportunistas, lo que sugiere la presencia de VIH, sin embargo, parecen no estar infectados ni por el VIH-1 o VIH-2, a este tipo de trastorno se le ha denominado linfopenia CD4+ idiopática.(3)

CLASIFICACION DE LA INFECCIÓN

Debido a que la manifestación principal de la infección por VIH es la depleción en la cantidad de células T CD4+, el CDC propone la siguiente clasificación en pacientes infectados por VIH, la cual consiste en la combinación de su estatus inmunológico, es decir el número de cT CD4+ y los signos característicos de tres distintas categorías clínicas:

Estatus inmunológico:

| | |
|-------------|---|
| Categoría 1 | 500 o más cel./mm ³ en sangre |
| Categoría 2 | 200-499 cel./mm ³ en sangre |
| Categoría 3 | Menos de 200 cel./mm ³ en sangre |

Las categorías clínicas son las siguientes:

Categoría A

En la cual puede ocurrir una o más de las condiciones del listado en adolescentes o adultos VIH+. Y las condiciones de las categorías B y C no deben de estar presentes.

- Infección por VIH asintomática
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección aguda por VIH

Categoría B

Consiste en síntomas en adolescentes o adultos que no están incluidos en los criterios de definición de SIDA (categoría clínica C) y puede seguir al menos uno de los siguientes parámetros:

- Condiciones que son atribuibles a infección por VIH o son indicativos de un defecto en las células mediadoras de la inmunidad
- Condiciones que son consideradas relacionadas con la infección por VIH como:
 - Angiomatosis bacilar.
 - Endocarditis, meningitis, neumonía de origen bacteriano.
 - *Candidosis orofaríngea*.
 - Candidosis vulvovaginal, persistente, frecuente y que responde de manera pobre al tratamiento.
 - Carcinoma cervical.
 - Síntomas como temperatura de al menos 38.9° o diarrea de por lo menos un mes de duración.
 - *Leucoplasia Vellosa*
 - Herpes zoster de por lo menos dos distintos episodios.
 - Trombocitopenia idiopática.
 - Listeriosis.
 - Neocarditis.

Categoría C

Incluye cualquier condición listada a continuación. Todas esas condiciones son fuertemente asociadas a un estado de inmunosupresión intensa.

SITUACIONES CLINICAS DIAGNOSTICAS DE SIDA SEGUN LA CDC

- Candidosis traqueal, bronqueal o pulmonar.
- Candidosis esofágica
- Carcinoma de cérvix invasivo
- Coccidioidomicosis diseminada en una localización diferente o además de los pulmones y ganglios linfáticos cervicales o hiliares.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes.
- Infección por CMV, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en paciente de más de un mes de edad.
- Retinitis por CMV
- Encefalopatía por VIH
- Infección por virus Herpes Simplex que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de duración.
- Histoplasmosis diseminada en una localización diferente o además de los pulmones y ganglios linfáticos cervicales o hiliares.
- Isoporidiasis crónica.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt o equivalente.
- Linfoma inmunoblástico o equivalente.
- Linfoma cerebral primario.
- Infección por *Micobacterium avium-intracelulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.
- TBC pulmonar.
- TBC extrapulmonar o diseminada.
- Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Neumonía recurrente.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Síndrome de desgaste.

TABLA 1 CLASIFICACION DE LA INFECCION POR VIH

| cT CD4+ | Categorías Clínicas | | |
|----------------------------|--|--|--|
| | A | B | C |
| | Asintomáticos, linfadenopatía persistente o infección aguda por VIH | Sintomáticos pero no incluidos en la categoría C | Alguna de las enfermedades que definen al SIDA |
| 1. >500/mm ³ | A1 | B1 | C1 |
| 2. 200-499/mm ³ | A2 | B2 | C2 |
| 3. <200/mm ³ | A3 | B3 | C3 |

El VIH prolifera de forma continua desde el momento en que infecta a un paciente, aunque a velocidades diferentes según el estado evolutivo de la infección. Se pueden distinguir las siguientes fases:

- a) Precoz o aguda de varias semanas de duración.
- b) Intermedia o crónica con replicación vírica activa, de varios años de duración.

c) Final o de crisis que clínicamente correspondería a lo que se denomina complejo relacionado con el SIDA. Desde el punto de vista virológico nunca se entra en una verdadera fase de latencia.

a) FASE AGUDA

Los mecanismos a través de los cuales se puede adquirir la infección por HIV-1 son la transmisión maternofetal y perinatal, incluyendo la transmisión por leche materna, transfusiones de sangre o derivados hemáticos, trasplantes de órganos, relaciones sexuales y el contacto directo con sangre. Es probable que la evolución a partir de ese momento sea relativamente independiente del mecanismo de transmisión, sin embargo, datos sugieren que el período de incubación varía significativamente con: la edad en la cual se adquirió el virus, por ejemplo los niños que adquirieron la infección por medio de transfusión y fueron menores de cinco años de edad el período de incubación fue menor a dos años, en comparación con los infantes que se infectaron de la misma forma pero que eran mayores de 5 años, estos tardaron 8 años en desarrollar la enfermedad. En homosexuales y hemofílico los este período es largo de 9 a 10 años. El paciente infectado permanecerá asintomático o presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido, paulatinamente aparecerá un antígeno p24 circulante (2-6 semanas) y posteriormente los diferentes tipos de anticuerpos por 1-3 meses, lo que coincidirá con la desaparición del antígeno p24. A lo largo de este proceso agudo puede haber una inmunodepresión transitoria, capaz incluso, de facilitar la aparición o reactivación de infecciones oportunistas como candidosis o infecciones sintomáticas por CMV.

b) FASE INTERMEDIA

Generalmente dura años y persiste la actividad proliferativa vírica, aunque a bajo nivel. Los pacientes pueden estar asintomáticos con o sin adenopatías y pueden presentar trombocitopenia. Los factores que influyen en la progresión de la enfermedad son : número absoluto y porcentaje de linfocitosT CD4+, antígeno VIH, anticuerpos frente a p24, valor de la ###-microglobulina y hemoglobina sérica.

c) FASE FINAL

El incremento de la actividad replicativa del virus coincide clínicamente con la aparición de una intensa alteración del estado general, infecciones oportunistas, ciertos tipos de neoplasias o trastornos neurológicos.

Se ha demostrado que las células mieloides progenitoras de la médula ósea y que expresan CD34 pueden ser infectadas in vitro por el VIH, por lo que estas células pueden ser un importante reservorio de VIH en el cuerpo.(4)

1.2.EPIDEMIOLOGIA

La magnitud de la epidemia por VIH, se ha caracterizado por una progresión ascendente y rápida que lo ha definido como pandemia. En el mundo, actualmente ocurren en promedio una infección por VIH cada 13 segundos y, una muerte por la infección o sus consecuencias cada 9 minutos.(2) En adultos el tiempo que transcurre entre la infección por VIH y el desarrollo de SIDA, es cerca de 10 a 11 años en ausencia de terapia antiviral. Algunos individuos desarrollan SIDA dentro de 5 años de la infección, esto representa menos de 20% de los pacientes infectados y otro 5% cursan asintomáticos sin un decremento en los conteos de cT

CD4+ manteniendo niveles de 500 cel/mm³. Sólo cerca del 2% o menos de las personas infectadas permanecen con niveles de replicación viral extremadamente bajos y conteos estables de cT CD4+, es decir dentro de los rangos normales, por periodos de más de 12 años. Un muy pequeño número de individuos portadores del VIH no progresan a SIDA en ausencia de terapia antiretroviral. (5)

El mayor crecimiento proporcional de la pandemia ocurrirá en Asia, América Latina y África. El 90% de las nuevas infecciones por VIH acontecerá en los países que ocupan estas regiones, es decir la mayor expansión tendrá lugar en el mundo subdesarrollado. (6,2)

De acuerdo a los reportes de la Organización Panamericana de la Salud, hasta Noviembre de 1997 se tenían notificados 1 736 958 casos de SIDA tanto en niños como adultos, y se estimaban 12 900 000 casos reales. Esta misma organización calculaba para la misma fecha que en el mundo se encontraban cerca de 30.6 millones de personas infectadas con VIH y 27 millones no sabían que eran portadoras. Esto significa que uno de cada 100 adultos sexualmente activos entre los 15 y 45 años está infectado por el virus. Se estima que diariamente se infectan 16 000 personas y si persisten las tendencias registradas en muchas partes del mundo, se calcula que para el año 2000 habrá más de 40 millones de personas viviendo con el VIH. (6)

A nivel mundial México ocupa el 11o. lugar, y el 3o. en el continente Americano después de E.U.A y Brasil. Desde un punto de vista macroepidemiológico, se reconocen cuatro patrones de transmisión del VIH que se designan por la zona geográfica en que predominan, estos son:

- * Patrón de Africa y el Caribe
- * Patrón de Estados Unidos y Europa Occidental
- * Patrón de Asia y Oceanía
- * Patrón de América Latina.

Para fines de esta investigación solo se desarrollara este ultimo patrón.

América Latina. la transmisión se inició a principios de los ochentas, aproximadamente 20 años más tarde que en Africa y el Caribe y unos pocos después de Estados Unidos. Existía una prevalencia de infección moderada en grupos de alto riesgo, principalmente varones homosexuales, sobre todo bisexuales, la transmisión sanguínea era importante. El análisis de los distintos patrones indica que la transmisión de VIH afecta al principio a homosexuales, pero a medida que la epidemia evoluciona la transmisión ocurre de preferencia en heterosexuales. (7)

La epidemia de SIDA en México ha presentado tres tendencias desde su inicio: en la primera hasta 1986, el incremento fue lento. Posteriormente entre 1987 y 1990 fue exponencial, y a partir de 1991, se ha amortiguado, sin embargo esta amortiguación se presenta principalmente en las áreas metropolitanas del país y

presenta periodos de duplicación de 16 meses. Este crecimiento también se observa principalmente en las áreas metropolitanas, en tanto que en las entidades del Pacífico, Centro y Sur, acusan periodos de duplicación de sólo 8 a 10 meses. La transmisión en hombres es aún homo/bisexual, pero la transmisión heterosexual muestra una tendencia en aumento, pues paso de 30.3%, en el primer trimestre de 1992 a 35.6% en el mismo periodo de 1997.(8)

Para el 1o. de Julio de 1988 se habían reportado 1 502 casos de SIDA en México y para entonces seguía un crecimiento exponencial, con periodo de duplicación de 7.7 meses. En ese entonces por cada caso femenino se observaban 11 masculinos.(7) Hasta el 31 de Diciembre de 1997 se tenían notificados un total de 33 632 casos, de los cuales 27 388 son masculinos y 4 419 femeninos con los siguientes porcentajes 86% y 14% con una relación de incidencia de 6/1, la edad de mayor prevalencia es para ambos géneros es de 25-30 años. Sin embargo, el número de casos registrados constituye una aproximación, debido al retraso en la notificación y al subdiagnóstico, considerando estos dos factores se estima que el número de casos reales es de 53 000, y más de 200 000 personas infectadas.

La epidemia en México mantiene un patrón predominantemente de transmisión sexual 91.1% en hombres y 55.8% en mujeres. La categoría de riesgo homosexual y bisexual masculina constituye la principal forma de contagio, pero también se observa un aumento importante en la categoría heterosexual. La mortalidad por SIDA en hombres de 25-34 años se ha incrementado considerablemente desde

1991, para 1996 esta representa la tercera causa de muerte, y la situación para las mujeres es análoga, paso del decimoquinto lugar al sexto como causa de muerte.

Otra tendencia importante en la epidemia del SIDA es la ruralización , ya que cada vez aumenta más el número de casos en comunidades campesinas de menos de 2 500 habitantes. Mientras que en 1994 representaba el 3.7% del total de los casos en 1997 se elevó al 6%, esto es , un incremento del 50% en solo dos años.(8)

CAPITULO 2 MANIFESTACIONES BUCALES

La peculiar alteración inmunitaria de los pacientes con SIDA condiciona la etología y las características de las infecciones oportunistas que presentan. Como la infección por el VIH-1 origina fundamentalmente una inmunosupresión celular por reducción de linfocitos T CD4+, la mayoría de las infecciones se deben a la reactivación de una infección latente adquirida años antes. Su cronología depende del balance entre la virulencia del microorganismo y el grado de inmunodepresión del paciente. Estudios recientes, muestran a algunas lesiones orales, como marcadores de deterioro de la función inmune *independiente* del conteo de cT CD4+, la identificación de estas lesiones, tiene una significancia pronóstica en el desarrollo del SIDA, de la cual se hablara más adelante.(4)

Entre las enfermedades bucales más frecuentes se encuentran la candidosis, las úlceras recurrentes, la leucoplasia velluda y las enfermedades periodontales. Las neoplasias malignas más comunes en estos pacientes son el Sarcoma de Kaposi y el Linfoma No-Hodgkin.(9,10)

La incidencia de cada una de estas lesiones parece estar influenciada por diversos factores como son: el genero, la raza, la via de infección, los hábitos, y la zona geográfica en donde se desarrolla la epidemia. En México la principal vía de contagio para mujeres es la transfusión, a diferencia de Estados Unidos y Europa en donde las mujeres se infectan en su mayoría por compartir jeringas. Así pues la

candidosis y la leucoplasia vellosa están presentes en mayor porcentaje entre los hombres que entre las mujeres, la candidosis eritematosa fue significativamente más alta en personas que adquirieron el virus por transfusión sanguínea en comparación con quienes se infectaron por vía sexual. El Sarcoma de Kaposi y la periodontitis ulceronecrosante se observaron únicamente en hombres y esta última

está asociada fuertemente con pacientes fumadores, las úlceras recurrentes se localizan preferentemente en aquellos individuos que contrajeron la infección por vía sexual o en sujetos fumadores. El uso de zidovudina está relacionado con la hiperpigmentación de las mucosas. (11,12,13)

El sitio en donde más comúnmente se localizan las lesiones es el paladar, en suma la mayoría de estas alteraciones produce signos y síntomas que pueden ser observados y notificados al doctor por el paciente, tales como:

- * Halitosis
- * Pérdida de peso
- * Dolor bucal
- * Sensibilidad a los cambios térmicos
- * Dificultad para deglutir
- * Xerostomía
- * Sangrado intraoral
- * Decoloración de la mucosa
- * Pérdida de órganos dentarios
- * Úlceras

Uno de los primeros pasos para el reconocimiento de estas entidades es la historia clínica y la examinación física. Esta debe de realizarse rutinariamente con las barreras de protección necesarias no sólo para los pacientes inmunocomprometidos. Estas medidas consisten en usar guantes, cubrebocas,

lentes de protección así como también usar instrumental esterilizado y/o desechables como gasas para extender la lengua, abatelenguas y contar con una buena iluminación. La examinación física consume sólo unos minutos y consiste en:

1. Examinación extraoral, especialmente los labios y sus comisuras en donde pueden aparecer vesículas o lesiones del tejido.
2. Revisar la mucosa interna de ambos labios buscando úlceras, membranas o masas.
3. Usando un abatelenguas para retraer los tejidos revisar:
 - a) Mucosa yugal buscando úlceras, membranas o masas
 - b) Examinar los dientes y encías, detectando los órganos dentarios ausentes, si las encías son eritematosas, si existe resección gingival, edema o si hay sangrado, úlceras membranosas, o aumento de volumen.
 - c) Examinación de la función salival, se realiza presionando un poco la parótida para observar si hay excreción de saliva por el conducto de Stenon.
4. Por medio de la palpación bidigital, es decir con el dedo índice dentro de la cavidad oral y el pulgar por fuera, determinar si existen masas en la mucosa oral y labios.

