



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO A VIH EN LA  
CAVIDAD ORAL. INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN  
DE LA LITERATURA.

TESINA

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

LUIS GERARDO GÓMEZ PÉREZ

TUTORA: Mtra. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO

No. Bo. *[Firma]*



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.

## **Agradecimientos.**

Este trabajo va dedicado al pilar fundamental de mi vida, que es mi familia, a mis padres Felipe y Laura, a mi hermana Laura y a mis queridos sobrinos Natalia, Leonardo, Daniel, Regina y Santiago.

Que, sin su apoyo, constancia, enseñanzas, cuidado e incondicional amor, no me hubiera sido posible por ningún medio haber llegado hasta aquí. No me alcanzará la vida para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

Con especial dedicatoria a mi tía Olga, que en paz descansa, por todo lo que me enseñó y por lo que me amo, esto va dedicado a ella también.

A mis amigos, que estuvieron en momentos difíciles y que no me soltaron. A mis compañeros de militancia política, Colectivo Angela Davis, por seguirme ayudando a luchar por un mundo mejor, impulsándome a ser mejor persona.

A la Mtra. Adriana Molotla Fragoso, por el tiempo dedicado, las enseñanzas, desde que tuve el privilegio de tomar clases con ella en primer semestre, hasta este momento, los conocimientos adquiridos son invaluable y me acompañarán por el resto de mi vida.

Al Dr. Roberto Onner por haber tenido la generosidad y gentileza de haberme proporcionado el caso clínico para este trabajo, aporte sin duda invaluable y un eje central para su realización.

## **Índice.**

<b>1. Introducción.</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes.</b>	<b>2</b>
<b>3. Marco Teórico.</b>	<b>4</b>
<b>3.1. Definición VIH.</b>	<b>4</b>
<b>3.2 Epidemiología internacional y nacional.</b>	<b>5</b>
<b>3.3 Biología molecular del VIH.</b>	<b>6</b>
<b>3.4. Principales vías de transmisión.</b>	<b>13</b>
<b>3.5 Ciclo de replicación.</b>	<b>15</b>
<b>3.6 SIDA.</b>	<b>19</b>
<b>3.7 Manifestaciones orales del SIDA.</b>	<b>21</b>
<b>3.8 Linfomas No Hodgkin asociados a VIH.</b>	<b>31</b>
<b>4. Informe de caso.</b>	<b>41</b>
<b>5. Conclusión.</b>	<b>46</b>
<b>6. Referencias bibliográficas.</b>	<b>47</b>

## **Introducción.**

Después del inicio de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1981, el mundo de la medicina y de la investigación cambiaron su curso radicalmente ante una enfermedad letal y desconocida en ese momento.

El estudio aislado y clínico del virus trajo consigo el descubrimiento de que la reproducción del virus en el organismo ocasionaba la aparición de ciertas enfermedades e infecciones oportunistas que, de no haber un colapso del sistema inmune, no tendrían cabida en un estado de salud competente, mientras que la infección por VIH desarrolla diversos cuadros de gravedad, que muy a menudo ocasionan la muerte del paciente.

La última fase de la infección por VIH se caracteriza por el colapso del sistema inmune, a la cual se le otorgó el nombre de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que se define por una disminución crónica en el conteo de células T CD4+ que son la célula diana principal del VIH y que deja completamente vulnerable el organismo.

Durante el curso de investigación se han encontrado enfermedades características de este último periodo de la infección de VIH a las que se les ha otorgado el nombre de enfermedades definitorias de SIDA, dentro de las que se encuentra el Linfoma No Hodgkin, el cual es una neoplasia maligna que se puede manifestar durante las diferentes etapas de diferenciación de las células T, enfermedad rara, agresiva y que se presenta poco en cavidad oral, pero por lo cual es imprescindible contar con un estudio histopatológico para su diagnóstico a la brevedad y así poder barajear alternativas terapéuticas. Este trabajo tiene el propósito de hacer una revisión de la literatura e informar de un caso clínico de Linfoma difuso de células grandes con inmunofenotipo B.

