



01475  
1

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.**

**ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LESIONES ORALES EN NIÑOS  
VIH+/SIDA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO  
GÓMEZ" SOMETIDOS A DOS TERAPIAS ANTIRRETROVIRALES  
DIFERENTES.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

**P R E S E N T A**

**LOURDES CALDERÓN BONI**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. LUIS ALBERTO GAITÁN CEPEDA**

**PROYECTO APOYADO POR PAPIIT IN-255202, IN-214300**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, MÉXICO 2003**

A



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.

## INDICE

Resumen	7
Summary	8
I. Introducción	9
II. Epidemiología	10
III. Estructura del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	16
III.1 Genes Estructurales	18
III.2 Genes Reguladores	19
III.3 Secuencias Repetitivas Largas (LTR)	21
III.4 Ciclo Biológico del VIH	22
III.4.1 Interacción con los receptores y entrada del virus a la célula	23
III.4.2 Procesos tempranos de la infección viral: retrotranscripción, transporte nuclear e integración.	24
III.4.3 Replicación del VIH	26
III.4.3.1 Inicio de la Transcripción.	26
III.4.3.2 Transcripción completa del genoma viral	26
III.4.3.3 Procesamiento del ARN mensajero	27
III.4.3.4 Formación y maduración de virones	27
III.4.3.5 Inducción de Anergia	28
IV. Respuesta Inmune al SIDA	29
IV.1 Respuesta Humoral.	29
IV.2 Inmunidad Celular	30
V. Antirretrovirales	32
V.1 Análogos Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa	33
V.2 Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa.	34
V.3 Inhibidores de Proteasa	35
V.4 Inhibidores de la Fusión	35
V.5 Estrategias terapéuticas	38

VI. Lesiones Orales en pacientes VIH+ /SIDA.	40
VII. Planteamiento del Problema	42
VIII. Justificación	43
IX. Hipótesis	43
X. Ojetivos	43
X.1. Objetivo General	43
X.2. Objetivos Específicos	44
XI. Metodología	44
XI.1. Variables	44
XI.1.1. Variables Independientes	44
XI.1.2. Variables Dependientes	45
XI.2. Criterios de Inclusión	45
XI.3. Criterios de Exclusión	45
XI.4 Criterios de Eliminación	45
XI.5. Tamaño de la Muestra	45
XI.6. Método	46
XII. Resultados	48
XII.1. Resultados Demográficos	48
XII.2. Marcadores Paraclínicos	48
XII.3. Análisis de Tendencias	52
XIII.4. Resultados Clínicos	52
XIII. Discusión	58
XIV. Bibliografías	63
Anexos	70

## **Contenido de las Tablas.**

Tabla I.	Estimado Global de pacientes VIH+ /SIDA a finales del 2001.	11
Tabla II.	Total de Niños y Adultos viviendo con VIH/SIDA: 40 millones	12
Tabla III.	Categoría Inmunológica específicamente en la edad de los pacientes, el conteo de linfocitos T CD4 y el porcentaje total de linfocitos.	15
Tabla VI.	Fases de la Replicación Viral y los factores involucrados en ella.	28
Tabla V.	Inhibidores de la Fusión que se encuentran en investigación	37
Tabla VI.	Tipo de Lesiones Orales presentes al usar el Tratamiento A	53
Tabla VII.	Tipo de Lesiones Orales presentadas en el Tratamiento B	55
Tabla VIII.	Sobrevivientes largos: Progresores Lentos Sintomáticos y No Sintomáticos.	61

## **Contenido de las Figuras**

Figura 1.	Principales Células afectadas por el VIH	14
Figura 2.	Esquema de la Estructura del VIH-1	17
Figura 3.	Ciclo vital del VIH. Etapas de la Replicación Viral.	22
Figura 4.	Reconocimiento de gp 120 al receptor celular del CD4.	23
Figura 5.	Acción de los Medicamentos antirretrovirales en la célula hospedera.	34

## **Contenido de las Gráficas.**

Gráfica 1.	Tratamiento A con respecto a la Categoría Inmunológica en el transcurso de 18 meses.	49
Gráfica 2.	Tratamiento A con respecto al Estado Viroológico.	50
Gráfica 3.	Tratamiento B con respecto al Estado Inmunológico.	51
Gráfica 4.	Tratamiento B con respecto al Estado Viroológico.	51
Gráfica 5.	Lesiones que se presentaron en pacientes con Tratamiento A.	53
Gráfica 6.	Tipos de Candidiasis en el Tratamiento A	54
Gráfica 7.	Distribución de las Lesiones Orales según el género en el transcurso del tiempo, en pacientes con tratamiento A.	54
Gráfica 8.	Distribución de las Lesiones Orales según el género en el transcurso del tiempo, en pacientes con tratamiento B.	56
Gráfica 9.	Lesiones que se presentaron en pacientes con Tratamiento B.	56
Gráfica 10.	Tipos de Candidiasis en el Tratamiento B	57

## **Contenido de los Anexos.**

Anexo 1.	Criterios de Diagnóstico y Clasificación para Lesiones Orales en infecciones por VIH.	70
Anexo 2.	Definición operacional de las Variables	72
Anexo 3.	Criterios de Robinson para enfermedades periodontales.	76
Anexo 4.	Prueba de calibración. Kappa.	77
Anexo 5.	Resultados de la población en general del los Estados Inmunológicos y Viroológicos.	78
Anexo 6.	Resultados Clínicos en el Grupo Total de la Población.	81

## Resumen

Las lesiones orales asociadas a VIH (LO-VIH), a la fecha son consideradas de gran importancia como marcadores clínicos para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad en pacientes infectados con VIH. Desgraciadamente en el caso de los pacientes pediátricos VIH+, no se conoce cual es el comportamiento de las mismas, en relación a la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TAAA). El contar con un marcador clínico de progresión de la enfermedad, de fácil acceso y bajo costo, como lo son las LO-VIH, es fundamental para el monitoreo de la infección por VIH, específicamente en países en vías de desarrollo como el nuestro.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de LO-VIH en pacientes pediátricos VIH+/SIDA, por un periodo de 18 meses tanto con la TAAA como con los análogos nucleósidos.

**Método:** 36 pacientes VIH+/SIDA, menores de 15 años del HIMFG. Se registraron sus datos y se exploraron intra y extraoralmente. Se encontraban divididos en 2 grupos de tratamiento. Es un estudio descriptivo observacional longitudinal, donde se compararon las prevalencias de LO-VIH a lo largo de 18 meses. Se utilizaron las pruebas de  $X^2$  y la prueba no paramétrica de Friedman.

**Resultados:** En la categoría inmunológica B, la prevalencia fue estadísticamente significativa, ya que en la primera revisión fue del 22% y en la última a los 18 meses fue del 44% ( $X^2$ , 3gl 10.44,  $p=0.0151$ ). Así mismo, las cargas virales se redistribuyeron del grupo III al I ( $X^2$ , 3 gl= 13.54,  $p=0.00359$ ;  $X^2$ , 3 gl=14.40,  $p=0.00241$  respectivamente). La lesión que se presentó con mayor frecuencia fue la candidosis de tipo eritematosa (58%). Según la prueba de Friedaman, el grupo Tratamiento A resultó mejor que el grupo Tratamiento B, ya que los pacientes mejoraron tanto en su categoría inmunológica como al disminuir las cargas virales, traduciéndose esto clínicamente en menos lesiones orales, en este grupo de pacientes. Así mismo se identificaron dos subpoblaciones de sobrevivientes largos: los progresores lentos sintomáticos y los no sintomáticos.

## Summary.

Today oral lesions associate to HIV (OL-HIV), are very important as diagnostic markers and illness prediction in AIDS infected patients. Unfortunately we do not know the behavior of OL-HIV in pediatric patients related to Highly Antiretroviral Therapy (HART). It is fundamental to count with a low cost and easy access clinic marker of illness progression such as LO-HIV, to monitor HIV infection principally in undeveloped countries like ours.

**Main.** Determinate the prevalence of OL-HIV in HIV+/AIDS pediatric patients under 15 years old on two different therapies; HAART or analogues nucleosides in 18 months period.

**Methods.** 36 AIDS/HIV+ patients, under 15 years old from HIMFG were registered, after all of patients were examined intra and extra oral. The individuals were divided in two groups of treatment. This is a descriptive, observational, longitudinal study, comparing prevalence of oral lesions related to HIV infection in 18 months period. We utilized X2 test, and Friedman's no parametric test.

**Results.** In B immunologic category, the prevalence was not statistically significant, because in the first revision got 22% prevalence, and the last one at 18 months later was 44% ( $\chi^2$ , 3gl10.44p0.0151), by an other hand, viral charges were redistributed from group III to I ( $\chi^2$ , 3gl=13.54-p0.00359;  $\chi^2$ , 3gl014.40-p0.00241 respectively). The more frequent lesion was erythematous candidosis (58%). These lesions were more frequent in treatment B, but this result was not statistically significant, also we identified two sub-population of long survivors: symptomatic progressors and no symptomatic progressors.

## I. Introducción

El primer reporte del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), fue hace 22 años en la revista: *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, boletín del Centro de Control de Enfermedades (CDC), con el título de "Pneumocystis pneumonia – Los Angeles"<sup>1</sup>. En este reporte del Centro Médico, de la Universidad de California en Los Angeles (UCLA por sus siglas en inglés)<sup>2</sup>, el Dr. Michael Gottlieb describió 5 pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*, observados en solo 5 meses. La neumonía por este agente es una enfermedad poco común y ocurre solo en pacientes con deficiencia en su sistema inmune. Todos los pacientes fueron homosexuales, jóvenes y, aparentemente sin enfermedades previas<sup>3-4</sup>.

Estos primeros casos eran homosexuales de Nueva York y California, posteriormente, se reportaron casos similares en prácticamente todo el mundo, incluyendo Rusia, India y toda América<sup>5</sup>.

Para 1982 se acuñó el término de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), propuesto por los Centros de Control y Previsión de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, definiéndose como la "Aparición de una enfermedad que permite predecir, al menos moderadamente, la existencia de un defecto de la inmunidad celular y que se manifiesta en una persona sin que exista causa conocida que justifique la disminución de la resistencia ante las enfermedades"<sup>6</sup>.

En este mismo año, se describió la presencia del síndrome en otro tipo de poblaciones tales como hemofílicos, usuarios de drogas intravenosas e inmigrantes de otros países y se tenía un claro concepto de que debía existir un agente infeccioso, el cual se transmitía por contacto sexual, por sangre infectada y en sentido vertical. A partir de este momento se iniciaron las investigaciones para encontrar el agente causal, definir el comportamiento clínico y epidemiológico, así como el tratamiento del nuevo síndrome, el cual generó gran publicidad. La identificación del virus de la

inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), representó un logro científico notable en 1983, como agente causal del SIDA<sup>7-8</sup>; fue aislado por primera vez en mayo del mismo año en la ciudad de París<sup>9</sup>.

En México el primer caso de infección por VIH reportado fue en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en 1983<sup>10</sup>, y desde entonces hasta nuestros días, el número de pacientes se ha incrementado considerablemente. Actualmente se considera que el 80% de las mujeres VIH+ en México se encuentran en edad reproductiva; existiendo una tendencia ascendente de transmisión heterosexual en mujeres mexicanas en edad fértil<sup>11</sup>, es por ello que el número de pacientes pediátricos con este padecimiento aumenta día con día.

Dentro del cuadro clínico de la infección por VIH/SIDA, se ubican de manera importante ciertos tipos de lesiones orales, a las cuales se les ha asignado un importante valor diagnóstico y pronóstico, por lo que su estudio y la mejor comprensión de su comportamiento redundarán en un mejor entendimiento del síndrome.

## **II. Aspectos Epidemiológicos.**

Cuando en 1981 se diagnosticó el primer caso de SIDA, se ha calculado que ya existían en el mundo aproximadamente 100,000 personas infectadas por el VIH<sup>12-15</sup>.

En el último reporte de la Organización de las Naciones Unidas contra el SIDA (ONUSIDA) del año 2002<sup>13-14</sup>, dice que el estimado global de personas infectadas por VIH para finales del año 2001, fue de 5 millones más sólo en ese año. Es decir, que el número total de personas viviendo con VIH/SIDA, es de 40 millones de los cuales 37.1 millones son adultos (18.5 millones son mujeres y el resto hombres) y hay 3 millones de niños menores de 15 años<sup>13-14</sup>. Tabla I

**Tabla I. Estimado Global de pacientes VIH+ /SIDA a finales del 2001.**

<b>Región</b>	<b>Inicio de la Epidemia</b>	<b>Adultos y niños infectados</b>
África Subsahariana	Finales de los 70's, comienzo de los 80's	28.5 millones
África del Norte y Oriente Medio	Finales de los 80's	500 mil
Asia del Sur y Sudoriental	Finales de los 80's	5.6 millones
Asia Oriental y Pacífico	Finales de los 80's	1 millón
América Latina	Finales de los 70's, comienzo de los 80's	1.5 millones
Caribe	Finales de los 70's, comienzo de los 80's	420 mil
Europa Oriental y Asia Central	Comienzo de los 90's	1 millón
Europa Occidental	Finales de los 70's, comienzo de los 80's	550 mil
América del Norte	Finales de los 70's, comienzo de los 80's	950 mil
Australia y Nueva Zelanda	Finales de los 70's, comienzo de los 80's	15 mil

Tomada de ONUSIDA (UNAIDS por sus siglas en inglés) de Julio del 2002 <sup>14</sup>

El número de muertes asociadas a SIDA en el 2001 se contabilizó en un total de 3 millones de personas: 2.4 millones de adultos (1.1 millones de mujeres y 1.3 millones de hombres), se consideró que el resto fueron niños menores de 15 años que han perdido a uno o ambos padres por infecciones por VIH, y que han vivido con SIDA; para finales del 2001, el total de menores afectados por esta enfermedad fue de 14 millones<sup>13-14</sup>. Tabla II.

**Tabla II. Total de Niños y Adultos viviendo con VIH/SIDA: 40 millones.** <sup>14</sup>

Número de Personas viviendo con VIH en el mundo	<b>Total</b>	<b>40 millones</b>
	<b>Adultos</b>	<b>37.1 millones</b>
	Mujeres	18.5 millones
	Hombres	18.6 millones
	<b>Niños menores de 15 años</b>	<b>3 millones</b>
<b>Personas infectadas con VIH en el año 2001</b>	<b>Total</b>	<b>5 millones</b>
	<b>Adultos</b>	<b>4.2 millones</b>
	Mujeres	2 millones
	Hombres	2.2 millones
	<b>Niños menores de 15 años</b>	<b>800 mil</b>
<b>Muertes por SIDA en el 2001</b>	<b>Total</b>	<b>3 millones</b>
	<b>Adultos</b>	<b>2.4 millones</b>
	Mujeres	1.1 millones
	Hombres	1.3 millones
	<b>Niños menores de 15 años</b>	<b>580 mil</b>
<b>Niños viviendo en Orfandad* por el SIDA a fines del 2001</b>	<b>Total</b>	<b>14 millones</b>

\* Definido como niños de 0-14 años, que han perdido a uno o ambos padres por SIDA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que aproximadamente 1,600 niños se infectan diariamente por VIH-1, o que existen de 600,000 a 800,000 nuevos niños infectados anualmente alrededor del mundo, 90% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo <sup>12-13</sup>. La mayoría de los niños llegan a infectarse por VIH *in útero*,

al tiempo del nacimiento, o por alimentación directa del pecho de la madre. En algunos centros urbanos en África, el SIDA es la mayor causa de muerte de infantes<sup>17,18</sup>.

Es ampliamente sabido que la forma de transmisión del VIH es a través de contacto sexual homo y heterosexual (transmisión horizontal), por sangre y hemoderivados (hemotransfusiones y la adicción a drogas por vía parenteral: ADVP), y por el contagio perinatal de madre a hijo (transmisión vertical). La vía parenteral, transmisión sexual y durante el parto, son las rutas de contagio más frecuentes.

La mayor concentración de formas virales se encuentra en: sangre, semen, secreciones vaginales y secreciones. Siendo de especial importancia su localización en el interior de los linfocitos infectados y en los macrófagos, Figura 1. De tal forma que la sangre se considera altamente contagiosa. Por su parte, el semen puede incluir hasta tres millones de células blancas por centímetro cúbico, en un sujeto infectado por el VIH: de estas, hasta un millón puede incluir el virus. En el líquido cefalorraquídeo de los infectados, el VIH puede encontrarse en altas concentraciones, especialmente en forma de partícula libre. Se ha demostrado la infección por VIH de astrocitos, oligodendrocitos, linfocitos B, células de Langerhans, endotelio capilar y células enterocromafines de colon y recto. Algunas de estas células, como los macrófagos, pueden sobrevivir dentro del organismo por días o meses como reservorio del virus; otras como los linfocitos, son más lábiles a la citotoxicidad viral. Se considera que las enfermedades de transmisión sexual de carácter inflamatorio o ulcerativo facilitan la transmisión del VIH haciendo mas infectante al portador y mas susceptible al infectado que las padezca, ya que producen lesiones abiertas y acumulos de macrófagos y linfocitos que facilitan la entrada y salida del virus<sup>15,16</sup>.

## Figura 1. Principales Células afectadas por el VIH

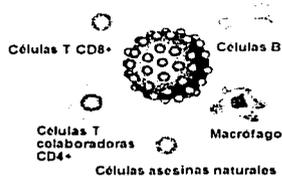


Imagen de [www.aids-sida.org/termin-r.html](http://www.aids-sida.org/termin-r.html)

La transmisión de VIH por saliva es rara, sin embargo, fluidos vaginales, el calostro y la leche materna transmiten exitosamente el VIH por vía oral<sup>19-20</sup>. En los niños la forma más frecuente de infección es la infección vertical (de madre a hijo), se ha demostrado que de madres seropositivas, una gran parte de niños se infectaron perinatalmente y otra postnatalmente<sup>21</sup>, es decir, que existe una alta posibilidad de infección no solamente durante el embarazo, sino al momento y después del nacimiento. Para evitar las infecciones al máximo se debe dar un tratamiento adecuado antirretroviral, además de evitar cofactores locales como ulceraciones vaginales, abscesos y candidiasis<sup>20,21</sup>.