5. Así mismo palpar y observar el paladar, el piso de boca, y las glándulas salivales submandibulares.

6. La examinación de la lengua debe de incluir su extrusión con ayuda de una gasa y observar los bordes laterales. La palpación bimanual del piso de boca también puede ser usada para identificar linfadenopatias submandibulares y sublinguales.

7. Observar por último el paladar duro, blando y la orofaringe, presionando la lengua hacia abajo, así se podrá observar si existe asimetría de la elevación del paladar, eritema, exudados, úlceras, masas o pseudomembranas. (9)

CLASIFICACIÓN

A pesar de que existen más de 40 enfermedades bucales asociadas al SIDA , la mayor parte de ellas se manifiestan en un pequeño porcentaje por lo que en este trabajo se utilizara la clasificación de Weinert que organiza las lesiones con base en los siguientes cuatro criterios para facilitar el diagnóstico de las mismas.

a) Lesiones blancas no ulcerativas de la mucosa:

- Queilitis angular
- Candidosis pseudomembranosa
- Candidosis hiperplásica
- Leucoplasia vellosa

b) Lesiones rojas no ulcerativas de la mucosa:

- Candidosis eritematosa
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma No-Hodgkin

c) Lesiones úlcerativas:

- Úlceras recurrentes
- Úlceras por virus
- Histoplasmosis

- d) Anormalidades de las estructuras de la cavidad oral:
- Gingivitis (línea eritematosa)
 - Gingivitis necrozante
 - Periodontitis necrozante
 - Estomatitis necrozante
 - Enfermedad de las glándulas salivales

2.1.LESIONES BLANCAS NO ULCERATIVAS

Con excepción de la Leucoplasia vellosa estas lesiones son producidas por el hongo Candida albicans por lo que se agrupan en un solo apartado como candidosis.

2.1.1CANDIDOSIS FRECUENCIA

La candidosis es la manifestación más común de las lesiones en los pacientes con VIH, se presenta en aproximadamente el 90% de los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y en el 75% de los pacientes infectados por el VIH (14), en México se tienen informes en los cuales la prevalencia de esta lesión es del 77%.(15) Esta enfermedad junto con las úlceras recurrentes pueden estar presentes en cualquier estadio de la enfermedad por VIH, es decir desde la primo infección hasta la ultima fase de la enfermedad en donde los conteos de cT CD4+ son menores de 200/mm.³ (9)

El incremento en la susceptibilidad para desarrollar candidiasis ha sido notado en personas o muy jóvenes o muy viejas, desafortunadamente estos grupos rara vez son representados en las investigaciones de pacientes infectados por el VIH. Las

personas VIH positivas de más de 35 años, tienen el doble de posibilidades de desarrollar candidosis oral comparados con sujetos más jóvenes. Así mismo, el estado civil es un factor en el riesgo de desarrollar candidosis, se ha relacionado a los individuos que nunca se han casado con una menor frecuencia para desarrollar esta enfermedad, comparado con grupos de personas que han estado casadas, esto hace suponer que existe transmisión de especies de candida entre parejas. (14)

Otro factor de riesgo para desarrollar lesiones orales es el consumo de tabaco, específicamente para candidosis y leucoplasia vellosa, así como también un incremento en el riesgo para desarrollar úlceras recurrentes. Reportes indican que la lesión más frecuente en este grupo de riesgo es la candidosis seguida de la leucoplasia vellosa, Sarcoma de Kaposi, úlceras recurrentes, papilomas y herpes simplex. Algunos efectos, tanto locales como sistémicos del tabaco, han sido propuestos para explicar dichas relaciones incluyendo el transporte de *Candida albicans*, la reducción de las células de Langerhans, un incremento en la queratinización y los efectos sistémicos de la nicotina. (16)

Un problema creciente es el aumento de los casos de mujeres con SIDA, que representa el 18% de los nuevos casos en los Estados Unidos y es la tercera causa de muerte en ese país. La candidiasis en las mujeres puede presentarse también de manera vaginal la cual es común entre estas pacientes incrementando el riesgo de presentar candidosis oral. (17)

CARACTERÍSTICAS

La *Candida albicans* es una levadura que produce un pseudomicelio, en los frotis de exudados, *C. albicans* aparece como una levadura grampositiva en gemación o semejantes a hifas. En la enfermedad relacionada con el VIH, existe una relación entre *C. albicans* y la presencia de por lo menos la formación de 400 colonias de este hongo por milímetro de saliva. Esta relación se ha reportado en un estudio de Silverman, en donde mostró que el incremento de lesiones blancas de candida esta relacionada no sólo con el bajo nivel de cT CD4+, sino con el incremento de las colonias del hongo en cultivo, en comparación con las lesiones de candidosis eritematosa, que muestran un ligero incremento en esas variantes (18) esto puede explicar el por qué este tipo de candidosis ha sido encontrada como la variedad más frecuente en las etapas tempranas de la infección. (11)

Por otra parte en el 95% de los cultivos obtenidos de los frotis de pacientes con candidosis muestran a la *Candida albicans*, sin embargo también se identifica a *C.parasilosis*, *C.paratropicalis*, y que la infrecuencia de otras especies no altera ni el diagnóstico ni el tratamiento.(18) Existen dentro de los pacientes infectados por el VIH que presentan candidosis, una gran variedad de sub-cepas de *Candida albicans*, se tiene conocimiento de 44 biotipos distintos de *Candida albicans*. Sin embargo la epidemiología de la *C. albicans* ha sido poco estudiada, no existen reportes acerca de su distribución geográfica, ni de su participación en la enfermedad, además de que se encontró que el morfotipo del hongo en etapas tempranas de la enfermedad es distinto al que se encuentra en etapas tardías de la infección (19). Recientemente se han aislado cepas anormales de *Candida*

albicans procedentes de individuos VIH y pacientes con SIDA , por medio de estudios moleculares se ha clasificado a estas cepas como *Candida dubliniensis*. Estas especies difieren fenotípicamente de *Candida albicans*. Es importante señalar que este nuevo tipo de candida no se encuentra sola en los cultivos, generalmente está en asociación con *Candida albicans* y se encuentra con mucho mayor frecuencia en pacientes europeos que norteamericanos. Sin embargo, parece que no existe una característica clínica distinta entre los pacientes infectados por *Candida dubliniensis*, tampoco está relacionada con un tratamiento antifúngico anterior, con la orientación sexual del paciente o su estatus inmunológico, pero puede estar relacionada con el abuso de drogas intravenosas. Finalmente no existen datos que apoyen que exista colonización de este nuevo tipo de *Candida* en individuos sanos o en otros sitios anatómicos fuera de la cavidad oral. (20)

CLASIFICACIÓN Y EXAMEN CLÍNICO

Básicamente la Candidosis puede presentar cuatro entidades distintas, que son: *C. pseudomembranosa*, *C. eritematosa*, (estas dos presentan una alta incidencia tanto a nivel mundial como a nivel nacional) *C. hiperplásica* y *queilitis angular*. Con excepción de la *C. eritematosa* que es una lesión roja, todas las demás se presentan como lesiones de color blanco o amarillento.

La candidosis pseudomembranosa se caracteriza por lesiones de color blanco o crema, fácilmente desprendibles que dejan una zona eritematosa. Los sitios de mayor frecuencia son el paladar la mucosa labial y bucal y el dorso de la lengua.

La C. hiperplásica se muestra como placas blancas más firmes, similar a la leucoplasia. A diferencia de la C. eritematosa la cual se presenta como máculas o zonas de color rojo y su localización más frecuente es en el paladar duro y el dorso de la lengua. Este proceso infeccioso puede ser acompañado de dolor e *interferir en el sentido del gusto, la nutrición e hidratación del paciente*, y se presenta en el 30% de los pacientes infectados por VIH. (9,10,15)

PATOGÉNESIS

La candidosis es una entidad rara en pacientes que no están infectados por el VIH, usualmente se asocia con el uso de antibióticos o corticoesteroides, es causada por el hongo *Candida albicans*, este microorganismo habita comúnmente en la cavidad oral, por lo que la sola presencia del hongo no es suficiente para producir

enfermedad. De hecho debe de existir una penetración de los tejidos y una adhesión al epitelio para provocar infección.

Histopatológicamente el epitelio oral se caracteriza por presentar paraqueratosis, acantosis, y *pérdida de la cohesión de los estratos superficiales*, así como también la penetración de la hifa en el epitelio. Cabe destacar que en ocasiones esta penetración no se limita al epitelio, sino que también cruza la membrana basal invadiendo el tejido conectivo adyacente, la respuesta inflamatoria es moderada, siendo ausente en las áreas focales en donde se encuentra penetración de la hifa

A la observación de las muestras al microscopio electrónico se encontró que numerosas hifas y pseudohifas se encontraron en todos los casos, la penetración del organismo abarcaba no solamente la membrana citoplasmática, sino también

algunos organelos como la mitocondria y los ribosomas. Numerosas hifas se encontraron en la superficies de las células epiteliales. Esta penetración es el resultado de fuerzas físicas y enzimáticas, en particular la fosfolipasa de la *Candida albicans* las cuales están concentradas en las puntas de las hifas y la queratinasa que juegan un papel muy importante en el proceso invasivo, por otra parte durante este proceso la hifa puede romper las uniones los desmosomas por medio de enzimas favoreciendo la penetración. (21)

El mecanismo de adhesión de la candida es complejo, algunas investigaciones reportan que en las muestras de candidosis de pacientes VIH-positivos, en comparación con las muestras de sujetos negativos, se observa en los primeros una adherencia menor que los sujetos negativos, la fuerza con que el hongo se adhiere, tiende a incrementarse de manera paralela a la progresión del SIDA, esto es debido a la disminución o el cambio en la relación CD4/CD8. La exposición a tratamientos antimicóticos produce un ligero incremento en los mecanismos de adhesión de la candida, por lo tanto la combinación de los tratamiento previos, aunada al tratamiento actual y el estadio de la enfermedad, junto con la *disminución en la relación de CD4/CD8 incrementa la cohesión del hongo. Que los resultados de dicha investigación muestren que la adhesión de la C. albicans sea menor en los pacientes con SIDA que en los sujetos con mucosa oral normal, puede ser explicado por el hecho de que un medio con baja actividad inmunológica habilita a la colonización de hongos menos patógenos, los cambios adaptativos en las cepas de Candida albicans incrementan su capacidad de adhesión, de manera conjunta con la historia natural del SIDA hasta exceder a la población con mucosa*

oral normal, debido a que estos pacientes están expuestos a antimicóticos lo cual puede ser otro factor para seleccionar a cepas más patógenas. (22)

Por otra parte la adhesión del hongo al epitelio puede ser inhibida por la saliva debido a que esta contiene enzimas como la lizozima, lactoperoxidasa, lactoferrinas, así como también inmunoglobulinas e histatina. Esta última es un potente fungicida, por lo que la presencia de xerostomía contribuye al desarrollo de la candidosis, existen estudios en los cuales se muestra que la xerostomía es un "predictor " para la aparición de candidosis, mucho mejor que el conteo de cT CD4+, en este mismo estudio se encontró que los niveles de IgA eran bajos en pacientes que presentaban Candidosis por lo que se supone que esta inmunoglobulina inhibe la adhesión del hongo. Existe evidencia que muestra que los polimorfonucleares, macrófagos y monocitos poseen una actividad candidicida, sin embargo con el desarrollo de la inmunosupresión lo que puede predisponer a la diseminación de la infección. (14)

Otro factor que esta relacionado con la patogénesis de la candidosis es la anemia resultado de la terapia con AZT, esta se encuentra relacionada con la presencia de candidosis oral, principalmente en aquellos pacientes que presentan conteos de células CD4+ menores de 300/mm³. (14,23)

RELACIÓN CON VIH Y SIDA

El principal efecto de VIH sobre el sistema inmune es la depleción de linfocitos T CD4+ y el cambio en la relación CD4/CD8. (2,4) Es por esta razón que es necesario identificar a los pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar Candidosis oral, ya que existe evidencia de que esta enfermedad induce inmunosupresión y favorece el desarrollo del SIDA. La prevención y el tratamiento de la candidosis relacionada con VIH mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes (14). Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir en las fases tempranas de la inmunosupresión, es decir cuando los conteos de cT CD4+ están en niveles de 400 a 700 cel/mm³. Esta infección oportunista ocurre más frecuentemente en pacientes infectados con VIH y con bajos niveles de cT CD4+, esto se ha demostrado en diversos trabajos, en donde los conteos de linfocitos T CD4+ en pacientes con candidosis son significativamente menores que en los de los de pacientes con mucosa oral normal. En aquellos pacientes que presentaban candidosis pseudomembranosa, los niveles de estas células son significativamente menores que en los que está presente la candidosis eritematosa. Los pacientes que no están infectados por el VIH, muestran conteos de estas mismas células igualmente menores, esto demuestra que las células inmunes son importantes en la patogénesis de esta enfermedad. Otra relación es el sitio de desarrollo de la candidosis, así la candidosis orofaríngea ocurre cuando los niveles de estas células están por debajo de los 300/mm³ y la candidiasis esofágica cuando las células están por debajo de las 100cel/mm³.³ La prevalencia de la candidosis oral y la leucoplasia vellosa ha sido relacionada con la ausencia del anticuerpo p-24. (23,24)