## 2. Antecedentes.

El 5 de junio de 1981 el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos reportó 5 casos de jóvenes homosexuales de la ciudad de Los Ángeles que estaban enfermos de pulmonía por *Pneumocystis Carinii*, una infección rara cuya aparición se relaciona con un mal funcionamiento del sistema inmune, dos de los jóvenes ya habían muerto al momento de publicarse el reporte, para finales de ese año, se habían registrado 270 casos de esta inmunodeficiencia severa, de los cuales 121 ya habían muerto.<sup>1</sup>

En 1982 se dio nombre a esta enfermedad: síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>2</sup>

En abril de 1984, el National Cancer Institute anunció por separado haber encontrado la causa del Sida, En mayo de 1986, el Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus le otorgó el nombre con el que se conoce hoy: Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).<sup>1</sup>

El primer caso de sida en México se registró en 1983, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. De acuerdo con el propio Guillermo Soberón, en ese momento era poco lo que se sabía de la enfermedad; por ejemplo, aún no se identificaba algún agente causal; y a raíz de varios estudios entre hombres homosexuales y bisexuales, así como en infantes, hemofílicos y receptores de transfusiones sanguíneas, surgieron las hipótesis de transmisión sexual, sanguínea y perinatal del padecimiento, confirmadas poco tiempo después.<sup>3</sup>

En 1985, la Organización Mundial de la Salud hizo un llamado para que todos los gobiernos establecieran comités de lucha contra el SIDA<sup>5</sup>, en ese sentido en 1986 el gobierno mexicano creó el Comité Nacional de Prevención del SIDA con el objetivo de evaluar la situación de la

enfermedad y formular criterios para su diagnóstico, tratamiento, prevención.<sup>4</sup>

## 40 AÑOS DE LA RESPUESTA AL SIDA

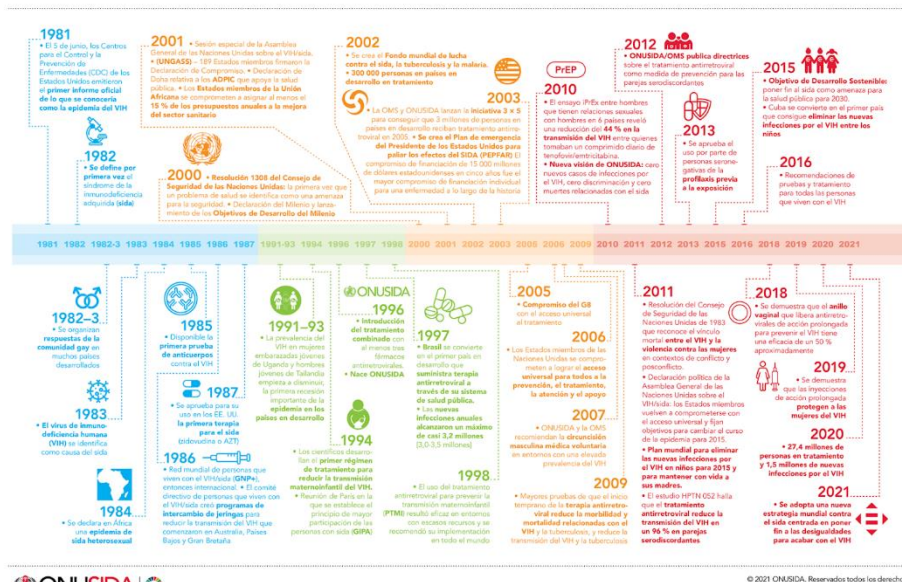


Figura 1. Línea del tiempo del VIH.<sup>13</sup>

En 1985 fue aprobada la primera prueba de sangre para detectar el VIH conocida como ELISA. Además de facilitar el diagnóstico, lo cual eventualmente hizo posible que los pacientes recibieran tratamiento antes de presentar síntomas, esta prueba permitió asegurar que la sangre almacenada en los bancos no estuviera infectada, y con ello prevenir la transmisión por transfusión sanguínea.<sup>1</sup>

### **3. Marco Teórico.**

#### **3.1. Definición de VIH.**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un Lentivirus de la familia Retroviridae, que tiene un periodo de incubación prolongado. Existen dos tipos de VIH, llamados VIH-1 y VIH-2., el primero corresponde al virus descubierto originalmente, es más virulento que el VIH-2 y es el causante de la mayoría de las infecciones por VIH en el mundo.<sup>6</sup>

Las células diana del VIH son aquellas que expresen el receptor CD4 y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4, esto incluye linfocitos T (llamados células T helper o células T CD4+), monocito y macrófagos en nódulos linfáticos, bazo, médula ósea, pulmones y cerebro; y células dendríticas en tejido linfoepitelial.<sup>7</sup>