Los estadios de infección en el paciente pediátrico VIH+, se ha clasificado en tres categorías clínicas y 3 categorías inmunológicas<sup>18</sup>:

### Categorías Clínicas

**Categoría N:** No sintomática. No hay signos ni síntomas considerados como resultado de la infección por VIH.

**Categoría A:** medianamente sintomática. Presencia de Linfadenopatías (> 0.5 cm en más de dos sitios), hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis, infección persistente o recurrente de vías respiratorias, sinusitis u otitis media.

**Categoría B.** Sintomatología moderada. Anemia, neutropenia o trombocitopenia persistente por más de 30 días, meningitis bacteriana, neumonía o sepsis; candidiasis orofaríngea persistente en niños mayores de 6 meses de edad; cardiopatía; infección

por citomegalovirus; diarrea recurrente o crónica; hepatitis; estomatitis recurrente por herpes simple: herpes zoster; neuropatía; fiebre persistente; toxoplasmosis; varicela diseminada.

**Categoría C.** Síntomas severos. Infecciones serias, múltiples o recurrentes por bacterias (septicemia, meningitis, abscesos); candidiasis esofágica o pulmonar; coccidioidomicosis diseminada; criptococosis; citomegalovirus; encefalopatías, infecciones por herpes simple; histoplasmosis; sarcoma de Kaposi; linfomas; *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, salmonela; toxoplasmosis, síndrome de desgaste<sup>22</sup>.

### Categorías Inmunológicas

Se construyen relacionando la cantidad de linfocitos CD4/mL con la edad, de tal forma existen 3 categorías: **1, sin evidencia de inmunosupresión; 2, inmunosupresión moderada y 3, inmunosupresión severa**<sup>18</sup>, basados en la cantidad de linfocitos CD<sub>4</sub> y la edad. Tabla III

**Tabla III. Categorías inmunológicas basadas específicamente en la edad de los pacientes, el conteo de Linfocitos T CD4 y el porcentaje total de linfocitos**<sup>22</sup>.

Categoría Inmunológica	Edad de los Niños					
	< 12 meses		1 – 5 años		6 – 15 años	
	μL	%	μL	%	μL	%
A: Sin evidencia de inmunosupresión	>1500	(>25)	>1000	(>25)	>500	(>25)
B: Evidencia de supresión moderada	750 - 1499	(15 – 24)	500 - 999	(15 – 24)	200 - 499	(15 – 24)
C: Inmunosupresión severa	<750	(<15)	<500	(<15)	<200	(<15)

Además de las dos clasificaciones, se sabe que dentro de la población pediátrica VIH+, existen ciertas subpoblaciones. Tal es el caso del perfil de progresión clínica. Se han descrito niños denominados rápidos progresores, en donde su experiencia del curso

de la enfermedad es rápida con signos severos desde los primeros meses de edad con presencia de enfermedades como encefalopatía progresiva e infecciones oportunistas (clase C según la CDC) durante el primer año de vida. Por otra parte, se describieron niños que cursan con patrones crónicos de progresión de enfermedad, estos son los denominados progresores lentos. Estos pueden desarrollar signos clínicos y alteraciones inmunológicas después de los 2-3 años de edad. Dentro de ellos, se encuentran niños sobrevivientes largos, estos son niños infectados verticalmente con más de 8 años. Estos niños se consideran asintomáticos (clase N) o con síntomas leves a moderados (clase A) y no muestran señales de inmunodeficiencia<sup>23,24</sup>.

### **III. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)**

El VIH-I agente causal del SIDA fue aislado por primera vez en el Instituto Pasteur de París en 1983<sup>5,25</sup>. El VIH pertenece al grupo Lentivirus, dentro de la familia Retroviridae. Hasta el momento se han aislado dos tipos de VIH que se denominan VIH-1 y VIH-2.

El virón se compone por ácidos nucleicos (2%), proteínas (60%), lípidos (35%) y carbohidratos (3%)<sup>26</sup>. El virón se observa esférico de entre 80 a 100 nm de diámetro, con ligeras proyecciones sobre su superficie (observándose por ello rugosa) de cerca de 8nm<sup>26</sup>. Estas proyecciones superficiales son 72 oligómeros de glicoproteínas sobre la envoltura viral, la proteína de la superficie externa gp120 y la proteína transmembranal, gp41<sup>27-29</sup>. Estas se asocian no covalentemente en la superficie viral. La gp120 contiene sitios de unión para los receptores celulares. Se piensa que la gp41 del VIH media la fusión entre las membranas viral y celular del hospedero<sup>27</sup>.

El core viral se compone de la proteína de cápside p24 (o p25) y de un complejo de ribonucleoproteínas<sup>30</sup>. Este complejo contiene la transcriptasa viral reversa (p55/66), endonucleasa o integrasa (p32), proteína de la nucleocápside p6 y p7 y dos copias idénticas de cadenas virales genómicas de RNA de polaridad positiva<sup>25,30</sup>. La bicapa

lipídica alrededor del virión deriva de la membrana celular del hospedero, y contiene componentes proteicos tanto virales como celulares<sup>25,26,30</sup>. La longitud de su genoma es de entre 9200<sup>26</sup> a 9,800<sup>25</sup> pares de bases y esta formado por tres genes estructurales y al menos seis genes reguladores.

**Figura 2. Esquema de la estructura del VIH-1**

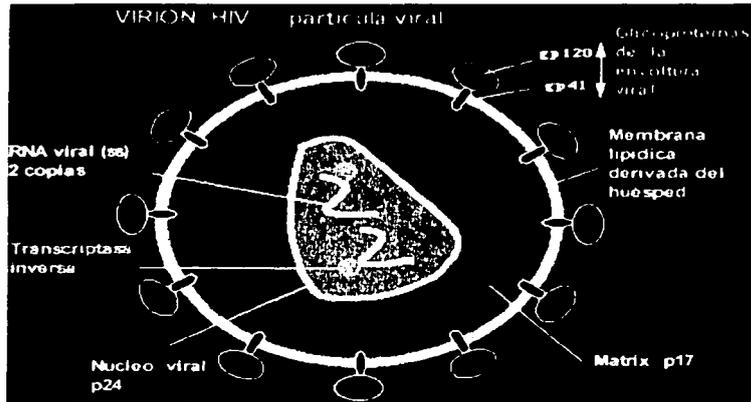


Figura obtenida de: [www.msd.com.mx/pacientes/sida/teauditorio.htm](http://www.msd.com.mx/pacientes/sida/teauditorio.htm)

### III.1 Genes estructurales

El gen *env* codifica las proteínas que constituyen la envoltura viral. Tiene un precursor de 8 kDa que se traduce por un *splicing*\* del mRNA<sup>31</sup>, es decir que *env* tiene un procesamiento único del ARNm genómico<sup>25</sup>. Este precursor es glicosilado a gp160 durante su paso a través del retículo endoplásmico y el complejo de Golgi de la célula del hospedero. El precursor gp160 es cortado por una proteasa celular y se madura en las moléculas gp120 y gp41, y se transportan a la superficie celular donde forman la proteína viral Env. Los cortes intracelulares de gp160 se requieren para la producción de partículas virales infecciosas<sup>31</sup>. La gp120 (SU)<sup>26</sup> constituye la porción exterior de la envoltura viral que participa directamente en el reconocimiento del receptor específico del virus, la molécula de CD4<sup>25</sup>. La gp41 (TM)<sup>26</sup> se encuentra anclada en la membrana viral y es la proteína que está implicada en el proceso de fusión de membranas entre el virus y la célula, probablemente a través de su interacción con los receptores de quimioquinas recientemente caracterizados<sup>25</sup>.

El gen *gag* codifica una proteína de 55 kD que es procesada por la proteasa viral en proteínas de menor tamaño: p24, p17, p9 y p6. La p24 (CA)<sup>26</sup> es la proteína estructural que constituye mayoritariamente la cápside o core viral. La p17 (MA) es una proteína, no glicosilada, en su porción amino-terminal que forma la matriz del virus<sup>26</sup>. Las proteínas p6 y p9 poseen residuos cisteína típicos de ribonucleoproteínas y se asocian al ARN viral. La p6 es una proteína crítica en la encapsidación del genoma y favorece la formación de partículas virales maduras<sup>25</sup>.

El gen *pol* codifica la síntesis de la enzima transcriptasa inversa cuya actividad ARN polimerasa-ADN dependiente realiza el proceso de retrotranscripción del genoma viral (RT)<sup>26</sup>. Codifica asimismo para dos enzimas esenciales en el ciclo replicativo del virus: la integrasa (IN)<sup>26</sup>, que permite la integración del genoma proviral retrotranscrito por la transcriptasa inversa, y la proteasa que participa en el proceso de integración y en el procesamiento de los precursores pre-proteicos que formarán la estructura del virión<sup>25</sup>. La proteasa (PR) de 14000 Da es codificada por el gen *pro*<sup>26</sup>.

\**Splicing*: Las moléculas de RNAr se sintetizan como un largo precursor, que requiere de reacciones de corte y emparme del RNA conocidas como *splicing*.

### **III.2 Genes reguladores**

Estos virus tienen 4 genes principales codificados en el orden de 5'-gag-pro-pol-env-3'. Hay genes adicionales en el VIH-1: *vif*, *vpr*, *vpu*, *tat*, *rev*, *nef* y sus productos están involucrados en la regulación de la síntesis y procesamiento del ARN viral y otras funciones de replicación<sup>26,32</sup>.

El VIH se encuentra sometido a un estrecho proceso de regulación genética. De los seis genes reguladores conocidos hasta el momento únicamente *nef*, *rev* y *tat* son genes esenciales para la replicación viral. Los otros tres genes *vif*, *vpr* y *vpu* son genes reguladores menores que colaboran en la transcripción del genoma viral o en la infectividad y maduración de los viriones, pero que no son esenciales en la producción de partículas virales infectivas<sup>25,32</sup>. El papel de otros genes como *vpx* y *tev* se encuentra menos definido<sup>25</sup>.

El gen *vpu* codifica una proteína de 16 kD cuya mutación origina una disminución en la producción de partículas virales y una acumulación intracelular de las mismas por lo que probablemente se encuentra implicada en los procesos de maduración y liberación de viriones<sup>25,32</sup>.

El gen *vpr* sintetiza una proteína de 15 kD cuya delección tiene como consecuencia una disminución en la replicación viral. Tiene una función de transporte del ADN proviral retrotranscrito en el citosol al núcleo y se ha descrito un efecto transactivador sobre las secuencias repetitivas largas (LRT por sus siglas en inglés) virales que podrían colaborar en la iniciación de la transcripción del genoma<sup>25,32</sup>.

El producto del gen *vif* es una proteína de 24 kD que no es esencial para la replicación viral. Sin embargo, su delección involucra una disminución en la infectividad del VIH, por lo que se postula su papel en la maduración de las partículas virales<sup>25,32</sup>.

El gen *nef* codifica una proteína de 27 kD que se encuentra miristilada y que altera la función de la célula infectada en la que regula negativamente la expresión de CD4 y HLA clase I, por lo que se piensa que protege así a las células infectadas de los fenómenos de superinfección y de reconocimiento por linfocitos citotóxicos. *nef* es un gen esencial para la replicación del VIH, y aumenta la infectividad viral mejorando la eficacia de la retrotranscripción y, probablemente actúa también en los fenómenos de procesamiento de las proteínas virales<sup>25,32</sup>.

El gen *tat* codifica una proteína de 14 kD localizada en el núcleo que activa la expresión del genoma del VIH. La transactivación mediada por Tat requiere un elemento TAR localizada en la región +14/+44 a cuyo ARN se le une la proteína Tat. Tat aumenta la transcripción del genoma viral mediante un doble mecanismo: como iniciador de la transcripción y como elongador del ARNm naciente<sup>33</sup>.

El gen *rev* sintetiza una proteína nuclear de 20 kD que se acumula preferentemente en las estructuras nucleolares. La proteína Rev es esencial para la replicación viral y se encuentra implicada en el procesamiento y transporte del ARNm del VIH. Esta acción se produce mediante interacción con regiones del ARNm localizadas en las secuencias codificadoras para la región amino terminal de la gp41 y denominadas RRE (elementos de respuesta a Rev). La interacción de la proteína Rev con estas estructuras permite la exportación del ARNm no procesado al citoplasma y su posterior procesamiento en los ARN que codificarán por las diferentes proteínas estructurales y reguladoras del VIH<sup>26</sup>.

Todos los procesos de transcripción de los diferentes genes pueden resultar de la producción de varias subclases de splicing, ya sea uno solo o múltiples splicing virales del mRNA. Dando lugar a la variabilidad genómica<sup>34</sup>.

### **III.3 Secuencias repetitivas largas (LTR)**

El VIH contiene además secuencias repetidas largas (LTR por sus siglas en inglés)<sup>26</sup> de cerca de 600nt<sup>25</sup> que le permiten su integración al genoma celular, en ellas se localizan los elementos reguladores del inicio de la transcripción viral. El extremo 5' del genoma tiene un *cap*<sup>26</sup>. La secuencia *cap* del tipo 1 es m7G5ppp5'GmpNp. El extremo 3' de cada monómero tiene una cola poli A; el extremo 3' tiene una estructura similar a tRNA (acepta lisina). El ácido nucleico encapsidado contiene únicamente un genoma con dos copias empaquetadas por partícula que se mantienen unidas por puentes de hidrógeno formando el dímero<sup>26,31</sup>.

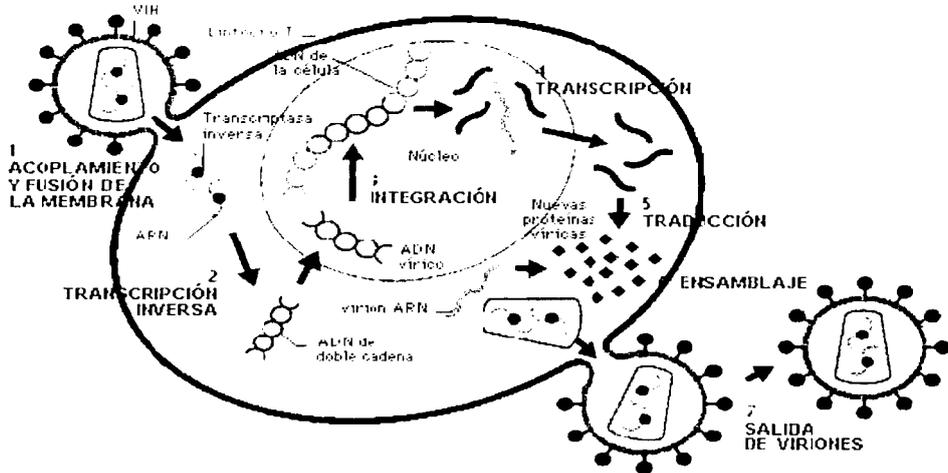
En su forma de provirus integrado, el VIH presenta unas regiones repetidas situadas en ambos extremos del genoma viral que no codifican proteínas virales si no que participan en la regulación de la transcripción viral<sup>26,31</sup>. La transcripción del VIH a partir de su forma de provirus integrado requiere la interacción de distintos factores celulares con las secuencias reguladoras localizadas en el LTR viral<sup>26</sup>.

Algunos de estos elementos son críticos para regular la expresión del VIH en tipos celulares específicos como linfocitos y macrófagos, en respuesta a distintos tipos de activación celular y son, por tanto, las secuencias que median una respuesta "inducible" del LTR. Numerosos estudios demuestran que el elemento esencial en la regulación de la inducción del LTR, especialmente en el curso de los procesos de activación celular; se denomina NF-kB (factor nuclear kappa B)<sup>26,31</sup>.

### III.4. Ciclo biológico del VIH

Se puede definir en dos etapas la fase temprana que culmina con la integración del ADN proviral en el ADN de la célula y la fase tardía que supone la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa<sup>35-39</sup>. La primera fase del ciclo biológico del VIH comprende los procesos denominados "tempranos" en la infección viral y que incluyen la entrada del virus en la célula, la descapsidación y retrotranscripción del genoma viral, el transporte al núcleo y la integración en el genoma de la célula hospedadora<sup>30</sup>. Figura 3

**Figura 3. Ciclo vital del VIH. Etapas de la Replicación Viral.**

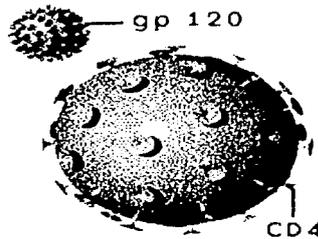


HIV/AIDS Handbook, total learning concepts, Boston, Mass, 1995.

### **III.4.1. Interacción con los receptores y entrada del virus en la célula**

El primer paso en la infección con el VIH es la adhesión de los virus a una célula hospedera que consiste en la unión de la gp120 de la envoltura viral a un receptor celular, generalmente linfocitos ayudadores y todas aquellas células que tengan proteínas CD4 en su superficie o cualquiera de los receptores para el VIH, actualmente reconocidos. Figura 4

**Figura 4. Reconocimiento de gp120 al receptor celular del CD4**



Después de la adhesión viral, se produce la internalización del virus en la célula hospedera, ya sea por la fusión de la gp41 con la membrana celular o por endocitosis; ambos eventos permiten la entrada de la nucleocápside, es decir, el virus sin envoltura.