Por otra parte la candidosis en asociación con niveles de linfocitos T CD4+ mayores de 200cel/L, es un marcador para iniciar terapia profiláctica contra *Pneumocystis carinni*. Se ha demostrado que el riesgo para desarrollar esta enfermedad en sujetos con estas características, es igual a la de aquellos que no presentan ni fiebre ni candidosis pseudomembranosa pero con niveles muy bajos de cT CD4+. (15,25)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la candidosis es presuntivo con bases clínica, sin embargo, cuando las manifestaciones sean confusas, el diagnóstico puede hacerse por medio de cultivos y una suspensión de hidroxido de potasio que muestren hifas y blastosporas. La respuesta al tratamiento antimicótico es también base del diagnóstico. El cultivo de *Candida* no es diagnóstico de infección, ya que hasta un 44% de los individuos pueden tener este organismo como componente habitual de la flora bucal. (26)

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento comienza por eliminar los factores predisponentes. Incluye antimicóticos tópicos y sistémicos. La candidosis oral en pacientes VIH+, usualmente responde a antimicóticos tópicos como la nistatina y el clotrimazol, pero suele reaparecer por lo que se sugiere el uso de antifungicos sistémicos como ketokonazol o fluconazol. Greenspan recomiendan clotrimazol 10mg, disuelto en la boca lentamente cinco veces al día, pastillas de nistatina de 200 000 unidades, una o dos disueltas en la boca cinco veces al día, o tabletas vaginales de 100 000

unidades disueltas en la boca tres veces al día. Los tratamientos sistémicos incluyen, fluconazol una tableta de 100 mg administrada diariamente o ketoconazol de 200 mg una o dos veces al día. (27)

El tratamiento con antimicóticos es razonablemente efectivo, pero no curativo, la profilaxis puede reducir la morbilidad y mortalidad, otro de los beneficios es el de la simplificación del manejo de los pacientes. La profilaxis previene el inicio de infecciones oportunistas, que comprometen aún más el sistema inmune de los pacientes como sucede con la candidosis oral, por lo que suele ser efectiva, sin embargo la candidiasis puede volverse refractaria y resistente como en el caso de fluconazol, que representa del 5-10% de los casos de candidosis resistente a antifúngicos. (28)

Un régimen semanal de 200mg de fluconazol es efectivo para prevenir la candidiasis orofaríngea y vaginal en las mujeres infectadas por el VIH. Además se ha determinado en otras investigaciones que esta misma dosis era suficiente para reducir de manera importante el riesgo de desarrollar criptocoidosis, sin embargo no se recomienda su uso como profiláctico debido al costo, el riesgo de resistencia a los azoles y el bajo riesgo de diseminación de la enfermedad. Con esta dosificación las tasas de infección pueden reducirse aproximadamente en un 50%. En las mujeres que tenían historia de algún episodio de candidosis, el riesgo para desarrollar uno nuevo prácticamente se duplicaba, esto en relación con aquellas pacientes que no habían presentado un cuadro de candidosis anterior. Las pacientes que son tratadas con fluconazol responden de mejor manera para no

desarrollar colonización vaginal por *Candida albicans*. La resistencia de *C. albicans* al fluconazol es poco común, y es más probable que esta resistencia ocurra entre pacientes con conteos de linfocitos muy bajos, menores a 50 células/mm³ y una exposición pasada al fluconazol. (17)

Una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes que presenten resistencia al fluconazol es el itraconazol ciclodextrin en solución, este tiene la ventaja de ser absorbido más consistentemente, el éxito del este tratamiento que básicamente consiste en administrar 400mg/día por 7 días en los casos en los cuales la candidosis no responde al fluconazol, debido a que menos de una tercera parte de las asilaciones resistentes a fluconazol lo son también al itraconazol. El mecanismo más importante por medio del cual las especies de *Candida* expresan resistencia es: la reducción de la permeabilidad de la membrana del hongo a los agentes de estos medicamentos. Las alteraciones de la enzima "blanco", común a todos los azoles puede explicar el fenómeno de resistencia cruzada entre el fluconazol y el itraconazol, que ha sido visto en un número reducido de casos. (29)

Sin embargo, la resistencia al fluconazol está comúnmente asociada a resistencias cruzadas con itraconazol, en estos casos la anfotericina B es el antimicótico (para tratar estas infecciones), recientemente se probó un nuevo azole el D0870, que exhibe un amplio rango de actividad antifúngica. Es más potente y esto ha sido comprobado en investigaciones in vitro, su efectividad ha sido demostrada para el 90% de las cepas de *C. albicans*, la concentración mínima inhibitoria fue menor que para las cepas tanto sensibles como resistentes al fluconazol. La eficacia

clínica de esta nueva droga, está estimada en un 50%, la tasa de recaídas en un período de dos semanas fue de 37%, en estos pacientes el conteo de linfocitos T CD4+ era de menos de 100cel/mm³ y en el 70% de las recaídas los pacientes tenían 3cel/mm³, los pocos casos de resistencia a fluconazol necesitaron dosis más altas de concentración mínima inhibitoria. Reportan una buena tolerancia al fármaco y pocos efectos adversos. (30)

Por otra parte, la transmisión de cepas durante los episodios de candidosis orofaríngea, no representaba una amenaza hasta el desarrollo de resistencia a los azoles. Estudios desarrollados sobre las micosis superficiales entre parejas sexuales, y su transmisión durante candidosis superficiales fue recientemente reportada en pacientes con vaginitis recurrentes. Las lesiones orales entre los compañeros sexuales fueron comparadas, encontrándose que en 8 de 10 parejas investigadas fueron idénticas o muy similares en comparación con las muestras de otras parejas, esto provee información para explicar la recurrencia de la infección. Así pues la frecuencia de encontrar cepas genéticamente idénticas de *Candida albicans* entre parejas sexuales VIH-positivos fue de un 70% en esta investigación 70%. Si esta transmisión de cepas es virulenta o solo reconstituye la flora bucal es una cuestión controversial, este estudio demostró que la transmisión de cepas de *Candida albicans* fue virulenta debido al hecho de que las lesiones volvieron a aparecer en algunos pacientes. La selección de cepas más virulentas pudo haber ocurrido después de un tratamiento con azoles o durante el curso de la infección por VIH. Otro dato interesante, fue el de encontrar que la virulencia de las cepas de *Candida albicans* resistentes al fluconazol adquirida por un integrante de la

pareja, pudo ser identificado como el microorganismo causante de la infección. Esto representa la primera evidencia de que las cepas resistentes al fluconazol, no siempre están asociadas a un decremento de la virulencia, estos datos soportan la hipótesis de que cepas de *Candida albicans* pueden ser transmitidas entre parejas sexuales, reconstituyendo la flora bucal, especialmente con clones resistentes que pueden causar episodios de candidosis orofaríngea entre pacientes VIH positivos.(31)

2.1.2. LEUCOPLASIA VELLOSA

FRECUENCIA

La leucoplasia vellosa era una lesión muy poco frecuente antes de la aparición del SIDA, en 1981 fue vista en hombres homosexuales de San Francisco y poco tiempo después fue asociada a la linfadenopatía generalizada persistente. Inicialmente estas lesiones eran confundidas con candidosis debido a la presencia de este hongo (32). Con la evolución de la epidemia, esta lesión puede también presentarse en mujeres y en todos los grupos de riesgo, incluyendo a individuos infectados por el VIH-2 (33). Las tasas de prevalencia para el sexo femenino son menores que para varones, la probabilidad de desarrollar esta lesión es 2.5 veces mayor para hombres que para mujeres.(11,12) Se calcula que la tasa de incidencia de la leucoplasia velluda varia hasta llegar al 42% de pacientes infectados por el VIH, dependiendo del estadio de la infección (9), y en datos específicos de la Ciudad de México esta lesión se encuentra presente en el 33% de los casos. (10,15)

PATOGÉNESIS

La leucoplasia vellosa pudiera ser una lesión provocada por el virus Epstein-Barr (VEB), ya que se ha demostrado la presencia de dicho virus en el tejido de la leucoplasia vellosa, como antígeno de la cápside de VEB con inmunofluorescencia, se observan partículas características al microscopio electrónico. Fue la primera lesión en la cual se encontró VEB en dicha forma prolífica y en replicación total. Al parecer las células de Langerhans se relacionan con la patogénia de la leucoplasia vellosa. En la leucoplasia vellosa están ausentes estas células o en número muy reducido, mientras que se presentan en cantidades normales, en la mucosa del mismo sujeto no afectada por la lesión. Greenspan observó que este tipo de células se encontraban sólo en el 9% de los casos. Esta perturbación del microambiente del epitelio es inducida por el VEB. Actualmente, se tienen reportes en los cuales se sostiene que la leucoplasia vellosa es producida por una directa y repetida infección sobre el epitelio y no como una reactivación del VEB en latencia. (32-34)

Los receptores de la membrana plasmática del queratocito para el VEB, fueron encontrados en la porción lateral de la lengua, pero no en el paladar duro o en la encía ortoqueratinizada. Como ya se ha mencionado, el VEB muestra replicación en la zonas en donde se encuentra la leucoplasia vellosa, los receptores en la leucoplasia oral corresponden precisamente a la localización del DNA-VEB por medio de hibridación in situ. También se ha demostrado que el VEB es una infección oportunista de la leucoplasia oral (32). No está claro por qué el VEB

infecta el epitelio de la lengua, como ya se menciono las células de Langerhans están disminuidas o ausentes en las lesiones de leucoplasia vellosa, por lo que estas células son dañadas directa o indirectamente por la infección por VIH, abriéndole camino al VEB hacia las células epiteliales ya sea reactivándolo o reinfectandolas.

Por otra parte no existe evidencia que afirme la presencia de VEB en las células basales epiteliales, lo que sugiere que las células epiteliales de la zona lateral de la lengua muestran receptores para el VEB. La hiperplasia vista en la leucoplasia vellosa puede ser producto de una proliferación de queratina tipo VI inducida por el VEB (34). El tabaquismo esta relacionado con un incremento considerable en el riesgo para desarrollar leucoplasia vellosa. La mucosa de los fumadores tiene un alto grado de diferenciación terminal y puede promover las condiciones adecuadas para la colonización e invasión de la candida, la actividad de este hongo juega un papel importante potenciado la replicación del VEB debido a que la penetración intraepitelial de la hifa permite que el VEB en la saliva entre en contacto con las células del estrato espinoso en donde la densidad del receptor epitelial para el VEB es alto y de esta forma pueda iniciar una infección. (Boutler35)

CUADRO CLÍNICO Y EXAMEN FÍSICO

La leucoplasia vellosa en una lesión blanca no desprendible, usualmente localizada en los bordes laterales de la lengua. La elongación de las papilas filiformes y la ausencia de síntomas son peculiaridades de la lesión. Esta puede aparecer unilateral o bilateralmente y sólo está presente en la superficie ventral de la lengua.

Ocasionalmente, el piso de boca, el paladar blando y los pilares amigdalinos se ven relacionados con la lesión. Las manifestaciones extraorales han sido reportadas en la faringe y el esófago. Rara vez las lesiones están también localizadas en la mucosa anal. (32) En pacientes con inmunosupresión general, o en aquellos que reciben trasplante de órganos puede aparecer una lesión de características similares a la leucoplasia vellosa, a la cual se le conoce como pseudo leucoplasia vellosa, pero no están infectados por el VIH y tampoco parece estar asociada a la presencia del VEB. (33,34)

RELACION CON CANDIDOSIS Y CON LA HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.

Tanto la leucoplasia vellosa como la candidosis oral, son hallazgos comunes en los pacientes infectados por el VIH, se les considera como marcadores de progresión a SIDA, sin embargo diversos estudios muestran que ambas lesiones pueden estar presentes también en los estadios avanzados de la enfermedad, por lo que también son consideradas como marcadores de severidad de la enfermedad. (24) Existe entre estas dos lesiones una relación cercana, la leucoplasia, a diferencia de la candidosis es una lesión que no puede ser removida, sin embargo hay que estudios muestran que la mayoría de los pacientes que presentan leucoplasia al aplicarles una preparación de hidroxido de potasio muestra hifas características de la infección por *C. albicans*. Existen datos de nuestro país, que muestran que del 10 al 48% de los pacientes que presentan esta lesión, en un año desarrollan el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida y a dos años del 22 al 63% de los casos, en comparación con la candidosis oral no hay diferencia significativa en el tiempo de progresión a SIDA. Entre ambas lesiones, los pacientes que muestran

candidosis sola o asociada con leucoplasia vellosa tienen un período de tiempo más corto de vida, que aquellos individuos que sólo muestran lesión por leucoplasia vellosa. Este estudio, muestra que la sobrevida de los pacientes mexicanos en los que se observa leucoplasia vellosa es en promedio 714 días (cerca de 30 meses) y que aquellos que presentan candidosis oral, sola o asociada con leucoplasia vellosa es de tan solo 511 días, (esto es 17 meses). En comparación con los pacientes que presentaron alguna otra manifestación oral, su sobrevida fue de 1043 días, cerca de 35 meses (15). Otro estudio muestra o sugiere que esta lesión puede ser identificada 24 meses antes del diagnóstico de SIDA y 41 meses antes de la muerte del paciente. El conteo de cT CD4+ es menor a $200/\text{mm}^3$, este decremento se ha visto relacionado con el avance de la enfermedad y acompañado por actividad del VEB. Sin embargo a diferencia de lo que sucede con la candidosis oral, la leucoplasia velluda no está asociada al decremento de la función inmune, es decir, la presencia de esta lesión no significa una disminución en el conteo de cT CD4+, a pesar de esto, la sobrevida de los pacientes con esta entidad patológica es de 25 meses en promedio, debido a que aunque el conteo de cT CD4+ sumen más de $300/\text{mm}^3$ la leucoplasia vellosa esta asociada con un pronóstico malo (33).