El último estadio de la infección por VIH, cuando el estado inmune del cuerpo está severamente dañado a causa del virus, se llama síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>8</sup>

El cual puede causar un gran incremento en el riesgo de cánceres o de enfermedades que pongan en riesgo la vida.<sup>9</sup>



### **3.2. Epidemiología Internacional y Nacional**

ONUSIDA informó en su reporte a nivel mundial de cierre del año 2021 lo siguiente:

- 38.4 millones de personas viven con VIH en todo el mundo.
- 1.5 millones de personas contrajeron la infección por el VIH en 2021.
- 650 mil personas murieron por enfermedades relacionadas al VIH en 2021.
- 28.7 millones de personas tuvieron acceso a terapia antirretroviral en 2021. <sup>10</sup>

En diciembre de 2013 la Junta Coordinadora del Programa de ONUSIDA recurrió a ONUSIDA a fin de respaldar los esfuerzos nacionales y regionales para establecer objetivos nuevos en materia de tratamiento de VIH después del 2015, con la estrategia 90-90-90, como se muestra en la Figura 3, que al 2020:

1. Que el 90% de las personas que viven con VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.
2. Que el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretroviral continua.
3. Que el 90% de las personas en terapia antirretroviral consigan la supresión vírica.<sup>11</sup>

#### **México.**

Al cierre del 2021, ONUSIDA reportó en México:

- 360,000 adultos y niños viviendo con VIH en México.

- 18,000 nuevas infecciones de VIH en adultos y niños.
- 4,600 muertes por SIDA en adultos y niños.<sup>8</sup>