La entrada del VIH en la célula se produce mediante la interacción con dos tipos de receptores <sup>40</sup>. Por una parte existe un receptor específico y común a todos los subtipos del VIH, la molécula de CD4. Esta proteína se encuentra presente en la superficie de los linfocitos T "colaboradores" y en células de estirpe mononuclear fagocítica, lo que determina el tropismo viral por estos tipos celulares. Por otra parte, muy recientemente se ha caracterizado el correceptor viral que en realidad no es un receptor único, sino una familia de proteínas que corresponde a determinados receptores de quimioquinas <sup>16-17</sup>. Las quimioquinas constituyen una familia de

mediadores inmunológicos cuya principal función es la de ser mediadores inflamatorios implicados en los procesos de migración y activación leucocitaria. Son producidas por monocitos polimorfonucleares y linfocitos CD4 y CD8 así como por otras estirpes celulares (fibroblastos, células endoteliales y estromales). Para realizar su función, las quimioquinas interactúan con distintos receptores situados en la membrana celular que se clasifican de acuerdo con su capacidad para unir distintas quimioquinas en CC y CXC. Estos receptores tienen una estructura del tipo "siete dominios transmembrana" <sup>40</sup> y transducen señales de activación mediante su acoplamiento a proteínas G. De entre los múltiples receptores descritos, algunos actúan a su vez como correceptores del VIH. Los más importantes parecen ser CCR5 y CXCR4 <sup>41,42</sup>. El primero une las CC-quimioquinas RANTES, MIP-I alfa y MIP-I beta <sup>43</sup> y es el principal receptor de las cepas monocitotropas (previamente denominadas NSI o no sincitiales). El receptor CXCR4 tiene como ligando natural la quimioquina SDF1 y es el principal receptor de las cepas denominadas linfotropas (SI o sincitiales). La conformación de distintas regiones de la gp120, especialmente el bucle V3, condiciona el tropismo de los distintos aislados virales<sup>40</sup>. Además de los virus con un tropismo estricto por CCR5 o CXCR4, se han descrito variantes virales capaces de unirse a otros correceptores como CCR2 o CCR3 y aislados capaces de entrar en la célula a través de múltiples correceptores (cepas de tropismo dual o ampliado). Las quimioquinas que se unen a CCR5 y CXCR4, muy especialmente RANTES y SDF son capaces de inhibir la infección por el VIH debido a un fenómeno de interferencia con el VIH a nivel de la unión con sus correceptores y con toda probabilidad, constituyen un potente mecanismo antiviral "in vivo" que corresponde a una parte importante de la actividad "supresora" de la replicación del VIH <sup>43</sup>.

El descubrimiento de los correceptores ha permitido entender la resistencia a la infección observada en una serie de pacientes altamente expuestos al VIH y no infectados. Algunos de estos sujetos presentan un defecto genético en la expresión del correceptor CCR5, lo que les protege de la infección por cepas monocitotropas.

Una vez realizada la interacción entre la gp120 y sus receptores, se produce un proceso de fusión entre la membrana viral y celular en el que participa la gp41 y que permite la internalización de la nucleocápside viral y la desencapsidación del genoma vírico<sup>30</sup>.

#### **III.4.2. Procesos tempranos de la infección viral: retrotranscripción, transporte nuclear e integración**

Una vez que la nucleocápside viral penetra en la célula se produce la retrotranscripción de una de las hebras de ARN viral mediante la enzima transcriptasa inversa (TI) que es transportada en el propio virión. La retrotranscripción supone un complejo proceso que se realiza en el citoplasma celular. En nueve pasos y mediante la utilización de sus actividades ADN polimerasa y ARNasa, la TI genera una doble hebra de ADN que duplica los LTR que se sitúan en ambas extremidades del genoma proviral. Una vez sintetizado, el ADN es transportado al núcleo y se integra en el genoma celular mediante la acción de una "integrasa" viral constituyendo lo que se denomina un "provirus integrado".

En el proceso de transporte participan activamente proteínas virales como Vpr y la proteína de la matriz viral p17. En 1995 se demostró el papel de la proteína Nef que es transportada también en el virión en los fenómenos tempranos de la infección viral, en especial mediante un aumento en la eficiencia de retrotranscripción. Asimismo, se ha demostrado que el proceso de retrotranscripción e integración es dependiente no solo de factores virales, sino también de factores celulares, induciéndose el curso de procesos de activación celular. En linfocitos CD4 en reposo, una vez internalizado, el genoma viral es retrotranscrito de forma incompleta y no se produce la finalización de la retrotranscripción y la integración a menos que la célula sea activada. De hecho, se ha demostrado en linfocitos de sangre periférica de pacientes seropositivos la existencia de ADN proviral no integrado que es susceptible de integración y replicación si dichas células son activadas. Estas formas provirales no integradas pueden permanecer en el citosol celular hasta dos semanas y constituyen un reservorio potencial del Virus<sup>31</sup>.

### **III.4.3. Replicación del VIH**

Una vez integrado el VIH puede seguir un comportamiento variable: permanecer latente<sup>33</sup>, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citolítico sobre la célula infectada<sup>36-39</sup>. La replicación del VIH es un proceso secuencial que depende de la acción de factores celulares y virales y que puede sistematizarse en los siguientes pasos:

#### **III.4.3.1 Iniciación de la transcripción**

La iniciación de la transcripción supone el comienzo de la síntesis del ARN mensajero del VIH a partir del ADN proviral integrado en el genoma celular. El paso de la situación de "silencio" a la de "actividad" transcripcional no depende de proteínas virales, sino de factores celulares que interaccionan con las secuencias reguladoras localizadas en el LTR viral. Estos factores que actúan a nivel de las secuencias de regulación genética de enhancer y del promotor del VIH permiten la formación del complejo transcripcional primario (ARN polimerasa II y factores asociados) que realiza la transcripción génica. Entre estos factores, el denominado NF-κB representa el principal elemento regulador de la transcripción del VIH en linfocitos CD<sub>4</sub> a partir de su estado de latencia<sup>44</sup>.

#### **III.4.3.2. Transcripción completa del genoma viral**

La transcripción completa del genoma viral requiere de la proteína viral Tat<sup>33</sup>, que actúa aumentando la tasa de transcripción del genoma del VIH y permite la síntesis de la totalidad del ARN viral. Tat actúa como un transactivador directo en cooperación con otros factores celulares, en especial NF-κB, y permite la elongación completa del ARN mensajero del virus. En ausencia de Tat no existe transcripción de un ARN viral completo.

### **III.4.3.3. Procesamiento del ARN mensajero**

El ARNm del VIH se sintetiza en forma de un único transcrito que debe ser transportado al citosol y procesado en transcritos de distintos tamaños. Ambos procesos, procesamiento y transporte, son realizados fundamentalmente por otra proteína viral, Rev, que tiene una localización preferentemente nuclear. En ausencia de Rev, el ARNm del VIH se acumula en el núcleo y no es procesado en sus diferentes transcritos. Rev participa asimismo en el proceso de ensamblaje de los ARN mensajeros con la maquinaria de síntesis proteica y acelera la síntesis de las proteínas virales por los polisomas<sup>32</sup>.

### **III.4.3.4. Formación y maduración de virones**

Una vez sintetizadas las proteínas virales deben ser procesadas postraduccionalmente antes de ensamblarse en lo que constituirán las partículas virales maduras. En este proceso participan distintas proteínas virales entre las que destacan Vif, Vpu y la proteasa viral. El producto del gen *vif* no es esencial para la replicación viral, pero su delección disminuye la infectividad entre 100 y 1000 veces. El gen *vpu* tampoco es esencial para la replicación viral, pero en su ausencia se produce un acumulo de proteínas en el citoplasma y una menor producción de virones. La proteasa viral desempeña un papel central en la producción de partículas virales al procesar los precursores preproteicos p55 producidos por el gen *gag* en las proteínas de la nucleocapside (p24, p17, p9 y p6). El procesamiento de la gp160 en gp41 y gp120 se produce por una proteasa celular. La maduración final de los virones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce en el momento final del ciclo infectivo, previamente a la gemación de los virus a través de la membrana celular y permite construir una partícula viral madura<sup>30</sup>. Tabla VI.

**Tabla IV. Fases de la Replicación Viral y los factores involucrados en ella<sup>25</sup>.**

<b>Fase</b>	<b>Factores Involucrados</b>	
Adhesión	gp120	CD4
Internalización	gp41	Factores de la membrana
Desnudamiento	Proteasa	
Transcripción a DNA viral	Transcriptasa reversa	Nucleótidos
Transporte e integración al genoma del hospedero	Integrasa	
Activación del Provirus		Factores de transcripción celular: antígenos y citoquinas.
Producción de mensajeros reguladores tempranos	Tat, Nef, Vpr	Maquinaria transcripcional.
Producción de proteínas estructurales	Rev	
Ensamblaje viral	Vpu, Vif	
Gemación	Vpu, Proteasa	Membrana celular

#### **III.4.3.5. Inducción de anergia**

La anergia se define como una falta de activación linfocitaria en respuesta a estímulos. Se ha descrito que determinados componentes virales (gp120 y la proteína Tat fundamentalmente) inducen anergia en distintos modelos "in vitro". Este fenómeno traduce un defecto en la transducción de señal en linfocitos T y puede ser originado por distintos mecanismos: alteración en la síntesis de citoquinas,<sup>45,46</sup> interferencia con las proteínas de membrana implicadas en la activación celular T, interferencia en los mecanismos de presentación antigénica<sup>47</sup>, defectos en la expresión de receptores para citoquinas o síntesis de factores supresores. En la infección por el VIH se han descrito alteraciones a todos estos niveles y se ha postulado tanto un efecto directo de la infección "per se" como un mecanismo inducido por proteínas virales determinadas especialmente gp120 y Tat<sup>47,48</sup>. En el caso de la gp120, esta anergia esta muy probablemente inducida por la interacción con la molécula de CD4 en la superficie celular. En el caso de la proteína Tat, el mecanismo es mal conocido aunque algunos datos sugieren que podría actuar sobre una proteína de membrana que induciría una

señal de transducción negativa<sup>48</sup>. Probablemente, muchos de los casos de anergia descritos representan fenómenos de apoptosis.

#### **IV. Respuesta Inmune al SIDA**

Una vez ocurren la infección y la diseminación hemolítica del virus, el individuo inicia una respuesta inmune de tipo humoral y celular. Aunque todos los infectados montan una vigorosa respuesta, esta no logra ser completamente efectiva, lo cual se demuestra con la cronicidad de la infección VIH.

##### **IV.1. Respuesta humoral**

Los primeros anticuerpos (Ab) y la mayor cantidad de ellos, se producen contra las proteínas gp120 y 41, aunque también se detectan contra el core y un poco contra cada una de las proteínas, estructurales y replicativas. Inicialmente son de tipo IgM pero rápidamente son remplazados por otras clases, especialmente IgG en suero e IgA en saliva. La respuesta de anticuerpos es completa a los tres a cuatro meses después de la infección, pero desde las dos semanas de contagio, se detectan anticuerpos neutralizantes y citolíticos.

La respuesta convencional de un hospedero a una infección viral es la producción de anticuerpos que se unen a la superficie viral y lo neutralizan e inactivan. La presencia de estos anticuerpos ha sido detectada en los infectados y se cree que la rápida desaparición de antígenos circulantes, durante la primoinfección, se debe a la presencia de anticuerpos neutralizantes y a la formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo. La capacidad neutralizante de los anticuerpos producidos disminuye con el tiempo, posiblemente debido a variantes virales que aumentan a medida que transcurre la infección. En general el suero con anti VIH-1 puede neutralizar VIH-1 pero no VIH-2; en contraste, el suero con anti VIH-2 puede tener reacción cruzada e inhibir algunas cepas de VIH-1.

En el proceso de Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, las células cubiertas de antígeno-anticuerpo son reconocidas por células NK (asesinas) portadoras de receptores Fc o por otros monocitos, y destruidas por un mecanismo mediado por citoquinas.

El papel de este tipo de respuesta en la infección por VIH aun no es muy claro pero se cree que tiene mucha relación con el estado de infección asintomática; sin embargo, también tiene algún efecto deletéreo, secundario a la destrucción de la célula que libera grandes cantidades de partículas infectantes contribuyendo a la reinfección endógena.

#### **IV.2. Inmunidad celular**

Está a cargo de la célula T citotóxica y de la respuesta de células CD4 y está dirigida al reconocimiento específico de la célula infectada. Es mediada por células CD8 citotóxicas que destruyen células que expresen proteínas virales y controlan la replicación viral; un factor soluble producido por ellas esta involucrado en la respuesta antiviral, pero el contacto célula-célula es el método mas eficiente de suprimir la producción de VIH. Esta respuesta es muy eficiente durante el período asintomático, pero disminuye a medida que progresa la infección; dicha falta de respuesta inmune se debe a la emergencia de variantes virales que escapan al reconocimiento por los linfocitos de memoria, al incremento de la inmunosupresión por perdida de células CD8 y CD4, que lleva a una respuesta caracterizada por la falta de citoquinas.

La respuesta de las células CD4 se caracteriza según el tipo de subpoblación que actúe, TH1 y TH2; las TH1 secretan interleuquina 2 e interferón gama y las TH2 interleuquinas 4, 6 y 10<sup>19</sup>. La respuesta TH1 se encuentra incrementada en individuos asintomáticos y en aquellos con alto riesgo inmunológico, en quienes no se logra demostrar infección por VIH; se cree que ayuda a inducir la inmunidad mediada por células y puede ser protectora. Una respuesta de tipo TH2 conduce a la activación de las células B y a una hipergamaglobulinemia secundaria a la producción de

interleuquinas 4 y 6; además, la secreción de altos niveles de interleuquina 10, frena la función de TH1. La respuesta TH2 esta incrementada en los individuos con SIDA.

La depleción de CD4 y el alto nivel de carga viral (RNA/VIH+), se correlacionan fuertemente con la progresión de la infección por VIH <sup>50,51</sup>. Es decir que el RNA en plasma y la cuenta de linfocitos CD4, poseen un fuerte poder predictivo y son herramientas valorables tanto para la clínica como para la evaluación de una nueva terapia <sup>51,52</sup>.

Ya que los adultos tienen su sistema inmune maduro al tiempo en el que adquieren el VIH-1, la mayoría de sus células T CD4 cooperadoras son células de memoria que cargan con el marcador CD45RO. Mientras que en los niños infectados verticalmente, adquieren el VIH-1 cuando su sistema inmune es inmaduro, pero continúan desarrollándose, con el timo como productor activo de nuevas células *naive* (CD45RA) <sup>53</sup>. Sin embargo, los adolescentes infectados por VIH tienen implicaciones en la respuesta antirretroviral o terapias basadas en la inmunidad, similar a la observada en adultos.

En pacientes infectados por VIH, bajo la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TAAA), su sistema inmune es parcialmente reconstituido, incrementándose su conteo de linfocitos CD4. Es conocido que en adultos, la expresión de las células T CD28 se incrementa y la expresión de CD38 se disminuye como consecuencia de la TAAA <sup>54</sup>.

## V. Terapia Antirretroviral

La terapia antirretroviral es un componente crítico en el cuidado de los pacientes infectados por VIH. Las terapias antirretrovirales alargan su vida, retardan el establecimiento del SIDA y mejoran muchas de las manifestaciones de la infección por VIH (enfermedades infecciosas en niños, peso, crecimiento, función del SNC y supervivencia). El antirretroviral ideal sería aquel que cure la infección del VIH, y un medicamento satisfactorio debe ser potente, tener pocos efectos secundarios, una prolongada actividad, y ser de administración conveniente. La mayoría de ellos son poco convenientes, tienen efectos secundarios significativos, y son efectivos contra el virus en términos de meses, algunos por años. A pesar de todas las desventajas, se están realizando progresos terapéuticos, tanto en el desarrollo de nuevos agentes y en la capacidad de tener acceso rápido a drogas que sean más útiles clínicamente<sup>55</sup>.

El progreso de la terapia en niños ha hecho que la infección por VIH se ha transformado de una enfermedad fatal a un modelo de enfermedad crónica. El esfuerzo por el desarrollo de una terapia más sencilla, y efectiva que suprima, erradique la infección o estimule la reconstitución del sistema inmune es la preocupación de las investigaciones actuales<sup>55</sup>.

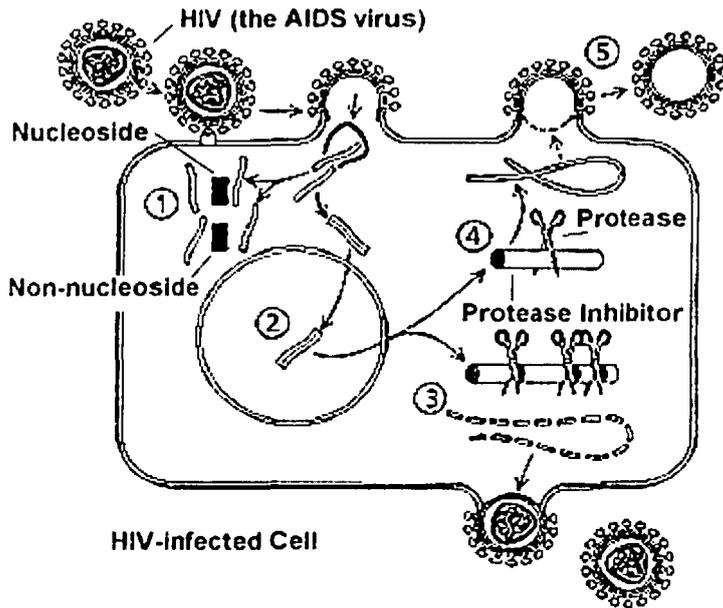
Existen varias categorías de agentes antirretrovirales. Los dos principales blancos para la acción antiviral son la Transcriptasa inversa (TI), y la proteasa específica del VIH. En general, combinaciones de compuestos que actúan en estos dos sitios son los responsables de la capacidad de la terapia antirretroviral.

## **V.1 Análogos Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa:**

Los primeros fármacos con licencia de la FDA (Food and Drugs Administration, EUA) para el tratamiento contra el VIH fueron los nucleósidos análogo: Zidovudina (AZT), didanosina (ddI), y zalcitabina (ddC). Posteriormente, se añadió la estavudina (D4T) y lamivudina (3TC). Como monoterapia, estos compuestos han mostrado algo de beneficio clínico. Desafortunadamente, este beneficio es de tiempo limitado, debido al desarrollo de resistencia contra los antivirales; además, de los efectos secundarios de estos agentes<sup>55,56</sup>.