DIAGNÓSTICO

Los cambios histológicos que se presentan en la leucoplasia velluda son: los pliegues que semejan cabellos, hiperqueratosis, acantosis, vacuolación de bandas o grupos de células espinosas y una inflamación subepitelial escasa o nula. El diagnóstico suele hacerse con base a los hallazgos clínicos, sin embargo la

confirmación implica biopsia en la cual en un elevado porcentaje se encuentra el VEB. Los diagnósticos diferenciales que hay que considerar son: C. hiperplásica, leucoplasia asociada al tabaco, displasia epitelial y liquen plano.(26)

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para esta lesión, los antimicóticos locales o sistémicos son usados para tratar la leucoplasia vellosa. También pueden usarse dosis altas de aciclovir y el profármaco de desciclovir confirman la eficacia breve de concentraciones sanguíneas altas de aciclovir, sin embargo la leucoplasia vellosa reaparece poco después de interrumpir la terapéutica. Puede desaparecer en pacientes que reciben medicamentos como zidovudina. Existen investigadores

que recomiendan la exición quirúrgica en los casos en donde existen síntomas. No obstante, la leucoplasia vellosa puede desaparecer espontáneamente en cerca del 10.8% de los casos. (32)

2.2. LESIONES ROJAS NO ULCERATIVAS

2.2.1. SARCOMA DE KAPOSÍ

FRECUENCIA

El Sarcoma de Kaposi (SK) fue una de las primeras manifestaciones de la epidemia de SIDA, inicialmente el Sarcoma de Kaposi aparecía en el 40-45% de los pacientes con SIDA (28).

El SK es el tipo de neoplasia más frecuente entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, esta infección es un importante factor de riesgo para su desarrollo, esto es, que en los pacientes que presentan seropositividad para VIH o SIDA el riesgo de desarrollar Sarcoma de Kaposi es 20,000 más que el de la población en general. Sin embargo la sola infección por VIH no es determinante en el desarrollo de dicha neoplasia, tomando datos epidemiológicos encontramos que este tumor también ocurre en personas que no son portadoras del VIH, incluyendo a los pacientes inmunodeprimidos por trasplante de órganos, además de que, entre los individuos VIH positivos existen variantes para el riesgo del desarrollo del Sarcoma de Kaposi. Así pues, entre los individuos homosexuales, la presencia de esta neoplasia es mucho mayor que entre los pacientes seropositivos infectados por otras vías de contagio, como los hemofílicos y los niños (36,37). Estos datos sugieren que existe otro factor que puede ser sexualmente transmitido en la etiología o patogénesis del Sarcoma de Kaposi, este cofactor es el Herpes Virus tipo 8. (36)

En cuanto a la frecuencia del Sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA existen reportes de que se presenta en el 15% de los casos de SIDA en Estados Unidos y en 8% casos en nuestro país. En un estudio realizado en la Ciudad de México, se encontró que de las neoplasias presentes en pacientes VIH, la prevalencia del Sarcoma de Kaposi es del 81%. (38) Existen datos que hacen suponer un decremento en esta enfermedad, pero contrariamente a lo que se pensaba, existen estudios que demuestran que la disminución de la proporción de Sarcoma de Kaposi entre los individuos con SIDA no debe de ser interpretada como una

declinación en la incidencia del Sarcoma de Kaposi y que esto no es evidencia para pensar que el posible cofactor relacionado con su etiología esta decreciendo con el tiempo. Hay estudios que reportan un decremento en la incidencia del Sarcoma de Kaposi entre los pacientes con SIDA desde las primeras fases de la epidemia, algunos autores atribuyen esta disminución como un cambio en la conducta sexual, que trae como consecuencia la menor exposición al posible cofactor etiológico del Sarcoma de Kaposi. Lo que sí ha decrecido, es la tasa de incidencia de esta neoplasia en los años siguientes a la seroconversión, pero no así en el tiempo, por lo que este decremento no debe de ser interpretado como una baja en la incidencia del sarcoma. (39)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS

El Sarcoma de Kaposi es una neoplasia de origen multifocal que se manifiesta como numerosos nódulos vasculares en la piel, mucosas, ganglios y otros órganos. Se caracteriza por ser progresivo y tener un curso rápido. La presentación clínica de las lesiones tempranas del Sarcoma Kaposi bucal es de *macollas*, que subsecuentemente forman *placas o nódulos con o sin ulceración*. Generalmente son de color rojo o azul púrpura de aspecto vascular y su localización más frecuente son el paladar, la encía y la lengua. Las lesiones intraorales son frecuentemente asintomáticas, pero pueden volverse dolorosas si se ulceran y generalmente se sobreinfectan.(40) Las lesiones que produce el Sarcoma de Kaposi suelen dividirse en dos tipos, lesiones pequeñas, bien delineadas y las lesiones grandes e infiltrativas. Las lesiones pequeñas que se observan en menor porcentaje generalmente están confinadas a la submucosa

superficial, estas no presentan úlceras y no involucran la lámina propia ni se extienden más allá de los límites de la biopsia, el tejido conectivo se encuentra bien separado y existe un ligero infiltrado de linfocitos diseminado por toda la lesión. Estas lesiones tienen una *apariciencia macular*, generalmente son progresivas y presentan un ligero infiltrado linfocitario. Las lesiones grandes representan la mayoría de los casos, y están caracterizadas por la formación de las células fusiformes formando espacios vasculares largos. Microscópicamente hay evidencia de ulceración, los canales vasculares se encuentran con ángulos agudos, ramificaciones múltiples y una *apariciencia dilatada*, especialmente en la zona subyacente a la superficie. La extravasación de glóbulos rojos es constante en estas lesiones, las imágenes mitóticas fueron más comunes en las lesiones grandes que en las pequeñas.(41)

En nuestro país el Sarcoma de Kaposi es la neoplasia con la incidencia más alta, mostró el 81% de los casos estudiados, de estos, el 65% mostró lesiones en la cavidad oral, en estos pacientes se observó conjuntamente Sarcoma de Kaposi *en piel*. El *paladar es el lugar más frecuente*, otras localizaciones comunes pero de menor frecuencia es la *encía*, la lengua, la mucosa oral, las amígdalas y el piso de boca. El tamaño de las lesiones varía de 0.2 a 4.5 cm en el paladar y es de menor

tamaño en el resto de las zonas orales. Las lesiones orales agregadas al Sarcoma de Kaposi fueron las candidosis pseudomembranosa, y la leucoplasia vellosa. La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio IV de la enfermedad y sus conteos linfocitarios en el 87% de los pacientes, sumaba menos de 200/mm³. En este mismo estudio solamente en dos pacientes el Sarcoma de Kaposi fue la

primera manifestación de la enfermedad, en contraste con otros en donde se reporta que el Sarcoma de Kaposi es el hallazgo inicial en más del 70% de los casos. (38)

PATOGÉNESIS

El SK es una proliferación de células endoteliales y fibroblastos, la proporción de estos componentes varía de acuerdo a la etapa de la lesión, los factores angiogénicos y algunas interleucinas así como el factor de necrosis tumoral (FNT), participan como inductores de la proliferación celular y en consecuencia participan en el patogénesis del SK. Existen estudios, que demuestran que el agente oncostatin M es un factor de crecimiento de las células del Sarcoma de Kaposi, este agente es un potente mitógeno para estas células e induce la producción de Interleucina-6. El oncostatin-M puede ser histológicamente el agente transformante de las células del Sarcoma de Kaposi. (28)

Recientemente, se han encontrado secuencias del genoma de un nuevo herpesvirus llamado Herpesvirus asociado al Sarcoma de Kaposi (KSHV) o Herpes virus tipo 8 (HHV8), este herpesvirus es filogenéticamente más cercano al herpesvirus saimiri el cual causa una linfoproliferación agresiva en los monos y también al virus Epstein-Barr. (37) El HHV8 ha sido identificado en los tejidos en los cuales está presente el Sarcoma de Kaposi, estas secuencias se encontraron virtualmente en todas aquellas muestras de Sarcoma de Kaposi de pacientes con SIDA, y en la mayoría de los pacientes con dicha neoplasia pero VIH seronegativos. Como en el general de las infecciones por herpesvirus, la primo

infección por HHV8 provoca una respuesta humoral, sin embargo estos anticuerpos no previenen el establecimiento de una infección latente, que como es típico, puede ser detectada durante la vida del huésped, estos anticuerpos permanecen durante la latencia viral. La presencia de anticuerpos hacia herpesvirus denota una exposición pasada e indica una infección latente.(36)

Desde el descubrimiento en 1994 de este herpes virus, se han hallado secuencias de su DNA aparte de el Sarcoma de Kaposi, en el linfoma de cavidades corporales (BCBL), en la enfermedad de Castleman y en raros desordenes linfoproliferativos asociados al Sarcoma de Kaposi. Las células fusiformes y endoteliales de las lesiones de Sarcoma de Kaposi, albergan secuencias de HHV8, así como también aproximadamente el 50% de las células B circulantes de los pacientes con SIDA y Sarcoma de Kaposi y en aproximadamente el 7% de los pacientes con SIDA pero sin Sarcoma de Kaposi. Estudios confirman que el Herpes virus tipo 8 es transmitido sexualmente, pero que no está presente en la población en general, y algunos hallazgos suponen que este virus tiene un papel en el desarrollo o etiología de esta neoplasia. La prevalencia de la seropositividad del HHV8, es alta en pacientes con SIDA que presentan Sarcoma de Kaposi, de un 83% y en hombres homosexuales VIH positivos pero sin Sarcoma de Kaposi es del 35%, pero es significativamente menor en pacientes con sífilis:8%. La tasa de seroprevalencia en mujeres sin exposición sexual es muy baja, al igual que la de los individuos VIH-negativos donadores de sangre que representa del 0-1%. Existe una fuerte asociación entre la seropositividad de HHV8, infección por VIH y también por las enfermedades sexualmente transmitidas, sin embargo el hallazgo más importante es que en un gran grupo de

pacientes VIH positivos quienes adquirieron la infección por vía parenteral más que sexual, es decir hemotransfundidos y hemofílicos, las tasas de infección por HHV8 fueron similares que en aquellos sujetos VIH-negativos y esta relacionado con el bajo riesgo de desarrollar Sarcoma de Kaposi. Las bajas tasas de infección por HHV8 en estos pacientes y la estimación del riesgo para desarrollar SK es de 1-3%, este rango es similar en la tasa de seropositividad al HHV8 observado en los mismos grupos de pacientes. Por lo que la infección por VIH *per se* no siempre va acompañada del riesgo de adquirir la infección por HHV8, esto sugiere que la alta tasa de infección por HHV8 en otros cortes de pacientes con VIH no es debida a la inmunodeficiencia causada por el VIH, pero puede reflejar su actividad sexual. Todos estos datos soportan la hipótesis de que el HHV8 es un virus sexualmente transmitido y que es un cofactor en la patogénesis del Sarcoma de Kaposi. (36)

Por otra parte, los factores de las células T infectadas por el retrovirus, promueven el desarrollo de las células del Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, esto sugiere que ambos tipos celulares producen factores angiogénicos que podrían incrementar la progresión del Sarcoma de Kaposi. Algunas citocinas como el Factor de Crecimiento Fibroblástico, IL 1, IL 6, y el Factor derivado de las Plaquetas (28) pueden ser producidas por las células B infectadas por HHV8 y por células del Sarcoma de Kaposi, que probablemente controlan el crecimiento celular por medio de un círculo autocrino/paracrino.(42) Además de que las células del Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA poseen receptores altamente afines para muchas citocinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, Factor de Necrosis Tumoral y el Factor de crecimiento derivado de las plaquetas. La producción de algunos de

estos factores es normal en las células mesenquimatosas y no necesariamente indica una alteración en el fenotipo, esto se acentúa en las células del Sarcoma de Kaposi, pero no así en las endoteliales o las del músculo liso que responden a la IL-6. Esto parece también ser el caso del oncostatin-M para las células T y monocitos los cuales producen selectivamente citocinas e incrementan la IL-6 en las células endoteliales. La IL-6 es importante debido a que tiene un papel central en la modulación de otras citocinas, es posible que el oncostatin-M incremente los niveles de IL-6 y de esta forma favorezca el desarrollo de las lesiones del Sarcoma de Kaposi. Esto puede tener variaciones en el curso clínico de los pacientes, por ejemplo tanto la IL-1 como el FNT, están incrementados en los pacientes con VIH, esta aumenta y coincide con la aparición de infecciones oportunistas. Esto es interesante si se considera que el aumento de una o varias citocinas durante el desarrollo de las infecciones oportunistas pueden incrementar los niveles de IL-6 dentro de las células del Sarcoma de Kaposi favoreciendo su desarrollo. Esto podría ser la explicación del crecimiento explosivo de las lesiones del Sarcoma de Kaposi, cuando aparece una infección oportunista. (28)

Además de lo anterior, existe evidencia de que la proteína *tat*, puede promover el desarrollo de cultivos de células provenientes de lesiones de Sarcoma de Kaposi, sin embargo no tiene efectos sobre músculo liso y células endoteliales. Los efectos mitogenos de la proteína *tat* son pequeños, menores claro a los de las citocinas y oncostatin-M, por lo que sólo se puede considerar a la proteína *tat* como un factor para el desarrollo de las lesiones de Sarcoma de Kaposi. (28,37)

PRONÓSTICO

La progresión del Sarcoma de Kaposi y la sobrevivencia probablemente estén relacionadas con el grado de deficiencia del sistema inmune. Algunos grupos norteamericanos como, The Oncology Committe of the AIDS Clinical Trial Group, han desarrollado o estandarizado el criterio para la evaluación de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y los estadios clínicos que presentan los pacientes con Sarcoma de Kaposi y VIH. El punto inicial para la evaluación del paciente es la examinación física completa, una biopsia confirmatoria, radiografía, conteo completo de células sanguíneas, biométrica hemática y conteo de linfocitos T CD4+. En cuanto a la fase de la enfermedad han acordado clasificarlo de acuerdo a la extensión del tumor (T), el estatus del sistema inmune de acuerdo al conteo de células T CD4+ (I) y antecedentes de enfermedades sistémicas o concomitantes (S), TIS de manera análoga con la clasificación de neoplasias malignas no hematológicas TNM . (28)

DIAGNÓSTICO.