## 90-90-90: Tratamiento para todos

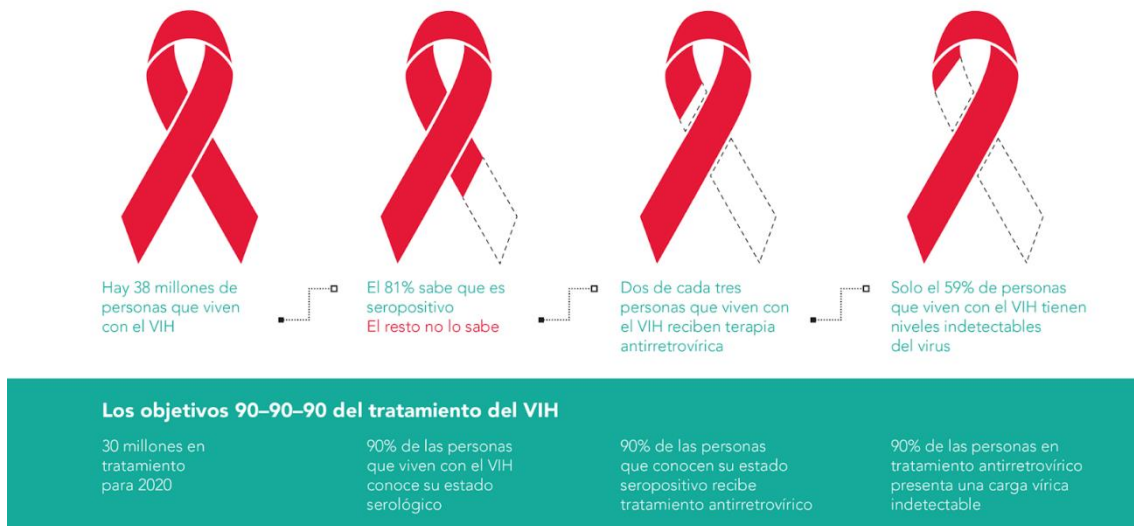


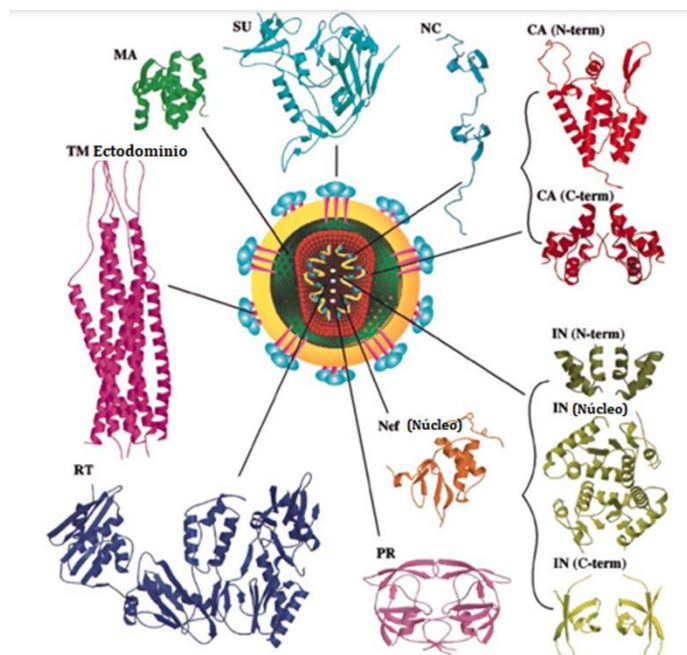
Figura 2. Estrategia 90-90-90 para el VIH.<sup>13</sup>

### 3.3. Biología Molecular de VIH.

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) están actualmente agrupados en dos tipos, VIH-tipo 1 (VIH-1) y VIH-tipo 2 (VIH-2).<sup>14</sup> Filogenéticamente, el VIH-2 y el VIS (virus de inmunodeficiencia en simios) tienen una similitud del 75% en su secuencia de nucleótidos, mientras que el VIH-1 y el VIH-2 tienen una similitud del 60%.<sup>17</sup> Se han encontrado tres genotipos del VIH-1: M (*main*, principal), O (*outlier*, atípico) y N (*new*, nuevo). Mundialmente predomina el grupo genómico M, el cual se ha dividido en once subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados CRF (formas recombinantes circulantes). Las CRF se forman por recombinación de fragmentos

genómicos de distintos subtipos. Actualmente se han descrito más de 30 CRF y su número se incrementa constantemente.<sup>17</sup>

El agente principal a nivel mundial causante de SIDA es el VIH-1, mientras que el VIH-2 quedó confinado a algunas regiones de África Central y Occidental.<sup>14</sup> El VIH es miembro genéticamente relacionado al género de los *Lentivirus* de la familia *Retroviridae*, las infecciones por lentivirus suelen mostrar un progreso crónico de la infección, con periodo largo de latencia a nivel clínico, replicación viral persistente y el involucramiento del sistema nerviosos central.<sup>14</sup> Otros ejemplos de lentivirus pueden infectar animales como simios VIS, equinos, gatos, ovejas o ganado.<sup>17</sup> Las características generales del virión maduro del VIH y los dibujos de las cintas de las proteínas virales estructuralmente caracterizadas se encuentran en la Figura 3.<sup>14</sup>



**Figura 3.** Esquema del virión del VIH maduro rodeado por representaciones de cintas estructuralmente caracterizadas de las proteínas virales y fragmentos de proteínas.<sup>15</sup>

El genoma de los retrovirus está compuesto por dos copias idénticas de ARN monocatenario y se caracteriza por la presencia de los genes

estructurales *gag*, *pol*, *env*. La estructura del VIH-1 es similar a la del VIH-2, similar a otros retrovirus. El VIH-1 y VIH-2 difieren en la organización de sus genomas, a pesar de que la estructura básica (la presencia de tres genes estructurales *gag*, *pol*, *env*.) es la misma para todos los retrovirus. De hecho, además de tener estos tres genes, el genoma del VIH-1 y el VIH-2 presentan una compleja combinación de otros genes reguladores y accesorios. Ambos virus pueden potencialmente causar SIDA, aunque las enfermedades del sistema nervioso central pueden ser más frecuentes en la infección por VIH-2. Además, el VIH-2 parece ser menos virulento que el VIH-1 y el progreso de la infección tarda más en desarrollar SIDA.<sup>14</sup>

**Tabla 1.** Genoma del VIH. <sup>17</sup>

Gen	Descripción	Proteínas	Descripción
<b>Gag.</b>	El gen <i>gag</i> es la región genómica que codifica la proteína de la cápside, su precursor es la proteína p55 miristilada, que se procesa a p17 (matriz), p24 (cápside), proteínas p7 (nucleocápside) y p6, por la proteasa viral. asociados con la membrana plasmática, donde tiene lugar el ensamblaje del virus.	<b>P17.</b>	Proteína que favorece el anclaje en la membrana y dirige al complejo de pre-integración hacia el núcleo.
		<b>24.</b>	Proteína de la cápside.
		<b>P7.</b>	Proteína responsable del reconocimiento y la incorporación del ARN al virión y además interviene en la transcripción inversa facilitándola.