Estructuralmente el AZT, ddI, d4T, ddC y 3TC son análogos de nucleósidos que actúan inhibiendo la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 y del VIH-2. Todos necesitan activarse (incorporar tres moléculas de fosfato) para poder actuar y estas reacciones están catalizadas por enzimas celulares que suelen o pueden ser diferentes para cada compuesto y para cada tipo de célula. Por ello, a pesar de tener una estructura química y un mecanismo de acción muy similar, se comportan como fármacos diferentes y la combinación de dos o más puede ser sinérgica o aditiva y ampliar el espectro de células infectadas en el huésped sobre las que ejercen su actividad<sup>55,56</sup>. Figura 5

**Figura 5. Acción de los Medicamentos Antirretrovirales en la célula hospedera.**



Los medicamentos nucleosídeos y no nucleosídeos interfieren en la acción de la TI, casi inmediatamente después de que el VIH penetra en una célula (1). La TI le es necesaria al VIH para transformar su material genético de tal forma que pueda penetrar en el núcleo de la célula (2), donde pasa a formar parte del material genético de ésta y ordena a la célula que produzca cadenas largas de proteínas. La enzima del VIH llamada proteasa tiene funciones de "tijeras" químicas que cortan estas cadenas largas, convirtiéndolas en cadenas cortas (3). Las cadenas cortas de proteína son necesarias para formar nuevas copias activas del VIH. Los IP obstruyen la acción de las "tijeras" (4) e impiden que la proteasa corte las cadenas largas de proteínas. Como resultado, las nuevas copias del VIH estarán vacías (5) y no podrán infectar otras células<sup>29</sup>.

## **V.2 Inhibidores No Nucleosídeos de la Transcriptasa Inversa (NNRTIs):**

Los NNRTIs, nevirapine, delaviradine y efavirenz como grupo, tienen una profunda actividad antiviral pero un periodo de vida corto en su actividad como monoterapia. Estos agentes son primeramente utilizados en combinaciones con otras drogas antirretrovirales, parcialmente con el deseo de que las combinaciones bloquearan el rápido desarrollo a la resistencia del NNRTI. Su principal efecto colateral

toxicidad es el rash cutáneo, el cual en el caso de la nevirapine puede incluir el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson<sup>57,58</sup>.

### **V.3 Inhibidores de la Proteasa:**

Los inhibidores de la proteasa del VIH actúan bloqueando el proceso postranscripcional de las proteínas del VIH, produciendo partículas virales defectuosas y presumiblemente no infecciosas, ver Figura 5. No necesitan transformarse o metabolizarse para ser activos y actúan en la fase final del ciclo de replicación viral. Para actuar basta con que penetren en la célula infectada por difusión pasiva y por ello son teóricamente eficaces en todo tipo de células, independientemente del estado funcional y de si la infección es o no, productiva. Agentes como el saquinavir, indinavir, ritonavir, tienen fallas, que se contraponen con su alto nivel de potencia. El saquinavir no es muy biodisponible, el indinavir produce ictericia y fallas renales, y el ritonavir produce malestar gastrointestinal. Todos son de sabor desagradable, particularmente las preparaciones líquidas, las cuales hacen de esto el mayor obstáculo en las formulaciones pediátricas.

La resistencia a los inhibidores de proteasa puede desarrollarse rápidamente, aunque su uso en combinación con otros antirretrovirales puede detener el desarrollo de la resistencia. Desafortunadamente, una vez que se presentó la resistencia contra uno de los inhibidores de proteasa, en la mayoría de los casos el paciente presentara una amplia resistencia contra otros miembros de esta clase de drogas. Además, la necesidad de altas dosis para prevenir la evolución de la resistencia probablemente signifique la necesidad de una excelente cooperación por parte del paciente, lo que es un problema en hogares con niños VIH+<sup>55,56</sup>.

#### **V.4 Inhibidores de Fusión**

La replicación del VIH requiere la fusión del virus con células humanas y su integración con el ADN celular. De manera parecida, los medicamentos actualmente aprobados tienen que penetrar en estas células para ejercer un efecto terapéutico.

La idea de bloquear la fusión del VIH con las células tiene muchos beneficios; uno de ellos es evitar las interacciones inesperadas entre los medicamentos y las células. Estas interacciones todavía no se comprenden por completo, pero muchos científicos sospechan que están relacionadas con el aumento de anomalías metabólicas como la acidosis láctica.

Entre 1995 y 1997, los científicos aislaron ciertas sustancias químicas conocidas como betaquimioquinas que parecían ejercer un efecto inhibitorio sobre la replicación vírica. Estas quimioquinas denominadas RANTES, MIP-1 alfa y MIP-1 beta, participaban en los procesos inflamatorios del cuerpo, mientras que otra proteína llamada factor derivado estromal (SDF-1), participaba en la identificación y movilización de linfocitos para que estos se trasladen al tejido inflamado. No se sabía porque estas quimioquinas ejercían efectos inhibitorios sobre la replicación del VIH; fue más tarde cuando se descubrió que las quimioquinas se acoplaban naturalmente con 2 moléculas del linfocito CD4. Se determinó que este grupo de quimioquinas se acoplaba a una molécula llamada CCR5 en la superficie del linfocito CD4. SDF-1 se acoplaba a otra molécula CD4 llamada CXCR4. Esta fue la primera señal de que las sustancias químicas naturales podrían interferir en la fusión vírica. Parece increíble pero cuando las quimioquinas se agregan en cantidades suficientes, ocupan todos los receptores y el VIH no puede completar su fusión.

El acoplamiento al CD4 es por lo tanto el paso inicial en la fusión celular; el siguiente paso es el acoplamiento posterior a la molécula CCR5 o CXCR4, y cada uno de estos se fijan a cepas diferentes del VIH. CCR5 se fija al virus "trópico M", o la cepa que

no induce sincicio, asociado principalmente con la infección inicial y la enfermedad temprana. CXCR4 se fijan al virus del "trópico T", o inductor de sincicio, cepa asociada con la enfermedad avanzada<sup>59</sup>.

Los inhibidores de fusión podrían ser la próxima arma anti-VIH. Por desgracia, casi todas las investigaciones son recientes y con excepción de T-20, el cual bloquea la fusión al acoplarse a gp41 y que se encuentra en Fase III de investigación, el desarrollo y la aprobación de medicamentos eficaces tomarán tiempo<sup>59</sup>. Tabla V.

**Tabla V. Inhibidores de la Fusión que se encuentran en instigación<sup>59</sup>.**

Compuesto	Mecanismo de Acción	Estado de desarrollo
T-20 (pentafusida) inyección subcutánea	Bloquea la fusión al acoplarse a gp41 durante la retracción de mecanismo de "arponeo"	Fase III
T-1249. Por inyección subcutánea.	Parecido a T-20. Trabaja en contra de virus resistente a T-20.	Fase I – II
C-34. De bajo peso molecular, puede ser candidato para medicamento oral.	Se acopla con el "pre-arponeo" formado por gp41 durante la fusión.	Pre-clínico
AMD3100. Bajo peso molecular, intravenoso.	Antagonista a CXCR4 pero no a CCR5. Sinérgico <i>in vitro</i> con T-20	Fase II
Met-SDF-1 beta y AOP-RANTES	Antagonista a los receptores de CCR5 y CXCR4	Pre-clínico
SCH-C. Absorción oral en modelo animal	Antagonista a CCR5	Pre-clínico
PRO 543. Molécula diseñada para tratar y prevenir infección	Puede desarmar la partícula vírica de Gp120	Fase II
PRO 140	Anti-CCR5 anticuerpo monoclonal	Fase I
PRO 367	Se acopla a gp120 y descarga radiación mortal a células infectadas	Fase I-II
TAK-779	Inhibidor molecular de CCR5 pero no de CXCR4	Pre-clínico

## **V.5 Estrategias terapéuticas**

Para mejorar los resultados clínicos, la mayoría de los fármacos antirretrovirales son dados actualmente en combinación. Este avance ha tenido desventajas mayores en términos de conveniencia, costo, interacciones fármaco-fármaco, y mayores patrones complejos de toxicidad. Además, el estudio del análisis farmacológico se vuelve más difícil en regímenes complejos. Sin embargo, la terapia combinada ayuda a disminuir el rango en el cual se desarrolla la resistencia a los fármacos antivirales.

Existen cambios ideales por los cuales se selecciona una terapia combinada. Los agentes deben ser escogidos racionalmente donde ofrezcan sinergismo, o cuando menos adición al efecto antiviral *in vitro*. Debe considerarse adecuadamente la farmacocinética, debido a que algunos agentes pueden afectar el metabolismo de otros fármacos utilizados en la combinación.

A pesar de su gran complejidad, la combinación de terapias antivirales parecen ser más efectivas, y por lo cual han venido dominando el pensamiento terapéutico. Se han hecho dos consideraciones en el diseño de los regímenes combinados. El primer esquema es utilizar varias drogas que actúen en el mismo sitio biológico (la TI ó proteasas). El concepto es que los cambios en la conformación de la TI que producen resistencia a una droga pueden hacer al virus más susceptible a otros inhibidores de la TI. Otro concepto es atacar múltiples sitios en ciclo vital viral (como la TI y proteasa). Ambos diseños parecen funcionar, aunque no se ha determinado cual es el mejor.

En los últimos años, la introducción de inhibidores de proteasa del VIH-1 a la terapia antirretroviral, ha llevado al establecimiento de una terapia Antirretroviral Altamente Activa (TAAA)<sup>60</sup>.

Desde 1996 López-Martínez ha tratado de explicar el uso de los inhibidores de proteasa<sup>61,62</sup>, estableciendo sus características y mencionando que son eficaces contra

el VIH tanto en monoterapias (excepto el Saquinavir) como en terapias combinadas con inhibidores de la transcriptasa inversa; disminuyendo los niveles de RNA viral plasmático, y aumentando el número de linfocitos T CD4, pero pueden tener reacciones adversas y desarrollar resistencia, además de su alto costo<sup>62</sup>.

Los inhibidores de proteasa actúan sobre la proteinasa del VIH, lo cual tiene un importante papel en el ciclo de este virus, ya que sin su actuación, los virones que se forman son inmaduros y no infecciosos. Es decir, impiden el desdoblamiento de los precursores de las proteínas del VIH que son esenciales para la infección de nuevas células y para la replicación viral<sup>63</sup>.

Existen 3 inhibidores de proteasa aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para su comercialización en tratamiento de infecciones por VIH: Saquinavir, Ritonavir e Indavir<sup>64</sup>.

En reportes recientes realizados en pacientes adultos<sup>65-67</sup>, se han utilizado combinaciones de análogos nucleósidos con inhibidores de proteasas, siendo los más actuales los realizados por Ceballos-Salobeña<sup>67</sup> en España en donde combinó dos análogos nucleósidos (AZT + 3TC) y un inhibidor de proteasa (Indinavir, Ritonavir ó Saquinavir) obteniendo excelentes resultados con disminución importante de carga viral, y aumento progresivo de linfocitos T CD4.

Otro estudio reportado fue el de Wintergerst y col<sup>61</sup> llevado a cabo en Alemania, demuestra que pacientes con carga viral alta tratados con 2 análogos nucleósidos y un inhibidor de proteasa (Zidovudine ó Stavudine, Lamivudine e Indavir), tuvieron aumento de células CD4 y decremento significativo de la carga viral en comparación con pacientes con tratamiento monoviral.

Estas drogas representan el mayor avance en el manejo de las enfermedades por VIH, teniendo profundos efectos en el tratamiento de pacientes infectados por VIH. Sin

embargo estas drogas son claramente efectivas en estudios de corto tiempo, pero su eficacia a largo tiempo no ha sido reportada.

Es importante recalcar que existe literatura abundante acerca de cómo funcionan estas terapias en adultos, pero no es así en niños, y mucho menos existen reportes del manejo con estas terapéuticas en niños mexicanos.

## VI. Lesiones Orales

La prevalencia de las condiciones definitorias de SIDA ha cambiado en los últimos 12 años<sup>68</sup>. Miles de niños fueron diagnosticados con infecciones oportunistas durante los años 80s e inicios de los 90s, gran parte de ellos fallecieron por neumonía por *Pneumocystis Carinii* (PCP), por infección por citomegalovirus (CMV), por *Mycobacterium avium complex*, y varias infecciones bacterianas recurrentes<sup>69,70</sup>. En la segunda década de la epidemia pediátrica por VIH sufrió una gran disminución en la frecuencia de enfermedades infecciosas oportunistas<sup>68,69</sup>, sin embargo, el Síndrome de desgaste, aumentó<sup>69,70</sup>. Esta evolución puede ser atribuida a los avances cruciales de una exitosa identificación de mujeres infectadas antes del embarazo, el desarrollo e implemento de medicamentos profilácticos contra infecciones oportunistas, y los avances en los tratamientos antirretrovirales<sup>69</sup>.

La cavidad oral es particularmente susceptible a infecciones. Las lesiones orales se encuentran entre los primeros síntomas de niños infectados por VIH. La detección temprana de lesiones orales relacionadas con VIH pueden ser usadas como diagnostico de la infección por VIH, elucidar la progresión de la enfermedad, predecir el estado inmune y proveer de una intervención terapéutica a tiempo<sup>71</sup>. Sin embargo, estudios recientes han cuestionado este valor diagnóstico y pronóstico por el uso de los tratamientos actuales<sup>67,72-74</sup>.

Las complicaciones orales frecuentemente encontradas en niños VIH+ y las manifestaciones orales en niños jóvenes son diferentes a los adultos<sup>75</sup>. Existe una alta prevalencia de lesiones orales en niños y adolescentes VIH positivos, quienes adquirieron el virus antes de los 13 años de edad<sup>76</sup>. Las lesiones orales en tejidos blandos están directamente relacionadas con el grado de inmunosupresión y cada lesión puede ser considerada como indicador de progresión de la infección de VIH<sup>77</sup>. La Candidosis oral se considera la lesión oral más frecuente y es un importante indicador diagnóstico y pronóstico de la infección por VIH<sup>78,79</sup>.

El criterio de diagnóstico en pacientes VIH+ relacionado con lesiones orales en adulto está bien establecido, pero en niños éste diagnóstico no está bien definido<sup>80</sup>. Se propuso un criterio de diagnóstico de presunción basados en las lesiones de mucosa (Anexo 1), el criterio definitivo de diagnóstico se establece con pruebas de laboratorio y clínicos<sup>81</sup>. Este criterio establece 3 grupos:

Grupo 1. Lesiones fuertemente asociadas con infección por VIH

Grupo 2. Lesiones menos comúnmente asociadas a la infección por VIH.

Grupo 3. Lesiones vistas en la infección por VIH.

## VII Planteamiento del Problema

A partir del uso de terapias antirretrovirales combinadas (análogos nucleósidos con inhibidores de proteasas) se ha reportado disminución tanto cuantitativa como cualitativa en lesiones orales directamente relacionadas con el SIDA. Es decir, se ha comprobado la disminución de la carga viral y aumento de la cantidad de linfocitos T CD4, así mismo, disminución de lesiones orales al usar la TAAA, pero su eficacia ha sido solo reportada en periodos cortos de tiempo. Pero además, existe poca información acerca de esta terapia en pacientes pediátricos con SIDA.

Es indispensable conocer si la TAAA que incluya un inhibidor de proteasa del VIH-1, ¿se asocia a una disminución en la prevalencia de LO-VIH en niños mexicanos VIH+/SIDA?.

Debemos suponer que después de 6 meses de iniciado un tratamiento con la TAAA, ¿ésta disminución de lesiones puede continuar en un periodo de 18 meses?; con esto nos referimos a que ¿los pacientes pediátricos tratados con la TAAA pueden continuar con una situación de mejoría?.

Es conocido que sujetos adultos VIH+/SIDA sometidos a TAAA y a terapias profilácticas agresivas en contra de infecciones oportunistas, incluyendo lesiones orales asociadas a la infección por VIH (LO-VIH), han mostrado disminución en la morbi-mortalidad asociada a SIDA, sin embargo en nuestro conocimiento, a la fecha no se ha establecido si las LO-VIH en niños VIH+/SIDA bajo TAAA disminuyen.

## **VIII. Justificación**

Es necesario conocer la prevalencia así como el comportamiento de las lesiones orales asociadas a pacientes pediátricos VIH+/SIDA, ya que se ha establecido que el 80% de las mujeres VIH+ en México se encuentran en edad reproductiva, y la forma de transmisión heterosexual en mujeres fértiles está en aumento, por lo que se espera un incremento en la incidencia de niños VIH+/SIDA a corto plazo en los próximos años, con la consiguiente demanda de tratamiento por parte de estos niños.

Además, a las lesiones orales asociadas a VIH, se les ha adjudicado un importante valor diagnóstico y pronóstico en la progresión de la infección por VIH. Sin embargo, en el caso del paciente pediátrico VIH+, no se conoce cual es el comportamiento de las mismas (LO-VIH), en relación a la TAAA. Elucidar esta incógnita, permitirá establecer si es que las LO-VIH conservan su valor pronóstico aún bajo TAAA. El contar con un marcador clínico de progresión de la enfermedad, de fácil acceso y bajo costo, como lo son las LO-VIH, es fundamental para el monitoreo de la infección por VIH, específicamente en países en vías de desarrollo como el nuestro.

## **IX. Hipótesis**

La terapia que contempla el uso de inhibidores de proteasa disminuye la prevalencia de lesiones orales durante un periodo de 18 meses.

## **X. Objetivos**

### **X.1 Objetivo General**

Determinar la prevalencia de lesiones orales en pacientes pediátricos VIH+/SIDA, menores de 15 años con la utilización de 2 terapias una que contemple 2 análogos nucleósidos, y la TAAA que contempla un inhibidor de proteasas.

## **X.2 Objetivos Específicos**

Determinar la efectividad de la terapia antirretroviral altamente activa (TAAA) al conocer la prevalencia de LO-VIH en pacientes pediátricos VIH+/SIDA por un periodo de 18 meses.

Determinar la efectividad de la terapia antirretroviral que incluye dos análogos nucleósidos, al conocer la prevalencia de LO-VIH en pacientes pediátricos VIH+/SIDA por un periodo de 18 meses.