Las lesiones pequeñas del Sarcoma de Kaposi puede ser fácilmente confundidas con una lesión fibroblástica. El hallazgo consiste en encontrar extravasación de células rojas y la presencia frecuente de glóbulos hialinos y hemosiderina en las áreas de proliferación de células fusiformes, ayuda enormemente a reconocer las lesiones. La proliferación de células espinosas, la formación de espacios celulares largos, la constante extravasación de células rojas, las imágenes mitóticas y la atipia nuclear son características histológicas que ayudan al diagnóstico de las

lesiones de Sarcoma de Kaposi en etapas tardías de la enfermedad. Estas observaciones pueden ser usadas para realizar diagnósticos diferenciales: en las lesiones incipientes del Sarcoma de Kaposi el encontrar hemosiderina, el epitelio intacto, la banda de tejido conectivo entre el tumor y el epitelio y los espacios vasculares inconspicuos son de gran valor. Por otro lado las lesiones grandes del Sarcoma de Kaposi pueden ser diferenciadas del granuloma piogeno y de la angiomatosis bacilar con base en el hallazgo de hemosiderina, que esta presente sólo en las lesiones del Sarcoma de Kaposi. La angiomatosis bacilar es una infección poco frecuente de la piel asociada al VIH, causada por la bacteria *Rochalimaea henselae*, microscópicamente aparece como una lesión lobular compuesta por vasos en donde existe ensanchamiento endotelial. La característica más importante es la presencia de gránulos basófilos que representan el agente causal. La angiomatosis bacilar ha sido observada en la cavidad oral sólo en unos pocos pacientes, que inicialmente estos son VIH negativos pero con el tiempo progresan a positivos.(41)

TRATAMIENTO

Es importante señalar que el grado de inmunodepresión es un factor trascendental para elegir el tipo de tratamiento. En general los individuos con conteos linfocitarios cT CD4+ de 500/mm³ requiere solo de terapia local. Los sujetos con linfocitos cT CD4+ entre 200 y 500/mm³ pueden responder a una terapia con interferon, esta terapia puede ser combinada con antirretroviral como la zidovudina. Y en aquellos pacientes en los cuales la cuanta linfocitaria sume 200/mm³, también deben de recibir terapia profilactica contra PCP. De acuerdo con los criterios anteriormente

mencionados el tratamiento para las lesiones del Sarcoma de Kaposi se dividen en dos locales y sistémicos

- Locales

El objetivo primordial de la terapia local es el control estético de las lesiones visibles de la piel. La unificación del efecto de la terapia local es lograr una importante respuesta inflamatoria para la resolución de las lesiones. La radiación dirigida hacia las lesiones y administrada ya sea en dosis única o en varias dosis al día, es una alternativa terapéutica útil. El Sarcoma de Kaposi facial, la obstrucción linfática secundaria a la envoltura del tumor, las lesiones dolorosas de la planta de pie y los tumores palatales son con frecuencia, efectivamente disminuidos o controlados por medio de este tipo de terapia.

Otra de las alternativas es el nitrógeno líquido LN, que es de aplicación sencilla y directa, por medio de un isopo como aplicador. El LN proporciona una excelente respuesta, especialmente en las lesiones sin volumen de la cara, es relativamente seguro, no es caro, es fácil de aplicar y de uso ambulatorio. La vinblastina (02 mg/ml) inyectado directamente a las lesiones produce resultados clínicos aceptables, sin efectos tóxico inmunológicos ni hematológicos significativos. El principal problema de la terapia con visblastina es el dolor asociado a la inyección. (28). La excisión quirúrgica de las lesiones, es otra opción de tratamiento.

• **Sistémicos**

Dentro de los fármacos que pueden usarse para terapia sistémica se encuentran aquellos usados como único recurso, tal es el caso del interferon, vinblastina, bleomicina, vincristine.

El interferón ha demostrado tener actividad anti-VIH y ha sido usado con éxito en el tratamiento de las lesiones en el Sarcoma de Kaposi. En general los pacientes que tienen lesiones limitadas responden mejor al tratamiento que aquellos en los que la enfermedad es extensiva. El interferon a dosis de 30-36 millones de unidades por día, administradas subcutáneamente parece tener una máxima respuesta y tiene efectos tóxicos sistémicos significativos. Dosis menores de interferón, combinada con una dosis estándar de zidovudina, muestran una buena tolerancia y han mostrado una actividad antitumoral y antiviral. Otro agente es la vinblastina que fue una de las primeras terapias para el Sarcoma de Kaposi. La combinación de agentes para el tratamiento del Sarcoma de Kaposi se basa en aumentar la efectividad de los mismos, minimizar la toxicidad y evitar el desarrollo de resistencia. Sin embargo, los esquemas agresivos de quimioterapia provocan mielosupresión y no prolongan la vida de los pacientes, ni el avance de la enfermedad. (28)

**2.2.2.LINFOMA
FRECUENCIA**

El linfoma No-Hodgkin es la segunda neoplasia más observada en pacientes con SIDA, su prevalencia en pacientes con VIH y SIDA varía del 1-10%, en México esta neoplasia representa el 1% de incidencia. Las lesiones intraorales por Linfoma

no-Hodgkin pueden ser más comunes en México que en otros países. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (INCa), en donde únicamente se estudiaron pacientes que presentaran neoplasias relacionadas con VIH, el Linfoma de no-Hodgkin se presentó en el 12% de los pacientes, y algunos de ellos mostraron Sarcoma de Kaposi y dicho linfoma conjuntamente(38), sin embargo la incidencia de ese linfoma tiende a incrementarse. Los linfomas en la infección por VIH, son en su mayoría, de grado intermedio y alto de malignidad (9,38,40,43). Predominantemente, la estirpe es de células B en aproximadamente el 70% de los casos, aunque existen reportes de células T en aproximadamente 20%, la incidencia de lesiones en la cavidad bucal es de 5% de los casos. El riesgo relativo para desarrollar linfoma de no-Hodgkin en personas con SIDA es 60 veces mayor que el de la población en general.(40) El linfoma tipo no-Hodgkin asociado al SIDA suele ser más frecuente en individuos drogadictos intravenosos. (44) Estos datos concuerdan con los de la Universidad del Sur de California, en los cuales se reporta que no existe predilección por los homosexuales, no así con los drogadictos intravenosos, lo que supone que los linfomas pueden ser vistos preferentemente en algunos grupos de riesgo para la infección por el VIH. (45)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La forma oral del linfoma no-Hodgkin rara vez es observado en pacientes que no están infectados por el VIH (9). Aproximadamente el 30% de los linfomas no-Hodgkin asociados al VIH están precedidos por linfadenopatía generalizada persistente, en el momento del diagnóstico el 75% de los casos se encuentran en etapas avanzadas. Debido a la profunda desregulación del sistema inmune que

constituye la base del SIDA, los linfomas relacionados con este síndrome representan una entidad clinocopatológica distinta, su morfología, inmunología, patología y rasgos clínicos en general, son distintos de los linfomas que ocurren en la población general. (43) El 75% de estos se presentan extranodalmente, los sitios más comunes son el sistema nervioso central, la médula ósea y el tracto gastrointestinal, involucrando las regiones intrabucales y anorectales en menos del 10% de los casos (40). Los linfomas primarios orales eran poco frecuentes antes de la aparición del SIDA, constituyendo como ya se mencionó de 4 -5% de los linfomas no-Hodgkin, de estos aproximadamente del 20 al 32% se originan en el paladar y el 35% de los casos muestra involucramiento óseo, el segundo sitio de mayor frecuencia es la encía, pero se tienen reportes de localizaciones en el área retromolar, la lengua, las amígdalas, mandíbula, senos maxilares y rebordes alveolares. (44) Sin embargo también existe información que reporta casos de linfomas poco frecuentes en las glándulas parótidas y sus ganglios linfáticos, la cual se encuentra a las células escamosas metaplasicas del conducto de Stenon y la formación de quistes de queratina (43). Los linfomas pueden ser dolorosos, clínicamente se observan como una masa exofítica, pedunculada o como un aumento de volumen de consistencia firme, de color púrpura o del mismo color que la mucosa bucal. Puede ser asintomático o crecer con rapidez y ulcerarse, causando destrucción ósea, movilidad dental y dolor. (39,43-45)

PATOGÉNESIS

La etiología se desconoce, pero se asume que en la patogénesis participan factores tales como la infección por el virus Epstein-Barr, la estimulación antigénica

y la disfunción de células T asociadas con el VIH. Se ha detectado la presencia del virus Epstein-Barr en aproximadamente el 50% de los linfomas asociados al SIDA. Se ha especulado que el linfoma se origina por inmunosupresión inducida por el VIH, que produce expansión de clones de células B transformadas por el Epstein-Barr . Las probabilidades de que el papel del virus Epstein Barr en la etiología del linfoma relacionado con el SIDA son altas, debido a las similitudes que existen entre dicha neoplasia y el linfoma tipo Burkitt, es cierto que el linfoma no-Hodgkin origina una linfoproliferación de células B pero desarrolla dentro de las células malignas tipo B morfológica y cariotípicamente idénticas a las del linfoma de Burkitt.

Además de las mutaciones del DNA con activación del oncogene myc que también se observan en el linfoma de Burkitt, por estas razones se asume que el virus Epstein-Barr puede ser el agente etiológico del linfoma no-Hodgkin (43). Existe también aparición de varias citocinas incluyendo al factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento de células B, el interferon gamma y las IL 1,2,4,6,7 y 10 también son importantes en este proceso. El linfoma no-Hodgkin relacionado al SIDA generalmente se asocia con bajos niveles circulantes de cT CD4+, en estos pacientes se ha descrito la presencia concomitante de Sarcoma de Kaposi, lo que sugiere que la inmunosupresión es otro factor en la aparición de estas neoplasias. (40)

PRONÓSTICO

Debido a que los linfomas tipo no-Hodgkin tienden a presentarse de manera agresiva, de alto grado de malignidad y en su mayoría son clasificados como tipo Burkitt (97%), por lo que tienen un pobre pronóstico y una alta tasa de mortalidad, la sobrevida se ha calculado de 5-11 meses (44) , y específicamente en México de 4-6 meses en promedio.(38,40) Este período puede ser influenciado por la presencia de infecciones oportunistas y Sarcoma de Kaposi, que están asociadas a un período corto de sobrevivencia, entre los agentes oportunistas más frecuentes se observa al *Pneumocystis carini*, *Citomegalovirus*, *Candida*, *Micobacterium avium*, *Criptococcos*, y *Toxoplasma*. La muerte de los pacientes sobreviene principalmente de 50-70% de los casos por infecciones oportunistas, del 35 al 50% de los pacientes mueren a causa de la progresión del linfoma.(43)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del linfoma debe establecerse mediante estudio histopatológico, ya que clínicamente las lesiones pueden mostrar el aspecto de una infección de origen dental, confundirse con algún tipo de úlcera bucal, o semejar al Sarcoma de Kaposi. Histopatológicamente se deben de considerar a los melanomas y a los carcinomas indiferenciados metastásicos.(26)

TRATAMIENTO

Las lesiones locales pueden responder a la radioterapia, sin embargo, ni la quimioterapia ni la radioterapia parecen modificar el tiempo de sobrevida. Los esquemas empleados de quimioterapia son diversos y no se ha demostrado un

manejo específico efectivo. La quimioterapia implica un mayor riesgo de inmunosupresión, y por consecuencia una alta frecuencia de infecciones oportunistas, lo que empeora el pronóstico. Por esta razón, se ha sugerido el empleo de dosis bajas de quimioterapia, la administración simultánea de antiretrovirales y el control profiláctico de las infecciones. La respuesta a la quimioterapia en estos pacientes varía del 33-63% dependiendo del tipo histológico del linfoma, los niveles circulantes de las cTCD4+, así como de la presencia de infecciones oportunistas o el diagnóstico de SIDA previo a la detección del linfoma de no-Hodgkin. (40)

En una investigación realizada por la Universidad del Sur de California probaron una combinación de agentes quimioterapéuticos llamada M-BACOD, correspondientes a sus siglas (metotrexato, bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristine y dexametasona), administrado a 13 pacientes obteniendo la completa remisión en el 54% de los casos y con una supervivencia de un poco más de un año, con menos toxicidad y menos predisposición a las infecciones oportunistas. (45)

2.3. LESIONES ULCERATIVAS

2.3.1. ÚLCERAS RECURRENTES

FRECUENCIA

Las úlceras recurrentes asociadas a la infección por VIH no tienen un origen específico. La apariencia clínica y el comportamiento de estas úlceras no infecciosas o neoplásicas, es similar a las del tipo herpetiforme, pero con severidad y frecuencia aumentada. Han sido observadas 1-4% de los pacientes infectados

por VIH y SIDA,(46) sin embargo existen reportes que mencionan a las úlceras recurrentes como una de las dos entidades que pueden estar presentes en cualquier fase de la enfermedad por VIH (9). El tamaño de las úlceras recurrentes mayores es de aproximadamente 10 mm o más y se presentan hasta 10 lesiones, son más dolorosas, más frecuentes que las menores, en contraste estas últimas pueden presentar bordes levantados y apariencia crateriforme. Los sitios en los que pueden presentarse son las amígdalas, el paladar blando, la mucosa labial y bucal, el piso de boca, la zona ventral de la lengua y el esófago.(46)

PATOGÉNESIS

Algunos investigadores han sugerido que estos pacientes presentan un desbalance en la inmunoregulación, cT CD4+, cT CD8+, NK, monocitos *macrófagos* y *polimorfonucleares* han sido identificados en el infiltrado de estas úlceras, en diferentes proporciones dependiendo de la duración de la lesión. La citotoxicidad mediada por células y los anticuerpos dependientes de la citotoxicidad celular han sido encontrados en pacientes con úlceras recurrentes. Estos dos tipos de respuestas inmunes han sido sugeridos como responsables de los mecanismos citotóxicos de las células epiteliales en esos pacientes. Los factores que causan la activación de las células T induce daño a las células epiteliales orales, los mecanismos de control de migración de linfocitos hacia el sitio de la úlcera son desconocidos. Este estudio, sugiere, que superantígenos pueden ser el factor que active a las células T y en consecuencia a la red de citocinas, las cuales pueden mediar los efectos citotóxicos y finalmente provocar así la formación de la úlcera. Probablemente, la IL-2, el interferon gamma (IFN-gamma) y el factor de necrosis

tumoral (FNT), pueden ser las principales citocinas involucradas en los mecanismos inmunopatogénicos de las úlceras recurrentes. Existe evidencia que el FNT y el IFN gamma actúan de manera sinérgica, incrementando la interleucina 1 y las moléculas de adhesión en conjunto con la interleucina 2, promueven la citotoxicidad mediada por células. Existen varias posibilidades para explicar el efecto citotóxico del factor de necrosis tumoral, ya sea de manera directa (apoptosis o necrosis) o con un efecto indirecto de quimiotaxis y la activación de neutrófilos, liberación de proteasas que pueden relacionarse con la IL-8 provocando quimiotactismo para las células T y neutrófilos. Esta hipótesis puede explicar el por qué algunas drogas como los corticoesteroides y la talidomida pueden producir remisión de las úlceras. La inhibición de algunas citocinas como la IL-1 y el TNF, son algunos de los efectos sistémicos de los esteroides y también existe evidencia de que la talidomida inhibe de manera selectiva al TNF.(46)