		<b>P6.</b>	Proteína responsable de la incorporación de la proteína accesoria Vpr (producto de la traducción del gen vpr) al virión en formación y de la interacción con la membrana de la célula que hace posible la gemación
<b>Pol.</b>	El gen <i>pol</i> se encarga de codificar enzimas cruciales para la replicación viral que son la transcriptasa reversa que convierte el ARN viral a ADN, la integrasa que incorpora el ADN viral al ADN cromosomal del huésped (el provirus) y la proteasa, estas enzimas se producen como una poliproteína precursora Gag-Pol, que es procesada por la proteasa viral.	<b>P10</b>	Proteasa, actúa cortando las piezas de las proteínas Gag, Pol y de la Gag-. Esta proteína escinde al precursor Gag.
		<b>P15.</b>	ARNasa. Presente en la subunidad p66 de la transcriptasa reversa, cuya función es eliminar la plantilla de ARN viral del dúplex ARN/ADN
		<b>P31</b>	Integrasa que realiza la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. Esta realiza tres funciones: actividad exonucleasa, endonucleasa y ligasa.

		<b>P51.</b>	Transcriptasa inversa (TI) cuya función es la síntesis de ADN de doble cadena del provirus usando como patrón la cadena singular del ARN viral.
<b>Env</b>	La proteína <i>env</i> , se encarga de la formación de la bicapa lipídica y todas sus estructuras incluyendo a 72 espículas espaciadas formando las proteínas virales.	<b>P41.</b>	Es una proteína transmembranal dentro de las espículas de membrana y se relaciona con la p120 para la fusión a la célula a invadir.
		<b>P120</b>	Son la cabeza extrema de las espículas de membrana p 120 y se relacionan con la p41. Estas son las encargadas de la fijación a las células CD4.

Las partículas virales de VIH tienen un diámetro de 100 nm y están rodeadas por una membrana rica en lipoproteínas, cada membrana de cada partícula viral incluye complejos de glicoproteínas heterodímeras compuestos de trímeros de la superficie externa de gp120 y la transmembrana abarcando glucoproteínas agrupadas de gp41<sup>14</sup>. El enlace entre gp120 y gp41 es no covalente y, por lo tanto, el gp120 es escindido espontáneamente dentro del entorno local y detectado en el suero; asimismo, dentro del tejido linfático de los pacientes infectados.<sup>14</sup>

Durante el proceso de división de la célula infectada, el virus también puede incorporar a su membrana diferentes proteínas de la membrana de la célula del huésped como la HLA (antígeno humano leucocitario) clase I y II o proteínas de adhesión como ICAM-I que pueden facilitar la adhesión a otras células diana.<sup>14</sup>

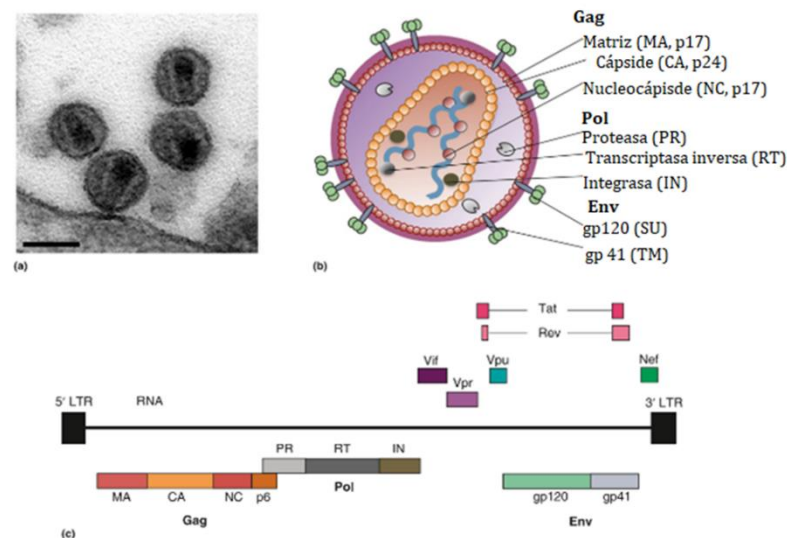
La proteína de la matriz extracelular (p 17) se ancla al interior de la envoltura viral lipoproteica, la membrana del virus, como proteína matriz incluyen la cápside compuesta por polímeros (p24), la cápside contiene dos copias de RNA VIH combinado con una nucleoproteína y enzimas de transcriptasa inversa, integrasas y proteasas.<sup>14</sup>