## **XI. Metodología**

El diseño del presente estudio fue descriptivo observacional de tipo longitudinal, donde se incluyeron pacientes menores de 15 años, de la Clínica de Inmunodeficiencia (CLINDI) del Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG). Durante el periodo comprendido de Marzo del 2000 a Septiembre del 2001.

### **XI.1 Variables**

#### **XI.1.1 Variable Independiente**

Terapias antirretrovirales:

1. Tratamiento antirretroviral altamente activo (TAAA), la cual contempla 2 análogos nucleósidos y un inhibidor de proteasa: Zidovudina (AZT), + Lamivudina (3TC), +Ritonavir.
2. Terapia doble con la combinación de 2 análogos nucleósidos: Didanosina (ddI), +Estavudina (D4T).

### **XI.1.2 Variable Dependiente**

Lesiones Orales asociadas a VIH+/SIDA.

La definición operacional de las variables se puede consultar en el Anexo 2.

### **XI.2 Criterios de Inclusión:**

- Pacientes diagnóstico confirmado de seropositividad a VIH (mediante prueba de ELISA y/o Western Blot) o con diagnóstico establecido de SIDA.
- Pacientes con expedientes clínicos completos
- Pacientes de ambos sexos menores de 15 años de edad.
- Pacientes que estuvieran dentro de alguno de los 2 esquemas de tratamiento del HIMFG, nombrándose de la siguiente forma:
  - Grupo Tratamiento A, pacientes que tomaban la TAAA (Zidovudina (AZT)+Lamivudina (3TC)+Ritonavir);
  - Grupo Tratamiento B, pacientes que estuvieran bajo terapia doble con la combinación de dos análogos nucleósidos: Didanosina (ddI)+Estavudina (D4T).

### **XI.3 Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con otro tipo de inmunodeficiencia.
- Pacientes que no contaran con todos sus estudios de laboratorio.
- Pacientes que no desearon participar en el estudio.

### **XI.4 Criterios de Eliminación:**

- Pacientes que no contaran con todas sus revisiones: basal o primera, a los 6, 12 y 18 meses

### **XI.5 Tamaño de la Muestra**

El estudio estuvo integrado por 36 pacientes (N=36), 14 niños y 22 niñas.

- Grupo Tratamiento A: 15 pacientes (7 niños y 8 niñas).
- Grupo Tratamiento B: 21 participantes (7 niños y 14 niñas).

## XI.6 Método

Se registró en una base de datos diseñada *ex profeso*, los siguientes datos de todos los pacientes: fecha de revisión, edad, sexo, vía de contagio, tiempo de seropositividad, y terapia antirretroviral empleada (establecida con anterioridad por el HIMFG) al momento del registro.

Posteriormente todos los pacientes fueron explorados intra y extraoralmente de manera exhaustiva, utilizando luz indirecta dental y con la ayuda de un espejo dental se buscaron e identificaron lesiones orales al momento de la inspección. La identificación de lesiones fue siguiendo los criterios establecidos por la CDC de Atlanta y la OMS<sup>80</sup>, (Ver Anexo 1). La gingivitis y periodontitis por VIH fue diagnosticada según la propuesta de Robinson<sup>82</sup> (Anexo 3).

El examinador fue calibrado por un experto en patología y medicina oral, con una kappa de 85 (Anexo 4). La inspección se realizó cada 6 meses, siempre por el mismo observador, usando la misma luz indirecta y el mismo tipo de espejos durante los 18 meses que duró el estudio.

De acuerdo a las bases establecidas por el nuevo sistema de clasificación pediátrico de la American Academy of Pediatric Dentistry<sup>22</sup>, se formaron 3 grupos inmunológicos (A, B y C) tomando en cuenta la edad de los pacientes al momento del estudio de laboratorio que establecía el conteo de células CD4<sup>22</sup>. Ver Tabla III

Así mismo, se establecieron 3 grupos de acuerdo al conteo de su carga viral:

Grupo I: pacientes con <10,000 copias virales.

Grupo II: pacientes entre >10,000 y <100,000 copias virales.

Grupo III: pacientes con >100,000 copias virales.

Exclusivamente para fines del presente estudio, los pacientes fueron reclasificados inmunológica y virológicamente según las cifras correspondientes cada 6 meses, coincidente a la observación oral.

A todos los padres o tutores legales o biológicos se les solicitó por escrito su consentimiento informado para participar en el presente estudio, de igual forma el protocolo fue autorizado por los comités de Bioética e Investigación de las Instituciones participantes.

Se registraron el conteo de linfocitos T CD4 y las cargas virales RNA/VIH, desde la primera observación (basal), y a los 6, 12 y 18 meses del estudio, si por alguna razón uno de los participantes no tenía los resultados de sus estudios al momento de su revisión, se excluía del presente.

Se determinó la prevalencia de cada una de las lesiones orales asociadas a VIH en cada tiempo de observación (6, 12 y 18 meses) en cada grupo. Se utilizaron las pruebas de  $X^2$ , y la prueba no paramétrica de Friedman observar tendencias. Se estableció si existe asociación entre la presencia de lesiones y el tipo de tratamiento utilizado. Se aceptó un intervalo de confianza del 95% ( $p < 0.05$ ).

## **XII. Resultados**

### **XII.1 Resultados Demográficos**

Se examinaron 36 niños VIH+/SIDA del HIMFG (N=36) (14 niños y 22 niñas) buscando lesiones presentes intraoralmente en una primera observación basal, a los 6, 12 y 18 meses del inicio de los tratamientos. Los pacientes se encontraban con un promedio de edad de 6 años 6 meses.

Dentro del Grupo Tratamiento A (AZT+3TC+Ritonavir considerado TAAA) participaron 15 niños (n=15) (7 niños y 8 niñas) y en el Grupo Tratamiento B (ddI+D4T) 21 niños (n=21) (7 niños y 14 niñas). Estos protocolos de tratamiento, ya se encontraban previamente establecidos por el HIMFG.

### **XII.2 Marcadores Paraclínicos**

#### **Estado Inmunológico y Categorías Viroológicas.**

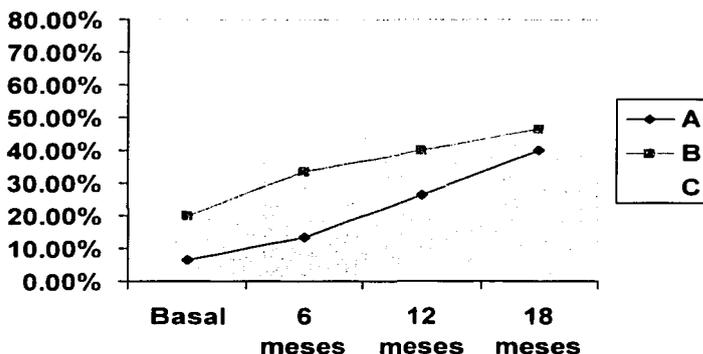
Los resultados de la población en general pueden ser consultados en el Anexo 5.

#### **Grupo Tratamiento A**

En lo referente a las categorías inmunológicas de los pacientes que se encontraban dentro del protocolo del Grupo Tratamiento A, se observó la siguiente distribución de los datos. En la Categoría Inmunológica A, la prevalencia fue del 7% en la revisión basal, a los 6 meses fue de 13%, a los 12 meses la prevalencia fue de 27%; y durante la última revisión a los 18 meses, aumentó 40%. En cuanto a la categoría de inmunosupresión moderada (B), los datos se distribuyeron de la siguiente forma: en la revisión basal, había una prevalencia del 20%; a los 6 meses de 33%; a los 12 meses, ya era del 40%; así para la última revisión a los 18 meses ya había aumentado a 47%. Mientras que en la categoría de inmunosupresión severa, los datos se distribuyeron así: durante la revisión basal, la prevalencia fue del 73%, a los 6 meses del 53%, a los 12 meses del 33%, y a los 18 meses disminuyó al 13%. Este resultado fue

estadísticamente significativo con una  $\chi^2_{3} \text{ gL}=12.22$  y una  $p=0.006675$ . Las otras dos categorías no tuvieron reclasificaciones que fueran estadísticamente significativas. Estos resultados nos indican, que en más pacientes aumentaron los linfocitos T CD4 reclasificándose en las categorías A y B. los datos se muestran en la Gráfica 1.

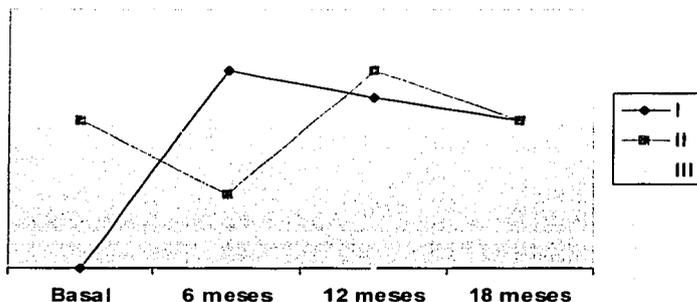
**Gráfica 1. Tratamiento A con respecto a la Categoría Inmunológica en el transcurso de 18 meses.**



En cuanto a cargas virales, el grupo de carga indetectable o menor a 10,000 copias, presentó una prevalencia en la revisión basal de 0%, a los 6 meses había aumentado a 53%, a los 12 meses fue de 47% y en la última revisión fue de 40%. Esto fue estadísticamente significativo con una  $\chi^2_{3} \text{ gL}= 11.36$  y  $p=0.009958$ . Esto significa que ningún niño se encontraba en este grupo, pero aumentaron al 40%.

El grupo II (>10,000 - <100,000 copias de carga viral), durante la primera revisión la prevalencia fue de 40%, a los 6 meses fue del 20%, a los 12 meses la prevalencia fue de 53% y a los 18 meses de 40%. El grupo III (>100,000 copias virales por mL de sangre), durante la primera observación la prevalencia fue de 60%, y a partir de los 6 meses comenzó a disminuir a 27%; a los 12 meses, 0%; y a los 18 meses la prevalencia fue de 20%. Estos resultados fueron estadísticamente significativos para una  $\chi^2_{3} \text{ gL}=14.3$  y una  $p=0.0025$ . Los datos se muestran en la Gráfica 2.

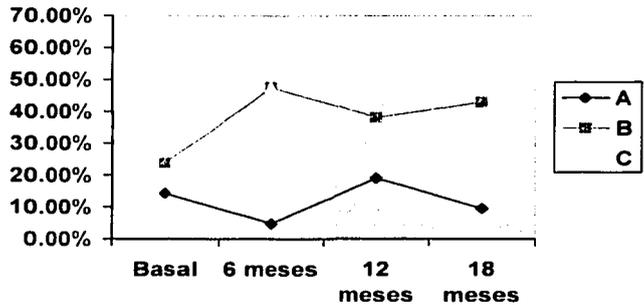
## Gráfica 2. Tratamiento A con respecto al Estado Viroológico



### Grupo Tratamiento B

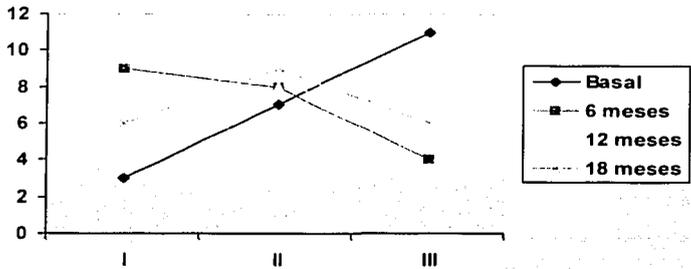
Durante la primera observación (basal), los niños que se encontraba dentro de la Categoría A (con inmunosupresión ligera) presentaron una prevalencia de 14%; a los 6 meses, esta disminuyó a 4.8%, a los 12 meses 19% y a los 18 meses, esta prevalencia aumentó al 9.5%. En lo que se refiere al grupo de la Categoría B (inmunosupresión moderada), durante la primera revisión (basal) se observó una prevalencia del 24%, a los 6 meses esta aumentó a 48%, a los 12 meses disminuyó ligeramente a 38%, pero en la última revisión a los 18 meses había aumentado a 43%. En la última Categoría con inmunosupresión severa, se observó que en la revisión basal había una prevalencia de 62%, pero comenzó a disminuir progresivamente; a los 6 meses ya era del 48%, en la revisión de los 12 meses eran 43%, y la revisión final a los 18 meses, la prevalencia volvió aumentar al 48%. Ninguna de estas categorías tuvo cambios que fueran estadísticamente significativos, durante las revisiones basales, a los 6, 12 y 18 meses. Los datos se muestran en la Gráfica 3.

**Gráfica 3. Tratamiento B con respecto al Estado Inmunológico**



De la misma forma en lo referente a los grupos de cargas virales I, II y III (<10,000; >10,000 <100,000 y >100,000 respectivamente) no se obtuvieron datos estadísticamente significativos para ninguno de ellos. Los datos se distribuyeron de la siguiente forma: el grupo de carga indetectable o menor a 10,000 copias, presentó una prevalencia en la revisión basal de 14%, a los 6 meses había aumentado a 43%, a los 12 y 18 meses fue de 29%. El grupo II (>10,000 - <100,000 copias de carga viral), durante la primera revisión, la prevalencia fue de 33%, a los 6 y 12 meses fue del 38%, y a los 18 meses de 29%. El grupo III (>100,000 copias virales por mL de sangre), durante la primera observación la prevalencia fue de 52%, y a partir de los 6 meses comenzó a disminuir a 19%; a los 12 meses, 33%; y a los 18 meses la prevalencia fue de 29%. Los datos se muestran en la Gráfica 4.

**Gráfica 4. Tratamiento B con respecto al Estado Viroológico.**



### **XII.3. Análisis de Tendencias.**

Se realizó la prueba no paramétrica de Friedman observar tendencias. Se obtuvo una  $X^2$  de 14.732 con una significancia de 0.002, concluyendo que existen diferencias significativas entre las categorías inmunológicas en el transcurso del tiempo de 18 meses y con el tratamiento. Es decir, que los pacientes tienen una mejora en cuanto a su aumento de linfocitos T CD4, ya que de la categoría de inmunosupresión severa se redistribuyeron a las categorías de inmunosupresión moderada y sin evidencia de inmunosupresión.

Con respecto a las cargas virales en el transcurso del tiempo (basal, 6, 12 y 18 meses) no se observaron resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, se obtuvo una  $X^2$  de 24.041 con una significancia de .000, concluyendo que se observan diferencias significativas en los distintos grupos de copias virales en el transcurso del tiempo y con el tratamiento; ya que de un grupo III (>100,000), los pacientes se reclasificaban en los Grupos I y II. Esto se traduce en que los pacientes tienden a mejorar disminuyendo el número de copias virales, traduciéndose en mejoras clínicas.

### **XII.4 Resultados Clínicos**

#### **Grupo Tratamiento A**

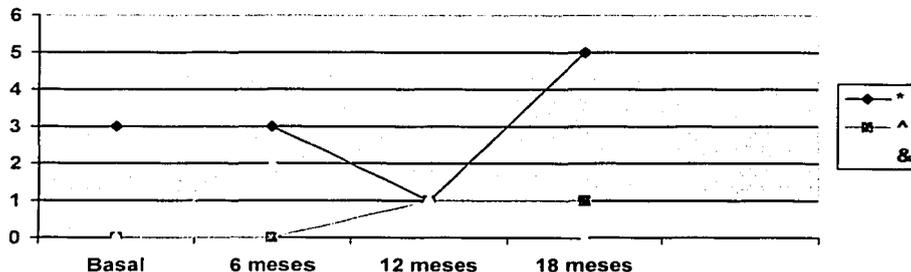
Durante la revisión inicial, se observaron 3 lesiones orales (todas en niñas) para una prevalencia del 20%; a los 6 meses se presentaron 5 lesiones para una prevalencia de 33%; a los 12 meses, disminuyeron las lesiones a 3 (20%); y a los 18 meses de tratamiento se contabilizaron 6 lesiones prevalencia de 40% (2 en niños y 4 en niñas). Tabla VI. Esto significa un aumento del 100% de lesiones orales.

**Tabla VI. Tipo de lesiones orales.**

<b>N=15</b>	<b>Basal</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>18 meses</b>
<b>Niños n=7</b>		<b>20%</b> 1 candidiasis 1 leucoplasia 1 melanosis		<b>13.3%</b> 2 candidiasis
<b>Niñas n=8</b>	<b>20%</b> 3 candidiasis	<b>13.3%</b> 1 candidiasis 1 xerostomía	<b>20%</b> 1 candidiasis 1 gingivitis 1 leucoplasia	<b>26.7%</b> 3 candidiasis 1 gingivitis

Las lesiones orales que se presentaron con mayor frecuencia fue la Candidiasis (64.8%), seguida de la gingivitis (11.7%) y leucoplasia (11.7%), y por último, xerostomía (5.9%) y melanosis (5.9%). Gráfica 5.

**Gráfica 5. Lesiones que se presentaron en pacientes con tratamiento A**

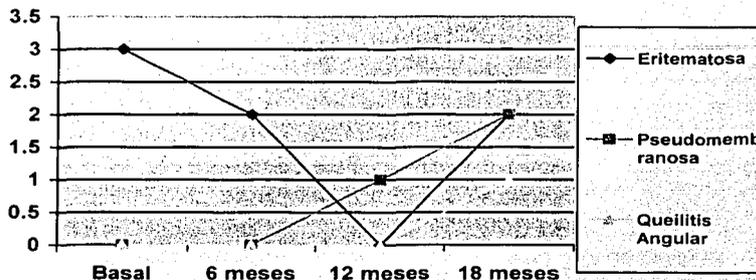


**\* Infecciones orales frecuentemente relacionadas con VIH (Candidiasis y Herpes Oral).**  
**^ Infecciones orales menos frecuentemente asociadas con VIH (Gingivitis y Periodontitis).**  
**& Otras lesiones encontradas en pacientes con VIH (Xerostomía, Melanosis, Agrandamiento Parotídeo, Leucoplasia Velloso y Lesiones Vesiculares).**

Dentro de los diferentes tipos de candidiasis, identificamos que el tipo eritematoso (63.6%), fue la lesión oral mas frecuente presentada en este grupo Tratamiento A, seguida de la pseudomembranosa (27.3%) y por último la queilitis

angular (9.1%). No se presentó ningún caso de candidiasis de tipo hiperplásica. Gráfica 6.