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Debido a que no se conoce exactamente la etiología de las úlceras recurrentes, su tratamiento ha sido empírico y basado en los síntomas, sin embargo existen estudios en los cuales se reporta la remisión de las lesiones y de los síntomas por medio de corticoesteroides, debido a los efectos sistémicos de estos al inhibir algunas citocinas como la interleucinas 1 y el factor de necrosis tumoral.(46) Otra opción de tratamiento es la talidomida que parece ser altamente efectiva para este tipo de úlceras en pacientes infectados por el VIH con una respuesta favorable del

92% de los casos. Generalmente esta droga es bien tolerada por los pacientes, las reacciones secundarias que pueden presentarse son el prurito cutáneo, somnolencia entre las más comunes. Debido a los efectos teratogénicos de este medicamento no debe de ser usado en mujeres pre-menopáusicas. Los mecanismos de acción de la talidomida son aun desconocidos: la inhibición del FNT puede jugar un papel importante.(47) Debido a las propiedades inmunomoduladoras, pero no inmunosupresoras de la talidomida, probablemente inhiba la quimiotaxis de los neutrófilos y así se vuelve efectiva contra las úlceras recurrentes. (48)

2.3.2. ÚLCERAS POR HERPES VIRUS FRECUENCIA

La familia de los herpes virus que incluye al Virus Herpes Simplex (VHS) tipo I y II, Virus Varicela Zoster (VZ), Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VEB), y al los herpes virus tipo 6, 7, y 8 son responsables de patosis orales, y se han asociado a las ulceraciones orales en los pacientes infectados por el VIH, a excepción del virus Epstein-Barr el cual se asocia a la leucoplasia vellosa. (49) Las úlceras orales suelen ocurrir en más de la mitad de los pacientes VIH+ durante el curso de la infección.(9). Sin embargo los reportes de la frecuencia de las ulceraciones causadas por el Herpes virus tipo I y II son variables dependiendo del estudio; puede afectar del 8 al 15% de los pacientes VIH positivos.(49) Datos reportan una incidencia más alta del 10-25% (9)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La lesión fundamental se caracteriza por una vesícula de pared fina sobre una base eritematosa e inflamatoria, de localización intraepidérmica. Las células epidérmicas pierden sus puentes intercelulares, aparecen multinucleadas. Estas lesiones son sumamente dolorosas, y pueden extenderse hacia el esófago. La duración de estas lesiones varía de algunas semanas hasta meses. Las ulceraciones persistentes de la mucosa oral son causadas generalmente por VHS y puede asociarse con CMV, los sitios más comunes para estas lesiones son mucosa labial 27%, lengua 25% y encía 18%. Existen estudios en los cuales en la mayor parte de estas lesiones se encuentra involucrado el CMV, seguido de las lesiones en donde se encontraron conjuntamente el VHS y CMV, y finalmente con el menor porcentaje, las ulceraciones en donde únicamente se encontraba el VHS. Estas lesiones comienzan como una zona de ardor o eritema, sigue la aparición de las vesículas que pronto se ulceran, son sumamente dolorosas y de evolución prolongada. Muchas de las lesiones orales infectadas por el Citomegalovirus son herpetiformes, pueden también simular a las úlceras recurrentes o a las lesiones periodontales. Las siguientes son otro tipo de lesiones inusuales que presenta el CMV: la osteomielitis en la mandíbula, la hiperplasia gingival y la coinfección de lesiones por Sarcoma de Kaposi.(49)

PATOGÉNESIS

La patogénesis de las ulceraciones infectadas por dos virus es aun desconocida, sin embargo, esta coinfección puede provocar sinergismo, o puede también indicar codependencia de los virus en esas úlceras en particular.(50)

En las ulceraciones en donde se encuentra relacionado el CMV, esto puede ser el resultado de una vasculitis local provocando la ulcera y la proliferación del estroma, la presencia de inclusiones citoplasmáticas e intranucleares puede representar que la infección sea en otro sitio y exista diseminación. (49)

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El VHS puede ser aislado de las lesiones herpéticas, así como también puede encontrarse en la faringe, saliva y heces durante periodos asintomáticos, por lo tanto, el aislamiento del herpes virus no es en sí prueba suficiente que indique que este virus es agente causal de la lesión. La aparición de un efecto citopático típico en 18 a 36 horas sugiere la presencia de herpes virus. Los raspados de la base de las lesiones herpéticas contienen células gigantes multinucleadas.(51)

Para realizar el diagnóstico deben considerarse: las úlceras recurrentes, las infecciones por hongos como la histoplasmosis, neoplasias como el linfoma y es pertinente obtener una biopsia. La obtención de un diagnóstico específico, puede reflejar una enfermedad sistémica y ayuda a escoger la terapéutica específica para el virus causante. (50) El tratamiento con aciclovir por 10-14 días es la primera elección. En pacientes con resistencia al aciclovir, el foscarnet es eficaz y el ganciclovir es el fármaco de elección para el CMV, sin embargo en más del 50% de los pacientes el tratamiento suele interrumpirse debido a la mielosupresión.(49)

2.3.3. HISTOPLASMOSIS

La histoplasmosis es una de las enfermedades más comunes de tipo micótico en los Estados Unidos. La reactivación del hongo en pacientes inmunocomprometidos suele ser la causa de infección pulmonar crónica y diseminación de la enfermedad. Las lesiones orales se presentan del 30-50% de los casos con diseminación por histoplasmosis, esta puede ocurrir en alguna parte de la cavidad oral: lengua, paladar y mucosa bucales son los sitios más frecuentes (52), pero también puede aparecer en la encía y en los ganglios linfáticos cervicales(53). Las lesiones bucales como primera manifestación de histoplasmosis son muy poco comunes. (52) Se han descrito al menos 12 casos en pacientes infectados por el VIH en una relación de 9 hombres por 1 mujer, y se estima que los casos de esta enfermedad en pacientes seropositivos es de aproximadamente el 3% (5)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las lesiones se presentan ulceradas con bordes indurados, se observan solas o con múltiples nódulos, generalmente son dolorosas. Para su diagnóstico se requiere de una biopsia, esta será para cultivo del hongo *Histoplasma capsulatum*, y debe de considerarse como diagnósticos diferenciales las úlceras recurrentes y las herpetiformes. El tratamiento clásico para la enfermedad diseminada por histoplasma, suele ser la anfotericina B, sin embargo el itraconazol y el fluconazol muestran una actividad óptima y pueden ser considerados como alternativas terapéuticas. (52) La dosis que se recomienda para el tratamiento de las lesiones orales es de itroconazol: 400mg por día, con esta dosis suelen desaparecer las lesiones en un periodo corto de tiempo. (53)

Recientemente, se han reportado varios casos de pacientes con SIDA en el Sudeste de Asia, estos presentan una infección por *Penicillium marneffeii* caracterizada por lesiones en la piel, en forma de pápulas con un centro necrótico, localizadas principalmente en la cara, hombros y extremidades, sin embargo también se pueden apreciar lesiones en el paladar. Estas lesiones son muy parecidas a las ocasionadas por histoplasmosis, el conteo de cT CD4+ en estos pacientes suman menos de 50. (54)

2.4. ANORMALIDADES DE LAS ESTRUCTURAS DE LA CAVIDAD ORAL

2.4.1. ENFERMEDADES PERIODONTALES

FRECUENCIA

Las enfermedades periodontales son rápidamente progresivas, muy dolorosas y con frecuencia son un síntoma temprano de la infección por VIH. Existen reportes que muestran una tasa de prevalencia de entre el 16-52% entre sujetos infectados por el VIH (9), sin embargo entre individuos drogadictos intravenosos, esta frecuencia suele aumentar, este grupo de riesgo muestra que las tasas de prevalencia de las enfermedades periodontales representan el 78% de incidencia; en orden decreciente: gingivitis, periodontitis, gingivitis ulceronecrosante, y línea gingival eritematosa. La gingivitis representa la entidad de más alta frecuencia, los conteos de cT CD4 están por debajo de 500cel/mm³, la incidencia de gingivitis entre pacientes con menos de 200cel/mm³ fue más alta que en aquellos con conteos mayores.(55)

La gingivitis ulceronecrosante aguda en nuestro país tiene una tasa de prevalencia de menos del 5% esto contrasta con los reportes de otros países, en donde esta

enfermedad suele alcanzar el 16% de incidencia, la diferencia entre los porcentajes de las lesiones puede deberse a la heterogeneidad de los criterios clínicos utilizados y las discrepancias en las características de las poblaciones estudiadas. (26)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las enfermedades periodontales asociadas a la infección por VIH, suelen acompañarse por un intenso dolor y sangrado espontáneo que ocurre frecuentemente por las noches o al cepillado dental. Se han descrito cuatro fases de dicha enfermedad:

1. Comenzando por la manifestación temprana, llamada gingivitis, localizada únicamente en tejidos blandos y puede presentarse como una línea eritematosa a lo largo de la encía marginal, por lo cual se le llama línea gingival eritematosa, esta línea difícilmente se observa en pacientes que no están infectados por el VIH y ocasionalmente en individuos farmacodependientes intravenosos.
2. Gingivitis necrozante. Los síntomas de la gingivitis también conocida como gingivitis ulceronecrozante de Vincent, son: dolor, hemorragia gingival al cepillado dental y halitosis. Las encías se presentan aumentadas de tamaño, eritematosas y la pérdida de la papila interdental con depósitos necróticos de color gris blanquecinos son típicos de la enfermedad.
3. Periodontitis necrozante, en la cual existe ya pérdida de soporte óseo, intenso dolor, halitosis y movilidad dental.
4. Estomatitis necrozante, en la cual todas las condiciones anteriores progresan involucrando al hueso y tejidos vecinos(9).

PATOGENESIS

Este proceso puede ser causado por bacterias tanto aerobias como anaerobias de la flora bucal, los casos severos son producto de la *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. Se ha reportado mediante investigaciones, que los individuos que presentan periodontitis rápidamente progresiva tienen una mayor cantidad de *Bacteroides intermedius*, *Bacteroides Bucalis* y *Bacteroides oralis* que en otros grupos de estudio, también se observó un alto nivel de Espiroquetas en pacientes que presentaban gingivitis ulceronecrosante. (9)

La presencia de la periodontitis rápidamente progresiva puede, como ya mencionamos, ser una temprana manifestación de la infección por VIH, la cual se ha asociado con el decremento en las cT CD4 en estos pacientes que presentan conteos linfocitarios de menos de 100cel/mm³. También se ha notado una relación entre la reducción de la proporción de las células CD4/CD8 en los tejidos gingivales en concordancia con la infección por VIH, esta inmunosupresión local ha sido correlacionada con el conteo en la sangre periférica. (56)

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Las características de la enfermedad periodontal de los pacientes con VIH es diferente a la de la población no infectada. Ocurre a pesar de una buena higiene oral, no responde adecuadamente al tratamiento convencional y su presentación clínica es súbita y grave.(26) El diagnóstico puede establecerse con bases clínicas, sin embargo es necesario contar con una serie radiográfica dentoalveolar para reconocer si existe pérdida de soporte óseo y en que proporción. Debido a que los

tratamientos comúnmente usados para la gingivitis y periodontitis son inefectivos en pacientes infectados por el VIH, el control y manejo de este agresivo proceso requiere de visitas frecuentes al dentista en conjunto con terapia de mantenimiento en casa. Una higiene oral meticulosa es esencial para el tratamiento de estas enfermedades, se requiere también de terapias en el consultorio dental tales como el debridamiento y un sistema antimicrobiano local con colutorios que contengan gluconato de chlorhexidina. A pesar de las terapias, los pacientes suelen desarrollar estomatitis necrozante, en esos casos esta indicada la cirugía periodontal (raspado y alisado radicular) con terapia sistémica, tal como metronidazol, clindamicina y amoxicilina pueden ser usados, sin embargo no se recomienda prolongarse debido al riesgo de desarrollar otras infecciones como la candidosis.(9)

2.4.2. ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES FRECUENCIA

Dado el papel fundamental de la saliva en la salud y los cambios que el VIH provoca en la cavidad oral, se sugiere que la función de la saliva puede ser también alterada por el virus.(57) Algunos desordenes de las glándulas salivales han sido notados en pacientes infectados por el VIH, notablemente el aumento de volumen de las glándulas parótidas, acompañadas del síndrome persistente de linfoadenopatía generalizada. La prevalencia de esta lesión en niños es de 0 a 58% dependiendo de la población estudiada y se considera mucho menos frecuente en adultos,(9) menos del 10%.(57, 58)

La edad de estos pacientes puede dividirse en dos grupos: los niños nacidos de madres infectadas por el VIH y los adultos entre los 20 y los 60 años. De un reporte de 64 casos el 81% eran personas de entre los 25 y los 50 años y el 94% fueron masculinos.(59)

PATOGÉNESIS

La inflamación de las parótidas, acompañadas de linfadenopatía generalizada persistente, puede ser producto de la linfoproliferación en respuesta a la infección por el VIH, esto puede manifestarse como un aumento de volumen en dichas glándulas, acompañado de xerostomía.(9) El VIH-1 se encuentra presente en la cavidad oral, el origen o la fuente es desconocida aún y se estima que la concentración del VIH-1 en la saliva es de menos de una partícula infectante por mililitro cúbico, existen anticuerpos para este virus en la saliva, estos son de clase IgA, IgG, y estudios preliminares muestran que los anti-VIH anticuerpos de la saliva son igualmente sensibles y específicos como los del suero, existen pues dos aseveraciones importantes, 1. toda la cavidad oral tiene VIH pero no se ha comprobado que sea fuente de transmisión del virus y 2. la saliva ha mostrado inhibir la efectividad del VIH. Los componentes de la saliva también se han estudiado y se encontró que las concentraciones de lizozima, lactoferrinas, IgA, e histatinas se encuentran elevadas en pacientes infectados por el VIH. Un dato muy interesante fue, el encontrar que la cantidad de lizozima se encontraba elevada en relación con aquellos sujetos que presentaban hifas, en comparación con los pacientes en los que no se observaba infección por hongos. (57)

Existen también investigaciones que muestran una relación entre las enfermedades de las glándulas salivales asociada a la infección por VIH y un conteo de cTCD4+ menor de 280cel/mm³, además de que algunos medicamentos para tratar enfermedades relacionadas con la infección por VIH pueden causar xerostomía.(56) La presencia de xerostomía puede ser originada por el pseudo-síndrome de Sjögren que refleja infiltrado linfocitario en las glándulas salivales mayores, disminuyendo la producción de saliva y también la cantidad de proteínas protectoras. El citomegalovirus presente en dichas glándulas puede jugar un papel importante en este proceso. (18) Este virus esta relacionado con enfermedades de las glándulas salivales en la infancia, además en los cultivos de este virus se encontró crecimiento en saliva, no así en orina y otras muestras, lo que hace suponer que existe en las glándulas salivales y su parénquima una fuente de infección local de CMV, encontrándose una relación entre este virus y la presencia de xerostomía. Lo cual sugiere que el CMV puede ser una causa de disfunción glandular en pacientes, resultado de una reactivación de la latencia del citomegalovirus en pacientes infectados por el VIH y bajos conteos de cT CD4.(58)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones incluyen inflamación uni o bilateral de las glándulas parótidas que puede ser asociada a Sarcoma de Kaposi, linfadenopatía o quistes, cambios en la secreción produciendo una condición parecida al Síndrome de Sjögren, xerostomía.(57)

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La naturaleza de cualquier masa en las glándulas parotídeas debe de ser evaluada y diferenciada entre quiste o alguna lesión sólida por medio de tomografía computada y biopsias. No existe tratamiento específico para las enfermedades de las glándulas salivales relacionadas al VIH, sin embargo pueden tratarse sus síntomas por medio de estimulantes salivarios, saliva artificial que provee lubricación. Sialogogos como la pilocarpina puede usarse como estimulador de la función salival. Debido a la falta de lubricación suele incrementarse el índice de caries en estos pacientes, la aplicación de fluor puede ser de ayuda en la prevención de la caries dental asociada a xerostomía.(9)

CAPITULO 3 MARCADORES DE PROGRESIÓN

3.1 MARCADORES DE LABORATORIO

La activa replicación del VIH es la causa del daño al sistema inmune, así pues, la tasa de progresión de la enfermedad por VIH puede ser calculada por la magnitud de la replicación del virus. Los antiguos marcadores de laboratorio que se usaban con el fin de estimar un pronóstico, entre los que se encuentran las mediciones de los niveles del antígeno p24, neopterin, b-microglobulina, son menos confiables que la carga viral y el de células T CD4+, por lo que actualmente solo se usan si no están disponibles estos dos últimos. Las mediciones de los niveles de RNA/VIH permiten valorar el riesgo relativo de progresión de la enfermedad o el tiempo estimado de muerte, así como también permiten estimar la eficacia de la terapia antiretroviral. (5) El nivel de viremia es determinado por el nivel aproximado de RNA/VIH en el plasma, sin embargo, no refleja exactamente el grado de replicación debido a que los tejidos linfoides como ganglios linfáticos y otros compartimentos del sistema retículo endotelial, proveen al virus sitios de mayor producción en una persona infectada. La producción de estos tejidos esta relacionada con la circulación periférica, esto es, que las concentraciones de RNA/VIH en el plasma reflejan la actividad de replicación de todo el cuerpo y no de un tejido específico. El virus puede ser detectado en el plasma, dependiendo del estadio de la infección. Durante la infección primaria donde hay numerosas células blanco, susceptibles a la infección sin respuesta del huésped, las concentraciones de RNA/VIH en el plasma pueden exceder las 107copias/mL (10 000 000), muchos de los recién infectados presentan síntomas agudos por enfermedad viral, incluyendo fiebre, faringitis, rash, mialgias y cefaleas. Posteriormente, con la respuesta inmune del huésped las

concentraciones en el plasma declinan precipitosamente ($2a3 \log_{10}$). Después de este periodo, aproximadamente 6 meses o más las concentraciones de RNA/VIH se estabilizan. Los individuos infectados presentan distintos niveles de replicación, existe una relación inversa entre los niveles de RNA/VIH en el plasma y los conteos de células T CD4+, en la infección ya establecida las concentraciones persistentes de RNA/VIH están en un rango de entre 10^3 -5copias/mL. Se ha demostrado que los individuos con concentraciones más altas de viriones pierden como ya se mencionó, más rápidamente las células T CD4+ y progresan más rápido a SIDA y también mueren más rápidamente que aquellos individuos con concentraciones menores, por lo que los niveles de RNA/VIH proveen un poderoso predictor de progresión de la enfermedad y muerte más que los niveles de cT CD4+, sin embargo la combinación de las dos mediciones proporcionan un método más acertado en el pronóstico.

La vida media de los viriones en circulación es extremadamente corta, de aproximadamente de 6 horas o menos. Esto significa que la mitad de la población de los viriones se cambia en promedio cada 6 horas, por lo que se estima que la producción diaria de viriones deben de ser de 10^9 - 10^{10} . Cuando las nuevas rondas de replicación del virus son bloqueadas por antiretrovirales potentes, la producción del virus en las células infectadas (99%) continúa por un periodo de tiempo corto, cerca de dos días, las cT CD4+ son perdidas presumiblemente por los efectos citopáticos del virus en aproximadamente 1.25 días. La estimación de generación del virus, esto es, el tiempo que tarda el virus desde que infecta a otra célula y la generación de nuevos viriones es de 2.5 días, lo cual implica que la tasa de

replicación del VIH es de 140 ciclos por año en cada persona infectada, por lo que el periodo promedio entre la infección inicial y el diagnóstico de SIDA, cada genoma del virus ha sido renovado cerca de miles de millones de generaciones desde el proveniente de la primera infección.

Existen 5 categorías para clasificar a los infectados con base en el nivel de RNA/VIH copias/mL

1. <500
2. 501-3000
3. 3000-10 000
4. 10 001- 30 000
- 5.>30 000 (5)

3.2 MARCADORES CLÍNICOS

A pesar del incremento en los marcadores de progresión de laboratorio, los síntomas relacionados con el VIH siguen siendo una importante fuente de información pronóstica. Estudios recientes definen más de cerca los signos y síntomas clínicos que sirven como marcadores de progresión a SIDA. La candidosis oral y otros síntomas como la fiebre idiopática, la sudoración nocturna, y la pérdida de peso han sido hallados como predictores de progresión a SIDA, estos proveen de información para el pronóstico independientemente de los marcadores de laboratorio (28). Las lesiones bucales frecuentemente vistas en pacientes infectados por el VIH, son muy poco comunes en el resto de la población, observándose porcentajes menores del 1%, así las lesiones bucales

como la candidosis y la leucoplasia vellosa pueden ser consideradas como criterio de entrada al tratamiento contra el VIH. (60)

Un paciente seropositivo, tiene una probabilidad seis veces mayor que una persona seronegativa de adquirir candidiasis oral. La presencia de esta enfermedad esta claramente asociada al estatus del VIH, tanto en pacientes VIH+ que son homosexuales como en farmacodependientes intravenosos. Se ha demostrado que los toxicomanos y homosexuales VIH positivos, presentan mayor riesgo de desarrollar cualquier tipo de candidosis en comparación con sujetos VIH negativos. Existen diferencias entre toxicomanos y homosexuales seropositivos, ya que en este último grupo se observan menos casos de candidosis oral . En general para todos los pacientes VIH positivos, en comparación con los VIH negativos las probabilidades de desarrollar la enfermedad fueron las siguientes: candidosis pseudomembranosa 9.8 veces, candidosis eritematosa 8.0 y queilitis angular 5.6. Los sujetos farmacodependientes vía intravenosa registraron una candidosis oral en mayor proporción que los sujetos homosexuales, además de que mostraron una tendencia a registrar un deterioro de la función inmune con bajos conteos de cT CD4+, cT CD8+ y la formula blanca. También se observó que en este mismo grupo de estudio, la ocurrencia de la candidosis, fue sorprendentemente similar, y aunque pocos sujetos homosexuales presentaron candidosis estos mostraron un patrón parecido de ocurrencia al de los drogadictos intravenosos.(25)

La proporción estimada para pacientes que progresaron a SIDA o murieron en un periodo de 24 meses, fue de 12% para aquellos sin candidosis y con conteos linfocitarios de más de 200 cT CD4+, de 25% para quienes tenían conteos de menos de 200 cT CD4+ pero con ausencia de candidiasis, del 29% para pacientes con candidosis y conteos de más de 200, y del 65% en pacientes con candidiasis y menos de 200 linfocitos. La relación entre la candidosis oral y el bajo conteo de cTCD4+ es importante, porque sugiere que esta infección oportunista puede ser usada como marcador de estatus inmune cuando los conteos aún no están disponibles. Los factores que provocan que la frecuencia de candidosis entre pacientes drogadictos tanto en VIH+, como VIH- sea mayor que entre otros grupos de riesgo son aún desconocidas, aunque se ha demostrado que este grupo de riesgo presenta también un mayor número de enfermedades periodontales y acumulación de placa dentobacteriana que los individuos homosexuales, influenciado así a la microflora de la cavidad bucal.(25)

Existen dos parámetros para considerar la tasa de progresión a SIDA en pacientes que presentan o leucoplasia vellosa o candidosis oral, estos son con base en la primera examinación y la estimada durante el seguimiento del estudio. En una investigación realizada por Katz et.al calcularon el tiempo de progresión a SIDA pacientes con dichas lesiones con base en la primera examinación, encontrando que los pacientes que presentaron candidosis oral desarrollaron el síndrome en un plazo aproximado de 219 días, aquellos que presentaron leucoplasia vellosa en 1 032 días, 598 para quienes tenían ambas lesiones y en quienes no se observaban en un plazo de 1182 días, la tasa de progresión en sujetos con ambas lesiones fue

más alta que para quienes presentaban alguna de las dos. Por otra parte el tiempo estimado para desarrollar SIDA con base al seguimiento del estudio mostró que los hombres que presentaron leucoplasia vellosa progresaron a SIDA en un período promedio de 556 días, 927 días para candidosis y 627 días para ambas lesiones. La proporción de individuos que desarrollaron SIDA en un período de 1 a 2 años fue del 13-26% para la leucoplasia vellosa y de 8-21% para quienes tuvieron candidosis oral. Los hombres que presentaron estas dos lesiones tuvieron conteos menores de linfocitos T CD4+ que en quienes se observó mucosa oral normal, esto indica que estas dos enfermedades están relacionadas con inmunosupresión en los hombres infectados por el VIH. Sin embargo estas lesiones no deben de considerarse como diagnóstico de inmunosupresión debido a

que algunos pacientes pueden presentar las lesiones con altos conteos de células T CD4+. Considerando los datos anteriores debe de tener en cuenta que la presencia de leucoplasia vellosa y de candidosis oral incrementan el riesgo de desarrollar SIDA al aconsejar a los pacientes, emitir un pronóstico y decidir un plan de tratamiento antiviral y profiláctico. (61)

Otros datos interesantes muestran que la incidencia de la leucoplasia vellosa es más grande que la candidosis una explicación de esto puede ser que esta lesión aparece de manera más rápida después de la infección que la candidosis, el conteo de células CD4+ fue también más alto que para la candidosis lo que sugiere que esta enfermedad puede ocurrir en estados menos severos de inmunosupresión, en contraste con la candidosis que puede ocurrir más

lesión esta presente por un periodo de tiempo más corto debido a un diagnóstico temprano y su tratamiento. (62) En comparación con datos estimados de una investigación realizada en la Ciudad de México en los cuales se encontró que en el 61% de los pacientes asintomáticos tuvieron alguna lesión oral relacionada con la infección por VIH, la candidosis eritematosa fue el tipo de lesión predominante de entre la variedad la candidosis oral y es un indicador o marcador de progresión a SIDA junto con la leucoplasia velluda, ya que los individuos que presentaron candidosis oral evolucionaron más rápidamente a SIDA, esta progresión a un año varia del 29% al 48% y a dos años del 24% al 63%, a pesar de que no existe diferencia significativa entre los tiempos de progresión a SIDA de los pacientes que presentaban candidosis o leucoplasia o la combinación de los grupos, la presencia de candidosis oral muestra un fuerte marcador de progresión a SIDA, en
contraste con los resultados de otros estudios en donde los pacientes con leucoplasia velluda progresan más rápidamente a SIDA.(15)

CONCLUSIONES

Sí consideramos la magnitud de la epidemia y que gracias a los nuevos esquemas terapéuticos la sobrevivencia de los pacientes tiende a incrementarse, la posibilidad de atender a un paciente seropositivo o con SIDA aumenta con el tiempo. Por ello el diagnóstico oportuno de las manifestaciones bucales de la infección por VIH resulta necesario para todo odontólogo.