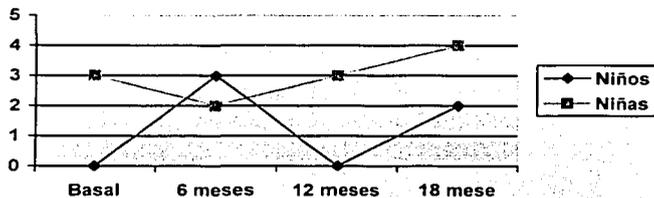
**Gráfica 6. Tipos de Candidiasis**



Al realizar la prueba no paramétrica de Friedman, se observó que las niñas se mantienen sin cambios estadísticamente significativos, sin embargo, los niños si muestran variaciones estadísticamente significativas. Gráfica 7.

**Gráfica 7. Distribución de las lesiones orales según el género en el transcurso del tiempo.**

Lesiones orales en Tratamiento A



Niños	Niñas
N=7	N=8
$\chi^2_r = 7.364$	$\chi^2_r = 1.941$
gl= 3	gl= 3
<b>p=0.061</b>	p=0.585

Al analizar estos resultados, pudimos observar que las lesiones aumentaron más en las niñas; sin embargo, clínicamente la severidad de las mismas era menor.

## Grupo Tratamiento B

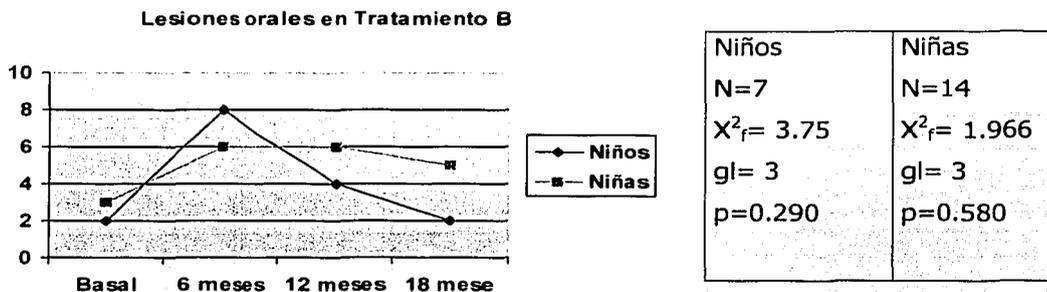
Se observó en la revisión inicial, 5 lesiones orales (2 en los niños y 3 en las niñas), para una prevalencia del 9.5%; a los 6 meses se presentaron 14 lesiones (8 en niños y 6 en niñas), para una prevalencia del 66.7%; a los 12 meses estas disminuyeron a 10 lesiones (4 en niños y 6 en niñas) para una prevalencia de 47.6%; pero durante la última revisión a los 18 meses, habían disminuido las lesiones a 7 (2 en niños y 5 en niñas), para una prevalencia de 33.3%. Los datos se observan en la Tabla VII.

**Tabla VII. Tipo de lesiones orales presentadas en el Tratamiento B.**

<b>N=21</b>	<b>Basal</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>18 meses</b>
	<b>9.5%</b>	<b>38.1%</b>	<b>19%</b>	<b>9.5%</b>
<b>Niños</b> <b>n=7</b>	1 Herpes simple 1 periodontitis	5 candidiasis 1 gingivitis 1 xerostomía 1 agra parotídeo	3 candidiasis 1 agrandamiento parotideo	1 candidiasis 1 gingivitis
	<b>14.3%</b>	<b>28.6%</b>	<b>28.6%</b>	<b>23.8%</b>
<b>Niñas</b> <b>n=14</b>	2 candidiasis 1 Herpes simple	3 candidiasis 2 gingivitis 1 periodontitis	3 candidiasis 1 melanosis 1 Lesiones vesiculares 1 gingivitis	4 candidiasis 1 Lesiones vesiculares

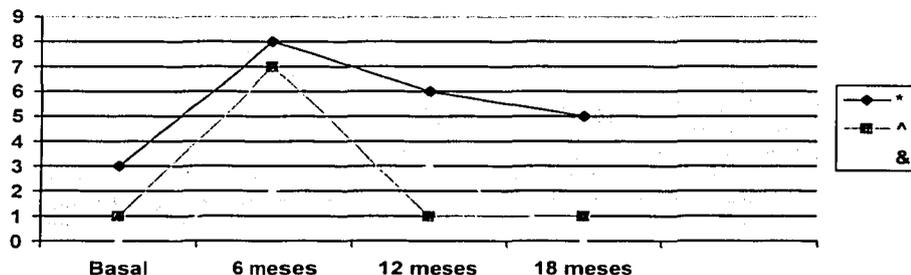
Sin embargo al realizar la prueba no paramétrica de Friedman para observar tendencias, no se observaron datos estadísticamente significativos, concluyendo que las lesiones se distribuyeron uniformemente sin grandes variaciones, en ningún género. Gráfica 8.

**Gráfica 8. Distribución de las lesiones orales según el género en el transcurso del tiempo.**



Las lesiones orales que se presentaron con mayor frecuencia fue la Candidiasis (58.3%), seguida de la gingivitis (13.8%), herpes simple (5.6%), lesiones vesiculares (5.6%), periodontitis (5.6%) y agrandamiento parotídeo (5.6%), y por último, xerostomía (2.8%) y melanosis (2.8%). Gráfica 9.

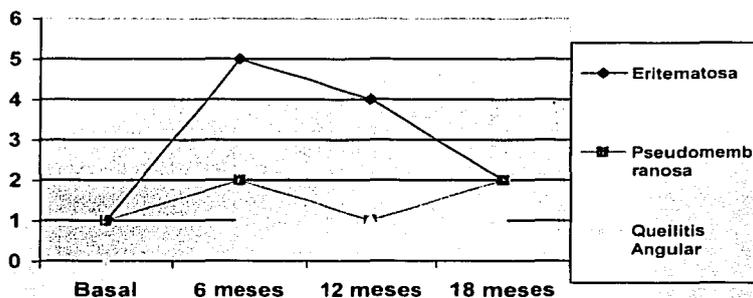
**Gráfica 9. Lesiones que se presentaron en pacientes con tratamiento B.**



**\* Infecciones orales frecuentemente relacionadas con VIH (Candidiasis y Herpes Oral).**  
**^ Infecciones orales menos frecuentemente asociadas con VIH (Gingivitis y Periodontitis).**  
**& Otras lesiones encontradas en pacientes con VIH (Xerostomía, Melanosis, Agrandamiento Parotideo, Leucoplasia Velloosa y Lesiones Vesiculares).**

Al identificar los diferentes tipos de candidiasis, notamos los resultados en cuanto a posiciones fueron similares que en el grupo Tratamiento A, ya que el tipo eritematoso (57.1%), fue la lesión oral mas frecuente, seguida de la pseudomembranosa (28.6%) y por último la queilitis angular (14.3%). No se presentó ningún caso de candidiasis de tipo hiperplásica. Gráfica 10.

**Gráfica 10. Tipos de Candidiasis que presentaron los pacientes que estaban bajo tratamiento B.**



Con estos resultados podemos concluir que ambos tratamientos resultaron buenos al mantener las lesiones orales sin grandes variaciones, además que no existe relación con respecto al género, sin embargo como mencionamos a pesar de que las lesiones no disminuyeron significativamente, al hacer las observaciones clínicamente, notamos que cada vez se presentaban con menor severidad, y que la TAAA, tuvo mejores resultados tanto estadística como clínicamente.

### XIII. Discusión

Las manifestaciones orales como la candidosis oral se usa como un indicador importante de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad SIDA. Nicolatou<sup>78</sup>, Costa<sup>76</sup>, Fonseca<sup>83</sup> y Gaitán-Cepeda<sup>84</sup> entre otros encontraron en sus resultados que la candidosis oral es la complicación oral más frecuente presente en pacientes VIH+/SIDA, de la misma manera nosotros encontramos a la misma lesión con gran frecuencia en nuestra población.

En estudios de Aguirre<sup>85</sup> y Bendick<sup>70</sup> describieron a la candidiasis del tipo pseudomembranosa como la lesión más frecuente, sin embargo los resultados que nosotros encontramos el tipo de candidosis más frecuente fue la eritematosa, este resultado concuerda con el estudio realizado por Khongkunthian y colaboradores en Tailandia<sup>86</sup>, donde encontraron al tipo eritematosa como la lesión más común.

Es sabido que las complicaciones encontradas en niños VIH+/SIDA, son distintas a las encontradas en los adultos<sup>75</sup>. Estas manifestaciones orales de la infección por VIH se han considerado como enfermedades progresivas crónicas en todo el mundo. Sin embargo, el uso potencial de las lesiones orales como marcadores pronóstico en ciudades pobres se siguen utilizando a pesar de sus limitantes. En la historia natural de la enfermedad existe una razonable relación entre la carga viral y las lesiones orales, sin embargo esta relación no es del todo clara; además con la introducción de la TAA se observaron cambios en la presencia y prevalencia de lesiones orales, esto lo han descrito autores como Birnabaum<sup>87</sup>, Rechart<sup>88</sup>, Ceballos-Salobrea y colaboradores<sup>74</sup> entre otros, además estos últimos encontraron que las lesiones orales fuertemente asociadas a infección por VIH guardan mayor relación con la carga viral que con la cantidad de linfocitos T CD4/mL.

Baldanti<sup>89</sup>, Schmidt-Westhausen<sup>90</sup>, Van Praga<sup>91</sup> y Chougnat<sup>92</sup> consideran que con la TAA se aumentan los niveles de CD4 y disminuye la carga viral, y como lo menciona

Landey<sup>93</sup> y Buchbinder<sup>94</sup>, se puede observar una reconstitución inmune con visibles mejoras clínicas. Estos resultados concuerdan con los nuestros ya que los pacientes mejoraron su cantidad de CD4 y disminuyeron el número de copias virales.

Las drogas usadas en la terapia VIH+/SIDA durante mucho tiempo se enfocaron en el tratamiento de infecciones oportunistas que frecuentemente acompañan al VIH<sup>95</sup>. Ahora la TAAA se enfoca a interrumpir la replicación viral.

El uso de la combinación de medicamento ha sido importante debido a la resistencia viral causada por mutaciones en el genoma del VIH-1<sup>96</sup>. Y una combinación segura que puede potenciar la actividad antiviral de la monoterapia es la combinación de didanosina con hidroxiurea, pero se requieren más estudios<sup>97</sup>. Sin embargo, en nuestros resultados mostramos que esta combinación con hidroxiurea, no resulto ser tan eficaz como la TAAA.

La combinación de la terapia antirretroviral ha cambiado drásticamente la historia natural de la infección por VIH, la pregunta de cómo erradicar la infección por VIH se ha hecho por décadas y como resultado a esto apareció la TAAA a principios del año 1997, que dio una esperanza de vida prolongada, pero los pacientes comenzaron a experimentar nuevos e inesperados efectos adversos incluyendo la redistribución de grasa corporal, diabetes, osteoporosis e hiperlipidemia entre otras<sup>98,99</sup>. La prescripción de la TAAA se sugiere que sea decisión del personal de salud y la terapia debe ser aceptada por el paciente<sup>100</sup>.

Es de importancia recalcar que para fines prácticos del presente estudio tanto en las categorías inmunológicas como en las virológicas, se reevaluaron los datos de los reportes a los 6, 12 y 18 meses de iniciado el estudio, para poder observar el comportamiento virológico e inmunológico de los pacientes de acuerdo al protocolo de tratamiento asignado por el Hospital en razón al tiempo de su consumo (6, 12 y 18 meses). Y esto se realizó para valorar la tendencia de mejoría o la no mejoría de los

sujetos participantes en el presente estudio, sugerimos que esta reclasificación es una buena opción para valorar la reconstitución de los CD4 de los pacientes.

Podemos decir, que los resultados de este estudio sugieren una disminución de las lesiones orales relacionadas a VIH en el tratamiento A. Algo que pudimos notar en nuestros resultados fue que la "mejora" máxima que se obtuvo en el estado virológico fue a los 12 meses, en tanto que en el estado inmunológico se continuó con esta "mejora" hasta los 18 meses, sin embargo, no sabemos si posteriormente estos resultados cambiarían, ya que a los 18 meses en el estado virológico comenzó a incrementarse nuevamente la categoría C, disminuyendo las categorías A y B. Esto por desgracia, nos puede sugerir que como con otros medicamentos usados contra el VIH+/SIDA existe un inicio de resistencia a estos tratamientos. Sin embargo, no podemos dejar de reconocer las excelentes opciones que nos brindan estos tratamientos, tanto el tratamiento que contempla dos análogos nucleósidos con hidroxiurea así como la de dos análogos nucleósidos y un inhibidor de proteasa (TAAA).

En respecto a las lesiones orales, nuestros resultados sugieren que es posible que si exista un aumento en la cantidad de las mismas después de 12 meses de tratamiento (en particular en el tratamiento B), pero esto no obedece las mismas reglas en cuanto a su tamaño y severidad, ya que las realmente pocas lesiones orales que se presentaron fueron cada vez mas pequeñas, y menos recurrentes, causando menos problemas para los pacientes; esto solo se evaluó clínicamente.

En este estudio también pudimos observar la presencia de diferentes perfiles de progresión. Los perfiles de progresión clínica en los niños infectados verticalmente con VIH-1, existen los que se conocen como rápidos progresores, en donde su experiencia del curso de la enfermedad es rápida con signos severos desde los primeros meses de edad con presencia de enfermedades como encefalopatía progresiva e infecciones oportunistas (clase C según la CDC) durante el primer año de vida. Sin embargo existen otros niños que cursan con patrones crónicos de progresión de enfermedad, estos son

los progresores lentos, y estos pueden desarrollar signos clínicos y alteraciones inmunológicas después de los 2-3 años de edad, pero además, dentro de estos se encuentran los sobrevivientes largos, que son los niños infectados verticalmente viviendo mas de 8 años, estos nacieron de madres sin una avanzada enfermedad por VIH-1. Estos niños se consideran asintomáticos (clase N) o con síntomas leves a moderados (clase A) y no muestran señales de inmunodeficiencia<sup>23,24</sup>.

De acuerdo a las pruebas estadísticas pudimos observar que del total de niños (N=36), 30 presentaron un máximo de 2 eventos de lesiones orales, durante las 120 observaciones realizadas con un Riesgo Relativo (RR) de 0.208, mientras que 6 niños considerados como progresores lentos sintomáticos, presentaron un resultado mayor o igual a 3 eventos de lesiones orales en 24 observaciones realizadas con un RR de 0.791, es decir, que podemos pensar que existe un riesgo atribuible del 58.3% de que un paciente que presento 3 o mas lesiones orales durante sus revisiones tendrán mayor probabilidad de presentar lesiones orales nuevas en el transcurso del tiempo. Tabla VIII.

**Tabla VIII. Sobrevivientes Largos: Progresores Lentos Sintomáticos y No Sintomáticos.**

	<b>Basal</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>18 meses</b>	<b>Total de Eventos</b>	<b>RR</b>	<b>RA</b>
<b>No Sintomáticos N=30</b>	5 (16.7%)	9 (30%)	4 (13.3%)	7 (23.3%)	25 (56%)	0.208	58.3%
<b>Sintomáticos N=6</b>	2 (33.3%)	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	19 (43%)	0.791	

Algo que nos llama la atención es el hecho que de acuerdo a los resultados estadísticos podemos suponer dos cosas con respecto al tratamiento que los pacientes estaban tomando en el momento de las revisiones, y es que los pacientes que se encontraban bajo el protocolo que consideraba al análogo nucleósido con hidroxiurea,

presentaron un mayor número de lesiones orales, es decir que existe una mayor probabilidad de que dentro de este grupo se encontraron los niños que presentaron 3 o más lesiones orales, sin embargo solo podemos suponer esto debido a que podríamos pensar que los pacientes son refractarios al tratamiento o por otro lado la terapia antirretroviral altamente activa, tal vez sea más eficaz en la disminución de la presencia de lesiones orales.

Aún es pronto para dar conclusiones ya que se requieren de más estudios para poder dar una explicación más consistente. Es importante no olvidar que la respuesta del sistema inmune de los pequeños es diferente a los de los adultos y que en estos momentos se encuentran en investigación otras opciones de terapéuticas que prometen cumplir con mayores expectativas en cuanto a mejoras del paciente como lo son los inhibidores de la fusión y de la integrasa, que ya se encuentran en Fase III de investigación.

La prevalencia de lesiones orales relacionadas a la infección por VIH, con respecto al género no lo consideramos importante, ya que este síndrome afecta tanto a hombres (66.7%), como a mujeres (68.7%), sin respetar clases sociales ni religiones; sin embargo en un estudio realizado en Italia, Campisi y colaboradores mostraron que la prevalencia de lesiones orales relacionadas a la infección por VIH es estadísticamente más alta en mujeres que en hombres<sup>16</sup>.

#### XIV. Bibliografías

1. Sepkowitz KA. N Engl J Med. 2001;344(23):1764-72.
2. Gottlieb MS, Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30:250-2
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. New Engl J Med. 1981; 305:14225-31
4. Gottlieb MS. AIDS – Past and Future. New Engl J Med. 2001; 344:1788-91.
5. AIDS: unteable 20 years on. Commentary. The Lancet. 2001;377:2073.
6. Del Ojo Cordero D y col: SIDA y piel. Editorial Doma. Madrid, 1989.
7. Aliaga L: Atlas básico de la infección por VIH – SIDA. Manifestaciones clínicas en adultos. Merck Sharp & Dohome de España, S.A., 2000.
8. Fauci AS: Impacto de la investigación biomédica en la epidemia de SIDA. Boletín mensual SIDA/ETS 1992;6(37)2134-2138.
9. AIDS: unteable 20 years on. Commentary. The Lancet. 2001;377:2073.
10. Pérez LF, Moran MA, Santos JI: SIDA en población pediátrica, presentación del primer caso en México. Bol Med Hosp Infant Mex. 1986;43:729.
11. Soler-Claudin C, Basualdo-Sigales MC: Un problema de diagnóstico perinatal: pacientes serológicamente negativos pero infectados por VIH. Salud Pública Mex 1995;37:515-519.
12. SIDA. Curso abierto y a distancia sobre SIDA y ETS. Glaxo Wellcom, CONASIDA México. 1998.
13. www.unaids.org
14. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Julio 2002: 8-206.
15. www.ssa.gob.mx/conasida
16. Campisi G, Pizzo G, Mancuso S, Margiotta V. Gender differences in Human Immunodeficiency Virus-Related oral lesions: An Italian study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod. 2001;91:546-57.
17. Kozinetz CA. Epidemiology of HIV/AIDS in developing countries: The Children. AIDS Patient Care and STDs. 2001;15(4):181-4.
18. Cervia J. HIV/AIDS Rounds: HIV in Children. AIDS Patient Care and STDs. 1999;13(3):165-73.
19. Barón S, Poast J, Richardson CJ, Nguyen D and Cloyd M. Oral Transmisión of Human Immunodeficiency Virus by Infected Seminal Fluid and Milk: A Novel Mechanism. The Journal of Infection Diseases. 2000;181:498-504.
20. John GC, Nduarti BA, Panteleeff D, Mwatha A, Overbaugh J, Bwayo J, Ndinya-Achola JO and Kreiss JK. Correlates of Mother to Child Human Immunodeficiency Type 1 (HIV-1) Transmission: Association with Maternal Plasma HIV-1 RNA Load Genital HIV-1 DNA Shedding, and Breast Infections. The Journal of Infectious Diseases. 2001;183:206-12.

21. Embree JE, Njenga S, Datta P, Nagelkerke NJ, Ndinya-Achola JO, Mohammed Z, Ramdahin S, Bwayo JJ, Plummer FA. Risk factors for postnatal mother-child transmission of VIH-1. *AIDS*. 2000;14(16):2535-41.
22. Revised pediatric HIV classification system. *Pediatric Dentistry*. 1996;18(2):104-5.
23. Salvini F, Scarlatti G, Bossi A, Pinzani R, Zibordi F, Giovanettoni C and Plebani. A Follow-Up of Vertical HIV-1-Infected Long-Surviving Children. *AIDS Patient care and STDs*. 2001; 15 (2), 59 - 65.
24. Tuttle DL, Anders CB, Aquino-de Jesus MJ, Poole PP, Lamers SL, Briggs DR, Pomeroy SM, Alexander L, Peden KWC, Andiman WA, Sleasman JW and Goodenow MM. Increased Replication of Non-Syncytium-Inducing HIV Type 1 Isolates in Monocyte-Derived Macrophages-Derived Macrophages Is Linked to Advanced Disease in Infected Children. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2002;18(5):353-62.
25. Uribe Zúñiga P, Ponce de León S. Guía para la atención médica de pacientes con infección por VIH/SIDA en consulta externa y hospitales. Cuarta Edición, México, 2000.
26. Author of this webpage: C. Büchen-Osmond. Developer of the software to create this webpage: M. J. Dallwitz. ICTV and DELTA related References. 1995, 1996, 1997, 1998. Created: April 1995 Last updated: 8 April 1998
27. Dalgleish AG, Chahn TC, Kennedy RC, Kanda P, Clapham PR y Weiss RA. Neutralization of diverse HIV-1 strains by monoclonal antibodies raised against a gp41 synthetic peptide. *Virology*. 1998; 165: 209-15.
28. Barbouche R, Feyfant E, Belhaj B, Fenouillet E. Pharmacophore determination of a gp120 C-Terminal-Derived anti-HIV peptide C
29. Letter to the Editor. High similarity between Reverse-Oriented sequences from HIV and Foamy Virus envelope Glycoproteins. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2002; 18: 309-12.
30. Levy JA. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Microbiological Rev* 1993;57:183-289.
31. McCune JM, Rabin LB, Feinberg MB, Lieberman M, Kosek JC, Reyes GR, and Weissman IL. Endoproteolytic cleavage of gp160 is required for the activation of human immunodeficiency virus. *Cell*. 1998; 53: 55-67.
32. Trono D. HIV Accessory Proteins: Leading Roles for the Supporting Cast. *Cell*. 1995; 82: 189-92.
33. Cullen BR. Does HIV-1 Tat induce a change in viral initiation rights?. *Cell*. 1993; 73: 417-20.
34. Vaishnav Y and Wong-Staal F. The biochemistry of AIDS. *Ann Rev Biochem*. 1992; 60: 578-630.
35. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CRJ et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573-579.
36. Ho DD, Newmann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.

37. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582-6.
38. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362:355-8.
39. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Masive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993; 362:359-62.
40. Weiss RA. HIV receptors and the pathogenesis of AIDS. *Science* 1996; 272:1885-6.
41. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272:872-7.
42. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR5. *Nature* 1996; 381:667-73.
43. Cocchi F, De Vico AL, Garzino-Demo A, et al. Identification of Rantes, MPI-1 alpha and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270:1811-5.
44. Alcami JT, Lain de Lera L, Folgueira, et al. Absolute dependence on NF-kB responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *EMBO J* 1995;14:1552-60.
45. Clerici M, Shearer GM. A TH1-TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunology Today*. 1993; 14:10-11.
46. Graziosi C, Pantaleo G, Gantt KR, Fortin J, Demarest JF, Cohen OJ, et al. Lack of evidence of dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science* 1994; 265:248-52.
47. Oyaizu N, Chirmule N, Kalyanaraman VS, Hall WW, Good RA, Pahwa S. Human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein gp 120 produces immune defects in CD4+ T lymphocytes by inhibiting interleukin 2 mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87:2379-83.
48. Li CJ, Friedman DJ, Wang C, Metelev V, Pardee AB. Induction of apoptosis in uninfected lymphocytes by HIV-1 Tat protein. *Science*. 1995; 268:249-31.
49. Sondergaard SR, Aladdin H, Ullum H, Gerstoft J, Skinhoj P and Pedersen BK. Immune Function and phenotype before and after Highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*. 1999;21:376-83.
50. Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28:173-7.
51. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Schutzbank T, Spector SA, Baker CJ, Englund JA. Virologic and Immunologic response to nucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy among Human Immunodeficiency Virus-Infected infants and children. *The Journal of Infectious Disease*. 1999;179:576-83.

52. Doerholt K, Sharland M, Ball C, DuMont G. Pediatric antiretroviral therapy audit in south London. *HIV Med.* 2002;3(1):44-8.
53. Gibb DM, Newberry A, De Rossi A, Grosch-Woerner I. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children. *The Lancet.* 2000;355:1331-2.
54. Rudy BI, Crowley-Nowick PA and Douglas AD. Immunology and the Reach study: HIV Immunology and Preliminary findings. *Journal of Adolescent Health.* 2001;295:39-48.
55. Palumbo PE. Antiretroviral therapy of HIV infection in children. HIV/AIDS in infants, children and adolescents. 2000;47(1):155-69.
56. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH and Gambertoglio JG. Antiviral therapy of HIV patients with renal insufficiency. *JAIDS.* 1999, 21:384-95.
57. [www.aidsinonet.org/infored.html](http://www.aidsinonet.org/infored.html)
58. [www.plmlatina.com/cddef/mex/productos/2892.htm](http://www.plmlatina.com/cddef/mex/productos/2892.htm)
59. [www.tpan.com/publications/positively\\_aware\\_en\\_espanol/spanish\\_drug\\_gui](http://www.tpan.com/publications/positively_aware_en_espanol/spanish_drug_gui)
60. Mckinney, JR. R.A. Antiretroviral Therapy: Evaluating the new era in HIV treatment. *Advances in Pediatric Infectious Diseases.* 1997, 12:297-323
61. Uwe-Wintergerst, Hoffmann F, Sölder B, et al: Comparison of two antiretroviral triple combinations including the protease inhibitor indinavir in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J,* 1998;17:495-499.
62. López-Martínez C: Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *SIDA-ETS.* 1996;2(1):6-12.
63. Salame E. Nuevos medicamentos para la infección por VIH. *SIDA-ETS.* 1996;2(4):147-149.
64. Deeks S. Protease inhibitors of HIV-1. *JAMA,* 1997;277(2).
65. Bakshi SS, Britto P, Capparelli E, et al: Evaluation of pharmacokinetics, safety, tolerance, and activity of combination of Zalcitabine and Zidovudine in stable, Zidovudine-treated pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Disease;* 1997;175:1039-1050.
66. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al: Combination treatment with Zidovudine, Didanosine, and Nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *The new England Journal of Medicine.* 1997;336(19):1343-1349.
67. Ceballos-Salobreña A, Ceballos-García L: Influencia de los inhibidores de las proteasas del VIH, asociados a otros antirretrovirales, en la aparición de lesiones orales asociadas al SIDA. Evolución de las mismas. *Arch Odontostomatol (España).* 1998;14(5):284-289.
68. Villasis-Keever A, Rangel-Frausto MS, Ruiz-Palacios G, Ponce de León-Rosales S. Clinical Manifestations and survival trends during the first 12 years of AIDS epidemic in Mexico. *Arch Med Res.* 2001;32(1):62-5.
69. Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of VIH disease in children. *Pediatric Clinics of North America.* 2000;47(1):79-108.
70. Bendick C. Oral manifestations in Cambodians with HIV and AIDS. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(1):1-4.

71. Chigurupati R, Raghavan SS, Student-Pavlovich DA. Pediatric HIV infection and its oral manifestations: a review. *Pediatric Dentistry*. 1996;18(2):106-13.
72. Mallotas J, Arrizabalaga J, Lonca M, et al: Cytomegalovirus disease in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS*. 1997;11(14):184-186.
73. Mars Me, Loi S, Gallais H: Protease inhibitors lead to a change of infection disease unit activity. Fourth conference on retrovirus and opportunistic infections. Washington DC. 1997.
74. Ceballos-Salobreña A, Gaitan-Cepeda LA, Ceballos Garcia L: Una nueva cara del SIDA oral? Lesiones orales e inhibidores de proteasas. VI encuentro nacional de investigación odontológica. San Luis Potosí. 1998.
75. Del Toro A, Berkowitz R, Meyerowitz C, Frenkel LM. Oral findings in asymptomatic (P-1) and symptomatic (P-2) HIV-infected children. *Pediatric Dentistry*. 1996;18(2):1114-6.
76. Costa LR, Villena RS, Sucasas PSC, Birman EG. Oral findings in pediatric AIDS: A case control study in Brazilian children. *Journal of Dentistry for Children*. 1998, May-Jun:186-90.
77. Santos LC, Castro GF, de Souza IP, Oliveira RH. Oral manifestations related to immunosuppression degree in HIV-positive children. *Braz Dent J*. 2001;12(2):135-8.
78. Nicolatou O, Theodoridou M, Mostrou G, Velegraki A, Legakins NJ. Oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:49-53
79. Gallottini-Magalhaes M, Franco-Bueno D, Serra E, Goncalves R. Oral manifestations of HIV positive children. *The journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2000;25(2):103-5.
80. Ramos-Gomez FJ. Classification, diagnostic criteria, and treatment recommendations for orofacial manifestations in HIV - infected pediatric patients. *J Clin Pediatr Dent*. 1999;23(2):85-96.
81. Group: Axell T, Azul AM, Challacombe SJ, Ficarra G, Flint S, Greenspan D, Greespan J, Hammere C, et al. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on Oral problems related to HIV infection and collaborating center on oral manifestations of the immunodeficiency virus. *J Oral Pathol Med* 1993;22:289-91.
82. Robinson PG. Which periodontal changes are associated with HIV infection?. *J Clin periodontal*, 1998;25:278-285.
83. Fonseca R, Cardoso AS, Pomarico I. Frequency of oral manifestations in children infected with human immunodeficiency virus. *Quintessence Int*. 2000;31:419-422.
84. Gaitan-Cepeda LA, Martinez Saavedra A, Martinez-Gonzalez M, Casta M, Fragoso-Rios R, Borges-Yanez A, et al. Lesiones Orales en niños VIH+/SIDA bajo dos diferentes tipos de terapias antirretrovirales. *Bol Med Hosp. Infan Mex*. 2001;58:12-20.

85. Aguirre JM, Echebarria MA, Ocina E, Ribacoba L, Montejo M. Reduction of HIV-associated oral lesions after highly active antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(2):114-5.
86. Khongkuntia P, Grote M, Isaratanan W, Piyaworawong S, Reicha PA. Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northe of Thailand. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(9):549-52
87. Birnbaum W, Hodgson TA, Reichart PA, Sherson W, Nittayannanta SW, Axell TE. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation therapy. *Oral Dis.* 2002;8(2):110-4.
88. Reichart PA. Clinical management of selected oral fungal and viral infections during HIV-disease. *International Dental Journal.* 1999;49:251-9.
89. Baldanti F, Paolucci S, Gulminetti R, Mascrati R, Migliorino G, Pan A, Maggiolo F, Comolli G, et al. Higher levels of HIV DNA in memory and naïve CD4+ T cell subsets of viremic compared to non-viremic patients after 18 and 24 months of HAART. *Antiviral Research.* 2001;50:197-206.
90. Schmidt-Westhausen AM, Pripke F, Bergmann FJ, Reichart PA. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *Oral Pathol Med.* 2000;29:336-41.
91. Van Praag RME, Wit FWNM, Juarriaans S, De Wolf F, Prins JM, and Lange JMA. Improved long-term suppression of HIV-1 replication with a triple-class multidrug regimen compared with standard of care antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002;16:719-25.
92. Chougnet C, Fowke KR, Mueller BU, Smith S, Zuckerman J, Jankelevitch S, et al. Protease inhibitor and triple-drug therapy: cellular immune parameters are not restored in pediatric AIDS patients after 6 months of treatment. *AIDS.* 1998;12:2397-406.
93. Landey AL, Bettendorf D, Chan E, Spritzler L, Schmitz JL, Bucy RP, et al. Evidence of immune reconstitution in antiretroviral drug-experience patients with advanced HIV disease. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2002;18(2):95-102.
94. Buchbinder SP, Holmberg SD, Scheer S, Colfax G, O'Malley P and Vittinghoff E. Combination antiretroviral therapy and incidence of AIDS-related malignancies. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21:S23-6.
95. Jones SG. Taking HAART in the fight against HIV/AIDS. *Nurs Manage.* 2002;33(5):25-30.
96. Ildemyor V. Human immunodeficiency viruses and drug therapy: resistance and implications for antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy.* 2002;22(5):659-62.
97. Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, Fleihman AN, Torres RA, Schrader S, et al. A randomized study of safety and antiretroviral activity of hidroxiurea combined with didanosine in persons infected with HIV-1. *The Journal of Infectious Disease.* 2000;181:540-7.
98. Hogg RS, Havlir , Havlir D and Montaner JSG. To stop or not to stop: That is the question, but what is the new answer?. *AIDS.* 2002;16:787-9.

99. Carr A, Samaras K, Burton S, A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insuline resistance due to HIV protease inhibitors. AIDS. 1998;12:F51-8.
100. Schwartz DF, Henry-Reid L, Houser J, Ma Y. The association of perceived health, clinical status and initiation of HAART in adolescents. Journal of Adolescent Health. 2001;29(3):115-22.

## **Anexo 1**

### **Criterios de Diagnóstico y Clasificación para lesiones orales en infecciones por VIH <sup>80,81</sup>.**

#### **Grupo 1. Lesiones fuertemente asociadas con infección por VIH**

- **Candidiasis:** Eritematosa y Pseudomembranosa, el tipo hiperplásico se removió de esta clasificación.

**Candidiasis eritematosa:** Áreas rojas frecuentemente localizadas en el paladar y dorso de la lengua, ocasionalmente se observan en la mucosa bucal.

**Candidiasis pseudomembranosa:** Manchas blancas o amarillas que se localizan en alguna parte de la cavidad oral, y que al ser removidas se observa una superficie eritematosa sangrienta.

- **Leucoplasia Velloso:**

Lesión bilateral gris sobre los márgenes laterales de la lengua. Estas no se remueve y se pueden observar corrugaciones laterales. Las lesiones pueden extenderse de la superficie dorsal a la ventral de la lengua, rara vez afecta la mucosa bucal. Para su diagnostico definitivo debe demostrarse la presencia del VEB en la lesión.

- **Sarcoma de Kaposi:**

Se observan una o mas lesiones eritematosas observándose como maculas violáceas con o sin ulceración. Predominan en el paladar o gingiva.

- **Linfoma no Hodgkin**

Tumor firme, elástico, frecuentemente rojizo o purpúreo, con o sin ulceración. La gingiva, mucosa palatina y fauces son sus sitios de predilección-

- **Enfermedades periodontales**

**Eritema Lineal Gingival:**

Banda enrojecida distintiva a lo largo del margen gingival. No se presenta ulceración y tampoco hay evidencia de bolsa periodontal o pérdida de la unión.

**Gingivitis ulcero necrosante:**

Destrucción de una o más papilas interdentes. En un estado agudo el proceso de ulceración, necrosis y supuración puede verse con hemorragia y olor característico.

**Periodontitis ulcero necrosante:**

Pérdida de tejidos blandos como resultado de la ulceración o necrosis. Exposición, destrucción o secuestro del hueso, se pueden perder los dientes. Hay dolor y olor fétido.

**Grupo 2. Lesiones menos comúnmente asociadas a la infección por VIH.**

- Estomatitis Ulcero Necrosante:

Lesión ulcero necrótica localizada, aguda, dolorosa. Expone el hueso penetra o se extiende en tejidos continuos.

- Ulceraciones no especificadas (NOS).

Ulceración con predilección en paladar que no corresponde a ninguno de los patrones reconocidos de estomatitis aftosa recurrente.

**Grupo 3. Lesiones vistas en la infección por VIH.**

Estomatitis aftosa recurrente. Lesiones virales (citomegalovirus y molusco contagioso). Hiperpigmentación melanótica, entre otras condiciones <sup>81</sup>.