A lo largo de todo este texto se revisaron aspectos fundamentales de la patogenésis del VIH, las características de las lesiones bucales frecuentemente asociadas al SIDA, se detallaron los elementos para su reconocimiento y los esquemas comunes de tratamiento. Queda implícito la desafortunada y lejana posibilidad de una cura para esta terrible epidemia. Esto no quiere decir que no existan avances importantes en el estudio científico del virus, sí, si los hay, pero aún no son suficientes y el continuar con un enfoque estrictamente científico de la enfermedad es tener parte del panorama, una visión incompleta, por ello creo pertinente y sumamente interesante el terminar esta investigación mirando el lado humanístico de la epidemia, ya que, frecuentemente al realizar un estudio y estar sólo en contacto con un tipo de información, en este caso científica, perdemos los demás factores que forman también parte del problema, de la epidemia y que por no ser de carácter médico no los consideramos. Abrir los ojos a la real problemática del SIDA implica mirar todos sus ángulos, esto nos permite tomar plena conciencia de la magnitud de la epidemia, que de principio a fin es un problema de todos los seres humanos. Por ello me permito citar al Maestro Santiago Genovés:

"...La cultura abarca a todo lo que hace el hombre...nos diferencia del resto del mundo animal. Es, constituye el gran salto extrabiológico, el que nos saca del nicho ecológico en el que la naturaleza nos colocó. Comenzamos a jugar con unas piedritas; luego las transformamos. A grandes zancadas...la Revolución Agrícola, Revolución Industrial, Revolución Genética, Electrónica, la Revolución Ética brilla por su ausencia...a pesar de que -o tal vez debido a- los enormes avances en comunicación, de todo tipo y género, nos hallamos, cada día más aislados, más íntimamente incomunicados...Hacer, hacer, hacer más es el fatal destino del *homo faber* que somos...cada día más nos olvidamos más y más de nosotros mismos...habiéndose perdido en nuestras sociedades sentido alguno de verdadera trascendencia Así hemos caído...conscientemente o no en el sexo indiscriminado y mal hecho, y en las drogas -que nos acercan al VIH/SIDA, como formas de comunicación, al no poseer tiempo ni para la verdadera cultura, el verdadero amor, la verdadera comunicación...para expresar lo que no podemos decir en palabras, nos hemos ido al sexo indiscriminado, a las drogas, al intento de comunicación, como búsqueda de salirnos de la soledad, como búsqueda de la identidad, de la trastocada y errónea posibilidad de encontrar el amor...VIH/SIDA que, al parecer adquirimos biológicamente en su inicio...debemos resolver partiendo de bases culturales, integrando procesos y averiguaciones científico-médico-psico-tecnológicas...de no hacerlo así, nos hallaremos -ya nos hallamos- en el seno de esta especie de suicido colectivo...Todo hombre de ciencia verdadero es humanista, y todo verdadero humanista es hombre de ciencia" (63)

GLOSARIO

CDC: Centro de control de enfermedades de los Estados Unidos

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, contiene tres genes principales denominados: *gag.*, *pol* y *env.* que codifican respectivamente las proteínas del cores, la transcriptasa reversa y las glucoproteínas de la membrana.

cT CD4+: Linfocito T que presenta el marcador CD4+

Ac: Anticuerpo

NK: células natural killers, pertenecientes al sistema inmune

IFN: Interferon; proteínas secretada por las células expuestas a un virus capaz de inhibir la replicación viral

IL: serie de proteínas producidas principalmente por los linfocitos con múltiples e importantes acciones; como la estimulación del sistema inmune, aumentando la producción de células B e Inmunoglobulinas.

Epitopes; mutación en la secuencia del genoma de un virus.

CMV: Citomegalovirus perteneciente a la familia de los herpesvirus. En general afecta en poblaciones normales a infantes en sus glándulas salivales, cerebro, riñones, hígado y pulmones, pero que en estados de inmunosupresión puede reactivarse y afectar de manera severa los ojos.

Células de Langerhans: pertenecientes al epitelio en el cual tienen funciones protectoras.

Hifa: Nombre de los filamentos que constituyen el micelio del un hongo

Ig: Inmunoglobulinas.

AZT: Zidovudina fármaco antiretroviral que inhibe la transcriptasa reversa

Blastosporas; Yemas que se originan de las levaduras, esporas asexuales formadas por los hongos.

ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VEB; Virus Epstein-Barr pertenece a la familia de los herpesvirus agente causal de la mononucleosis infecciosa y asociado a otras enfermedades como el Linfoma de Burkitt y más recientemente a la leucoplasia vellosa.

FNT: Factor de necrosis tumoral, citocina que junto con la IL-1 actúan de manera paracrina aumentando la activación de los linfocitos cooperadores, la secreción de IL-2, pueden promover casi todos los tipos de respuestas inmunitarias humoral y celular.

HHV8: Virus humano herpes tipo 8, perteneciente a la familia de los herpesvirus y recientemente asociado a la etiología del Sarcoma de Kaposi

Apoptosis; muerte celular programada, es decir que en presencia de algún factor o estímulo determina que la célula entre en un estado de "suicidio"

VHS: Virus herpes simplex existen tipo I y II pertenecientes a la familia de los herpes virus.

VZ: virus varicela zoster que también pertenece a la familia del herpes.

REFERENCIAS

1. Barr CE, Marder MZ. AIDS A guide for dental practice. **ed. Chicago Illinois: Quintessence books;1987.
2. Reyes-Terán G, Varela-Alcocer J. Patogénesis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *La Revista de Investigación Clínica*. 1994;46:113-47
3. [Infec. Diseases CONASIDA, 1993 pp 6-21]
4. Farreras, Rozman. Medicina Interna Vol. II pp 2530-2540. Ed. Salvat. España 1992.
5. Internet, National Institute of Health, Carpenter C, Feiberg M, Aubry W, Averitt D, Coffin J, Cooper D, et al. Report of the NIH to define principles of therapy of VIH infection. 1997.
6. ONUSIDA Informe mundial sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA diciembre de 1997. <http://www.unadis.org/highband/document/epidemio/informe97.html>
7. Boletín de la oficina sanitaria panamericana, Vol. 105 no 5-6, Noviembre y Diciembre 1988
8. Magis-Rodríguez C, Bravo-García E, Sejenovich-Frbank G, Loo-Méndez E, Santarriaga-Sandoval M, Ruiz-Badillo A, et. al. El SIDA en México: panorama en 1997. *SIDA/ETS*. 1998;4;II-X
9. Weiner M, Grimes RM, Lynch DP. Oral manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;125:485-96
10. Ramírez-Amador V, Reyes-Terán G, Ponce de Leon S, Ponce de Leon S. Oral lesions of HIV infection in Mexico City. In Greenspan JS, Greenspan D. ed. *Oral manifestations of HIV infection*. Quintessence Publishing Co. 1995:73-79
11. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Ponce de Leon S, Ponce de Leon S. Oral manifestations of HIV infection by gender and transmission category in Mexico City. *J Oral Pathol Med* 1998;27:**
12. Shiboski CH, Hilton JF, Neuhaus JM, Canchola A, Greenspan D. Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. *Arch Intern Med*. 1996;156:2249-54
13. Galai N, Park PL, Wesch J, Visscher B, Riddler S, Margolick JB. Effect of smoking on the clinical progression of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:451-58

14. McCarthy GM. Host factors associated with HIV-related oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992;**73**:181-86
15. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Ponce de León S, Ponce de León S. Prognostic value of oral candidosis and hair leuplakia in 111 mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1996;**25**:206-11
16. Palacio H, Hilton JF, Canchola AJ, Greenspan D. Effect of cigarette smoking on HIV-related oral lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;**14**:338-42
17. Shuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, El-Sadr W, Goldman AI, et.al. Weekly fluconazol for prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997;**126**:689-96
18. Silverman S, Gallo J, McKnight ML, Mayer P, deSanz S, Tan MM. Clinical characteristics and managment responses in 85 HIV-infected patients with oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; **82**:402-07
19. Tsang PCS, Samaranayake LP, Philipsen HP, McCullough M, Reichart PA, Schmidt-Westhausen A, et-al. Biotypes of oral candida albicans in human immunodeficiency virus-infected patients from diverse geografic locations *J Oral Pathol Med* 1995;**24**: 32-36
20. Schoofs A, Odds FC, Colebunders R, leven M, Goossens H. Use of specialised isolation media for recognition and identification of *Candida dubliniensis* isolates from HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;**16**:296-300
21. Reichart PA, Philipsen HP, Schmidt-Westhausen A, Samaranayake LP. Pseudomembranous oral candidiasis in HIV infection: ultraestructural findigs. *J Oral Pathol Med* 1995;**24**:276-81
22. Pereiro M, Losada A, Toribio J. Adherence of candida albicans strains isolated from AIDS patients. Comparasion with pathogenic yeasts isolated from patients without HIV infection. *Br J Dermatol* 1997;**137**:76-80
23. Nielsen H, Bentsen KD, Hojtvad L, Willemoes EH, Scheutz F, Schiodt M. Oral candidiasis and Immune Status of HIV-Infected patients. *J Oral Pathol Med* 1994;**23**:140-43
24. Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, Mandraveli K, Doutsos I, Papanayotou P. Immunologic status in patients infected with HIV with oral candidiasis and hairy leucplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994;**78**:41-46

25. Phelan JA, Begg MD, Lamster IB, Mitchell-Lewis D, Bucklan RD et al. Oral candidiasis in HIV infection: predictive value and comparison on findings in injectin drug users and homosexual men. *J Oral Pathol Med* 1997;**26**:237-43.
26. Ramírez-Amador V, De la Rosa GE, González GM, Esquivel PL, Reyes-Terán G. Manifestaciones bucales en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Ponce de Leon-Rosales S, Rangel MS, Eds. SIDA en Mexico. INNSZ, Mexico D.F. 1999: en prensa.
27. Greenspan D, Greenspan JS. Oral manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Dental Clinics of North America* 1993;**69**:19-29
28. Kahn OJ, Northfelt WD, Miles AS. AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma in Volberding P, Jacobson MA. *Aids Clinical Review* 1992. Ed. Dekker New York 1992,261-80
29. Cartledge DJ, Midgley J, Gazzard B. Itraconazole cyclodextrin solution: the role of in vitro susceptibility testing in predicting successful treatment of HIV-related fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible oral candidiasis *AIDS* 1997; **11**:163-68
30. De Wit S, Dupont B, Cartledge JD, Hawkins DA, Gazzard BG, Clumeck N, et al. A dose comparison study of a new triazole antifungal (D0870) in HIV-positive patients with oral candidiasis. *AIDS* 1997;**11**:759-63.
31. Dromer F, Improvisi L, Dupont B, Eliazewicz M, Pialoux G, Fournier S et al. Oral transmission of *Candida albicans* between partners in HIV-infected couples could contribute to dissemination of fluconazole-resistant isolates. *AIDS* 1997;**11**:1095-01
32. Itin P, Ruffli T. Oral Hairy Leucoplakia *Nat Med*:**31**:660-65
33. Husak R, Garbe C, Orfanos EC. Oral Hairy Leucoplakia in 71 HIV-positive patients: clinical symptoms, relation to immunologic status, and prognostic significance. *J Am Acad Dermatol.* 1996;**35**:928-34
34. Greenspan D, Greenspan JS. Significance of oral hairy leucoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992;**73**:151-54
35. Boulter AW, Soltanpoor N, Swan V.A, Birnbaum W, Johnson N.W, Teo G.C. Risk factors associated with Epstein-Barr virus replication in oral epithelial cells of HIV-infected individuals. *AIDS* 1996;**10**:935-40

36. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, Kohn R, Flood J, Ganem D. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): Distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med* 1996;8:918-24
37. Suchulz FT, Boshoff CH. HIV Infection and neoplasia. *Lancet* 1996; 348:587-91
38. Ramírez-Amador V, González M, De la Rosa E, Esquivel L, Volkov P, Ochoa FJ et al. Oral findings in mexican AIDS patients with cancer *J Oral Pathol Med* 1993;22:87-91
39. Veugelers PJ, Strathadee SA, Moss AR, Page KA, Tindall B, Schechter MT, et al. Is de human inmunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma epidemic coming to an end? insghts from the tricontinental seroconverter study. *Epidemiology* 1995;6:382-86
40. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Reyes-Teran G. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y neoplasias de cavidad bucal. En Ochoa-Carrillo FJ, Ferández-López RG, eds Neoplasias orales SUAFO. UNAM México D.F, 1996,279-88
41. Regezi JA, McPhail LA, Daniels TE, Greenspan JS, Greenspan D, Dodd CL et al. Oral Kaposi's sarcoma: a 10-year retrospective histopatologic study. *J Oral Pathol Med* 1993;22:292-97
42. O'Leary JJ. Seeking the caause of Kaposi's sarcoma *Nat Med* 1996;6:862-863
43. Ioachim HL, Dorsettt B, Cronin W, Maya M Wahl S. Acquired Inmunodeficiency Syndrome-Associated Lymphomas. Clinical, Pathologic, and Viral Characteristics of 111 Cases. *Hum Pathol* 1991;22:659-73.
44. Vázquez-Piñeiro T, Viana de Frias L, Cristobal E, Cosín J, Menárguez J. HIV-Associated oral pleomorphic B-cell malignant lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:142-45
45. Levine MA. Lymphoma in Acquired Inmunodeficiency Syndrome. *Semin Oncol* 1990;17:1,104-12
46. Reyes-Terán G, Ramírez-Amador V, De la Rosa E, González-Guevara M, Ponce de León S. Major recurrent oral ulcers in AIDS: report of three cases. *J Oral Pathol Med* 1992;21:409-11
47. Alexander LN, Wilcox M. A prospective trial of thalidomide for treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13:301-04

48. Ghigliotti G, Repetto T, Farris A, Roy MT, De Marchi R. Thalidomide: treatment of choice for aphthous ulcers in patients seropositive for human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:271-72
49. Flaitz CM, Nichols M, Hicks JM. Herpesviridae-associated persistent mucocutaneous ulcer in acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:433-41
50. Regezi JA, Eversole LR, Barker BF, Rick GM, Silverman S. Herpes simplex and cytomegalovirus coinfecting oral ulcers in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:55-62
51. Jawetz E. *Microbiología Médica*. Ed. Manual Moderno, México 1995.
52. Swindells S, Durham T, Johansson SL, Kaufman L. Oral histoplasmosis in a patient infected with HIV. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994;77:126-30
53. Warnakulasuriya KAAS, Harrison JD, Johnson NW, Edwardas S, Taylor C, Pozniak AL. Localized oral histoplasmosis lesions associated with HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1997;26:294-96
54. Phillips P. *Penicillium marneffeii* part of Southeast Asian AIDS. *JAMA* 1996;276:86-87
55. Ceballos-Salobreña A, 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
56. Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV related Disease as Markers for Immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994;77:344-49
57. Fox PC. Salivary gland involvement in HIV-1 infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992;73:169-70
58. Greenberg MS, Dubin G, Stewart JCB, Cumming CC, MacGregor RR, Friedman HM. Relationship of oral disease to the presence of cytomegalovirus DNA in saliva of AIDS patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:175-79
59. Schiodt M. HIV-associated salivary gland disease: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992;73:164-67

60. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, Westenhause J, Winkelstein W Jr, Lang W, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS* 1991;5:519-25
61. Katz MH, Greenspan D, Westenhause J, Hessol NA, Buchinder SP, Lifson AR, et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual with hairy leukoplakia and oral candidiasis. *AIDS*, 1992;6:95-00
62. Lifson AR, Hilton FJ, Westenhause LJ, Canchola JA, Samuel CM, Katz HM et al. Time from seroconversion to oral candidiasis to hairy leukoplakia among homosexual and bisexual men enrolled in three prospective cohorts. *AIDS* 1994;8:73-79
63. Genovés S. Acercamiento cultural (científico-filosófico-humanístico) al VIH/SIDA. *BMJ ed. Latinoamericana* 1995;3:281-84