## Anexo 2

### Definición operacional de las variables

#### Variable Independiente: Terapias Antirretrovirales.

##### **Inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTI)**

Estas drogas suprimen la replicación viral por inhibición de la transcriptasa inversa, una enzima que produce copias de DNA después de la entrada del virus y la pérdida de su cubierta. La actividad antiviral es atribuida a la actividad intracelular del anabolito trifosfato de este componente. Una vez fosforilado, este metabolito trifosfato compite con los nucleotidos trifosfatos endógenos.

**Zidovudina (AZT).** Es una pirimidina análoga nucleosida que se ha usado para disminuir significativamente la mortalidad y frecuencia de infecciones oportunistas, en pacientes VIH+. Desafortunadamente, el éxito del uso clínico de esta droga ha sido restringido por su toxicidad y el desarrollo de la resistencia a la ZDV. Los principales efectos adversos asociados con la ZDV es la mielotoxicidad la cual se puede agravar con una falla renal crónica. Otras toxicidades son neutropenia, mielopatía y fatiga.

**Didanosina (ddI)** es una purina análoga nucleosida también usada extensamente en combinación con otras terapias antirretrovirales. La toxicidad primaria asociada es pancreatitis, neuropatía periférica, hepatitis y depigmentación retinal.

**Estavudina (d4T).** Es una timidina análoga nucleosida y ha sido usada en terapia combinada con otros componentes antirretrovirales. Puede provocar pancreatitis, anemia y daño hepático.

**Lamivudine (3TC).** Cuando se usa combinada con ZDV, se reduce la incidencia de resistencia a la droga del VIH. 3TC no se asocia con nefrotoxicidad y pancreatitis. Otras toxicidades incluyen neuropatías y complicaciones gastrointestinales.

##### **Inhibidores de Proteasa (IP)**

Estas drogas son potentes agentes antirretrovirales cuando se usan en combinación con NRTIs y NNRTIs. Se han disminuido la cantidad de carga viral y se ha logrado aumentar

el conteo de células CD4. Los IP bloquean el corte del precursor polipéptido codificado por el VIH formando los productos finales genes *gag* y *pol*. Así pues, esto suprime la maduración de las partículas virales a viriones infecciosos. En contraste con los análogos nucleósidos, los IP se metabolizan predominantemente en el hígado y tracto gastrointestinal a través del citocromo P450 isoenzima (CYP3A4). Únicamente un pequeño porcentaje de estas drogas se excretan por riñones. Sin embargo se pueden formar metabolitos y acumularse en riñones causando enfermedad. Además estas drogas se caracterizan por alta unión a proteínas, predominantemente a alfa-ácido-glicoproteínas. Su penetración al líquido cefalorraquídeo es mínimo.

**Ritonavir.** Se combina frecuentemente con Saquinavir, porque tiene potentes propiedades inhibitorias de CYP3A4 y tiene la habilidad de potenciar los efectos de saquinavir. Ritonavir es también un substrato para la isoenzima CYP2D6. Se elimina principalmente en las heces fecales. Tiene efectos secundarios gastrointestinales, diarrea, náusea y vómito.

### **Variables Dependientes: Lesiones Orales asociadas a VIH+ /SIDA.**

- **Candidiasis Oral asociada a VIH.** Es la lesión más común en pacientes infectados por VIH, y es la primera observación de la enfermedad. Se han observado 3 manifestaciones de candidiasis en pacientes pediátricos.
  - ✓ **C. Pseudomembranosa.** Es una lesión multifocal, no adherente, que presenta pápulas blancas cremosas o placas, que pueden ser retiradas con mínima presión dejando una superficie eritematosa. Las petequias sangrantes pueden ser observadas ocasionalmente después de haber removido la placa blanca. Estas lesiones se pueden extender a cualquier área orofaríngea.
  - ✓ **C. Eritematosa.** Es una lesión múltiple, plana, con manchas rojas de intensidad variable, comúnmente localizadas en el paladar y dorso de la lengua. Puede observarse glositis romboidea media, que usualmente es una mancha suave, roja y depapilada sobre el dorso medio de la lengua, esta es una variante de este tipo de Candidiasis. Hay enrojecimiento y sensación de quemada.

- ✓ **Queilitis Angular.** Es una lesión en forma de línea roja o fisuras ulceradas alrededor de las comisuras de la boca. Típicamente las lesiones son bilaterales y parecen pápulas múltiples rojas que pueden ser encontradas en la piel perioral. Estas lesiones son usualmente de lenta curación por la repetida apertura de la boca.
- **Infecciones por Herpes simple.** Es la infección más común de la infancia que no se relaciona específicamente al VIH, en los casos primarios hay gingivostomatitis herpética. El reporte de prevalencia por infecciones de VHS en VIH+ es de 1.7 a 24%. Los pacientes presentan fiebre, malestar general, inflamación y sensibilidad en ganglios cervicales y lesiones gingivales intra y periorales, en paladar duro, borde del bermellón principalmente, sin embargo cualquier otro sitio mucoso se puede implicar. Inicialmente se presentan como vesículas que se rompen y vuelven dolorosas con forma irregular.
- **Eritema gingival lineal.** Es la forma más común de enfermedad periodontal en niños infectados por VIH. Se observa como una línea o banda roja intensa de 2 a 3mm de ancho localizada sobre el margen gingival, y acompañada por petequias o lesiones rojas y difusas sobre la mucosa oral y encía insertada. El eritema puede ser acompañado de sangrado durante el cepillado y en ocasiones este sangrado es espontáneo. Es más notable sobre las superficies bucales de canino a canino.
- **Agrandamiento Parotídeo.** La condición general ocurre en el curso tardío de la enfermedad por VIH/SIDA. Cuando existe este problema se recomienda que se realicen las pruebas de VIH, aún cuando no se sepa que se está infectado. Se relaciona con progresión lenta del SIDA, el tiempo medio de muerte ha sido reportado como 3.4 años en pacientes que presentaron Candidiasis y de 5.4 entre aquellos que presentan agrandamiento parotídeo. Se presenta como una inflamación del tejido suave, que pueden ser uni o bilateral pudiendo resultar una asimetría facial acompañada con dolor. Puede ser asociada con neumocitis linfoide intersticial.
- **Úlceras Aftosas Recurrentes.** Ocurre con mayor frecuencia en niños infectados con VIH que en adultos, especialmente en los que consumen drogas como la didanosina (ddI), que puede inducir a lesiones. Se clasifican como menores (menos

de 5mm), mayores (de 1 a 2cm) y herpetiformes (1 a 2 mm que coalescen) basadas en su tamaño, número y duración de las lesiones presentes. Se localizan en paladar blando, amígdalas, mucosa bucal y lengua.

- **Gingivitis Ulceronecrosante Aguda (GUNA) – Periodontitis Ulceronecrosante (PUN).** En la gingivitis se pueden observar papilas necróticas, con olor fétido y fuerte dolor, en tanto que en la periodontitis se observa estomatitis necrotizante debajo del hueso, con pérdida rápida y progresiva ósea.
- **Xerostomía.** Es más común en niños que en adultos, es el resultado de algunos medicamentos como la gamaglobulina intravenosa y antivirales como la didanosina (ddI).
- **Leucoplasia Oral Pilosa.** Lesión blanca, no removible con superficie arrugada aparece bilateralmente en el borde lateral de la lengua. Puede estar presente el virus de Epstein Barr.

### **Anexo 3**

#### **Criterios de Robinson para enfermedades periodontales.**

Los criterios operacionales de los cambios periodontales asociados con la infección por VIH son los siguientes:

##### **Gingivitis Marginal Crónica.**

La presencia de eritema, inflamación o sangrado en el margen libre gingival.

##### **Eritema en la unión de la gingiva.**

La presencia de uno de los siguientes: 1) Eritema localizado en la unión de la gingiva; 2) Eritema difuso en la unión de la gingiva.

Enfermedad Periodontal Necrótica (Gingivitis Ulcero Necrosante o Periodontitis Ulcero Necrosante.)

La presencia de ulceraciones de una o más papilas interdentes.

##### **Pérdida de la unión con arquitectura inversa o cráteres interdentes.**

La presencia de pérdida de la unión de 4 mm o más donde la recesión es igual o mayor que dos veces la profundidad de la sonda (excluyendo las superficies bucales medias).

##### **Pérdida de la unión manifiesta como bolsas.**

La presencia de pérdida de la unión de 4 mm o mas donde la recesión es igual o menor que dos veces la profundidad de la sonda.

## Anexo 4

### Prueba de calibración, kappa

Cada paciente fue juzgado por 2 observadores (el experto en patología oral: A, y la persona por calibrar: B). El total de pacientes incluidos para valorar la calibración fue de 100. Se formaron tres grupos de lesiones orales:

**Grupo \*:** Infecciones frecuentemente asociadas a VIH+ (Candidiasis y Herpes Oral).

**Grupo ^:** Infecciones orales menos frecuentemente asociadas a VIH+ (Gingivitis y Periodontitis).

**Grupo &:** Otras lesiones encontradas asociadas a VIH+ (Xerostomía, Melanosis, Agrandamiento Parotídeo, Leucoplasia Velloso y Lesiones Vesiculares).

		B			
		*	^	&	
A	*	55	2	0	57
	^	1	29	1	31
	&	2	2	8	12
		58	33	9	100

$$q = (q^* + q^{\wedge} + q_{\&}) / 100 = ((57 \times 58) + (31 \times 33) + (12 \times 9)) / 100 = 44.37$$

$$c = 55 + 29 + 8 = 92$$

$$k = (c - q) / N - q$$

$$k = (92 - 44.37) / 100 - 44.37$$

$$k = 47.63 / 55.63$$

$$k = 0.85$$

## **Anexo 5**

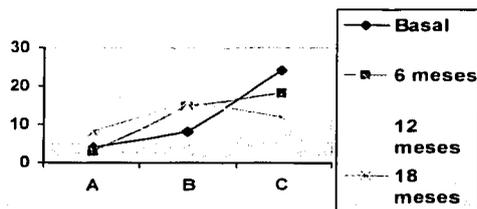
### **Resultados de la Población en General.**

#### **Estado Inmunológico y Viroológico:**

Durante la primera observación (basal), los niños que se encontraba dentro de la Categoría A (con inmunosupresión ligera) presentaron una prevalencia de 11%; a los 6 meses, esta disminuyó a 8.3%, pero al momento de la revisión a los 12 y 18 meses, esta prevalencia aumentó al 22%. En lo que se refiere al grupo de la Categoría B (inmunosupresión moderada), durante la primera revisión (basal) se observó una prevalencia del 22%, a los 6 meses esta aumentó a 42%, a los 12 meses disminuyó ligeramente a 39%, pero en la última revisión a los 18 meses había aumentado a 44%. La última Categoría con inmunosupresión severa, se observó que en la revisión basal había una prevalencia de 67%, pero comenzó a disminuir progresivamente; a los 6 meses ya era del 50%, en la revisión de los 12 meses eran 39%, y la revisión final a los 18 meses, la prevalencia fue del 33%. Es importante recalcar que se realizó esta reclasificación únicamente para fines del presente estudio, para poder determinar la "mejora clínica", al aumentar la cantidad de linfocitos T CD4.

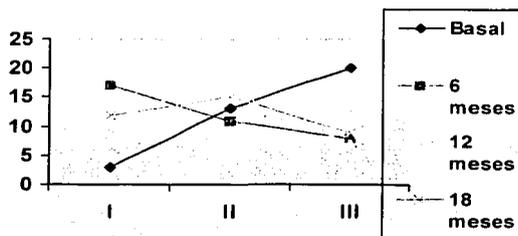
Esto significa que los niños con ligera inmunodepresión aumentaron 100%; así mismo, los pacientes de la categoría B también aumentaron al 100%, siendo estadísticamente significativo el aumento de niños con inmunodepresión moderada  $X^2$ , 3gl 10.44 con una de  $p0.0151$ . Por último, los pacientes que se encontraban dentro de la categoría de inmunosupresión severa, disminuyeron a la mitad.

### Distribución de pacientes de acuerdo a su Estado Inmunológico



Con respecto a la carga viral, el grupo de carga indetectable o menor a 10,000 copias, presentó una prevalencia en la revisión basal de 8.3%, a los 6 meses había aumentado a 47%, a los 12 meses fue de 36% y en la última revisión fue de 33%. Esto fue estadísticamente significativo con una  $\chi^2, 3 \text{ gL} = 13.54$  y  $p0.00359$ . Esto significa que los niños tuvieron 4 veces una menor cantidad de cargas virales por mililitro de sangre. El grupo II (>10,000 - <100,000 copias de carga viral), durante la primera revisión la prevalencia fue de 36%, a los 6 meses fue del 31%, a los 12 meses la prevalencia fue de 44% y a los 18 meses de 42%. El grupo III (>100,000 copias virales por mL de sangre), durante la primera observación la prevalencia fue de 56%, y a partir de los 6 meses comenzó a disminuir a 22%; a los 12 meses, 19%; y a los 18 meses la prevalencia fue de 25%. Estos resultados fueron estadísticamente significativos para una  $\chi^2, 3 \text{ gL} = 14.40$  y una  $p0.00241$ .

### Distribución de pacientes de acuerdo a su Estado Viroológico



ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

### Estado Inmunológico y Categorías Virológicas

N=36	Basal	%	6 meses	%	12 meses	%	18 meses	%	X <sup>2</sup> 3gl	p
<b>*Categoría Inmunológica</b>										
<b>A</b>	4	11.1	3	8.3	8	22.2	8	22.2	4.29	0.2313
<b>B</b>	8	22.2	15	41.7	14	38.9	16	44.4	<b>10.44</b>	<b>0.0151</b>
<b>C</b>	24	66.7	18	50.0	14	38.9	12	33.4	9.36	0.0248
<b>**Carga Viral</b>										
<b>I</b>	3	8.3	17	47.2	13	36.1	12	33.3	<b>13.54</b>	<b>0.00359</b>
<b>II</b>	13	36.1	11	30.6	16	44.5	15	41.7	1.74	0.6290
<b>III</b>	20	55.6	8	22.2	7	19.4	9	25	<b>14.40</b>	<b>0.00241</b>

\* Descrito en la tabla I

\*\* I < 10,000, II > 10,000 - < 100,000, III > 100,000

Estos resultados se traducen en el hecho de que los pacientes mejoraron en cuanto a una mejor categoría inmunológica, ya que si se encontraban en la categoría inmunológica C de Inmunosupresión severa, se reclasificaron en las categorías I y II (evidencia de supresión leve o moderada), en donde conservan mayor cantidad de linfocitos T CD4; y por otro lado, los grupos de cargas virales también tuvieron una redistribución, ya que el grupo de niños que tenían más de 100,000 copias virales, disminuyeron, con ello el grupo I (de menos de 10,000 copias virales) aumentó.

## Anexo 6

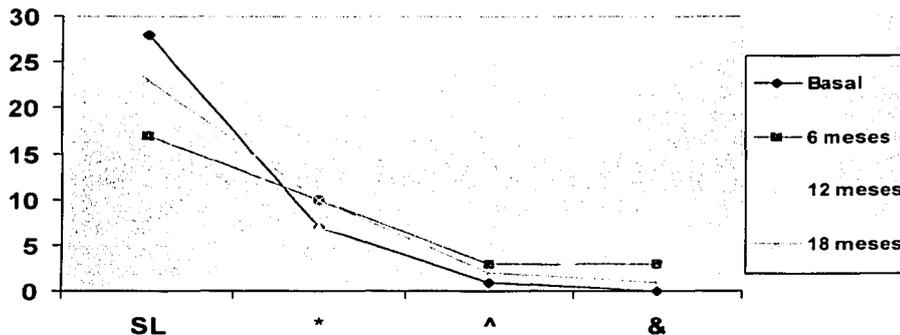
### Resultados Clínicos en el grupo total de población.

En la revisión inicial o basal, se observaron 8 lesiones orales (22.2%) (2 en los niños y 6 en las niñas), de las cuales 5 fueron candidiasis oral, 2 de herpes simple y una periodontitis. A los 6 meses, la cantidad de lesiones orales aumento a 19 (52.7%) (11 en niños y 8 en niñas), de las cuales 10 eran candidosis oral, una leucoplasia pilosa, 2 xerostomía, 3 gingivitis, un agrandamiento parotídeo, 1 pigmentación melanótica y una periodontitis. La tercera revisión que se llevo a cabo a los 12 meses de iniciado su respectivo tratamiento, se observo una disminución de las lesiones a 13 (36.1%) (4 en niños y 9 en niñas), las cuales fueron 7 candidiasis, 2 gingivitis, un agrandamiento parotídeo, una pigmentación melanótica y 2 leucoplasias vellosas. Y para la última exploración oral a los 18 meses, las lesiones orales contabilizadas continuaron siendo 13 (36.1%) (4 en niños y 9 en niñas), de las cuales 10 fueron candidiasis, 2 gingivitis y un paciente presentó lesiones vesiculares.

### Prevalencia de Lesiones orales en relación al Género.

<b>N=36</b>	<b>Basal 8 (22.2%)</b>	<b>6 meses 19 (52.7%)</b>	<b>12 meses 13 (36.1%)</b>	<b>18 meses 13 (36.1%)</b>
<b>Niños n=14</b>	2 <b>14.3%</b>	11 <b>78.6%</b>	4 <b>28.6%</b>	4 <b>28.6%</b>
<b>Niñas n=22</b>	6 <b>27.3%</b>	8 <b>36.4%</b>	9 <b>41%</b>	9 <b>41%</b>

### Distribución de las lesiones orales a través del tiempo.



**SL Sin Lesiones**

**\* Infecciones orales frecuentemente relacionadas con VIH (Candidiasis y Herpes Oral).**

**^ Infecciones orales menos frecuentemente asociadas con VIH (Gingivitis y Periodontitis).**

**& Otras lesiones encontradas en pacientes con VIH (Xerostomía, Melanosis, Agrandamiento Parotídeo, Leucoplasia Velloso y Lesiones Vesiculares).**