Los virus de VIH se caracterizan por otros genes reguladores y accesorios que juegan un papel clave en la modulación de la replicación viral.<sup>14</sup> Entre estos, el gen *tat* codifica la proteína TAT que se expresa muy tempranamente después de la infección y promueve la expresión de los genes del VIH.<sup>14</sup>

La proteína REV codificada por el gen *rev* asegura la exportación del núcleo al citoplasma del genoma del RNA mensajero correctamente procesado, la función de las demás proteínas accesorias del VIH es menos entendida, se cree que la proteína Vpr está involucrada en el arresto del resto del ciclo celular, esta proteína también permite al DNA transcrito inverso a ganar acceso al núcleo en células no divisorias como macrófagos, función que es realizada por Vpx en el VIH-2. <sup>14</sup>

Vpu es una proteína necesaria para la liberación correcta de la partícula del virus, mientras que el gen *vif* realiza la infectividad de la progenie de las partículas víricas y finalmente, la proteína Nef tiene múltiples funciones incluyendo la transducción de las señales celulares y la regulación hacia

abajo de los receptores de las CD4 en la superficie celular que permite el brote del virus en las últimas etapas de su ciclo de replicación.<sup>14</sup>



**Figura 4.** Estructura y organización genómica del VIH.

Imagen ME de transmisión de partículas de lentivirus (SIV) en la superficie de un linfocito, barra de escala 100 nm.<sup>15</sup>

Así como varios virus, el VIH es genéticamente simple, su genoma tiene nueve marcos de lectura abiertos que codifican 15 proteínas. Por lo tanto, prácticamente todos los aspectos biológicos celulares de la replicación del VIH requieren que el virus interactúe y explote las proteínas de la célula del huésped y sus procesos sintéticos.<sup>15</sup>

Un aspecto importante para la replicación eficiente del VIH es la activación celular. Esta activación representa un incremento en la eficiencia de la transcripción inversa, en la integración y en la expresión genética del virus, causado por la inducción de proteínas que están involucradas en la replicación del VIH.<sup>16</sup>



La persistencia de la replicación del VIH en individuos cuya infección ya es crónica y el efecto limitado de las terapias antirretrovirales actualmente disponibles siguen generando una continua línea de investigación de la replicación del VIH la cual es crítica para determinar nuevos objetivos para la invocación de terapias antirretrovirales.<sup>16</sup>

### **3.4. Principales vías de transmisión**

La evidencia epidemiológica muestra, que el VIH solo se transmite a través del intercambio de fluidos como sangre, semen, secreciones vaginales o anales, como resultado, algunos ejemplos de las vías de transmisión más comunes son: el sexo sin protección, la transmisión vertical y el uso de drogas inyectables donde la aguja haya entrado en contacto con sangre infectada.<sup>18</sup>

#### **Contacto sexual.**

La transmisión sexual continúa siendo la principal forma de contagio en el mundo, en lugares como África, el Caribe y Suramérica, la transmisión es principalmente en personas que mantienen relaciones heterosexuales, en tanto que en Europa y Norteamérica la transmisión sigue siendo en mayor en hombres homosexuales.<sup>19</sup>

En cuanto al tipo de encuentro sexual, el sexo anal receptivo es considerado el que presenta el mayor riesgo de transmisión, esta mayor prevalencia es consecuencia de la mayor fragilidad de la mucosa anal, lo que genera inoculación directa del virus al torrente sanguíneo secundario al trauma de la mucosa anal que es generado durante la relación sexual, el riesgo de transmisión mujer a hombre a través del sexo vaginal, tiene una mucho menos incidencia y finalmente, el sexo oral se considera con bajo riesgo de transmisión.<sup>20</sup>

### Transmisión perinatal.

El principal factor de riesgo para la TV (transmisión vertical) del VIH es la carga viral plasmática (CVP) en la madre > 1.000 copias/ml (OR=12,1). Otros factores que aumentan el riesgo son la ausencia de TAR, el parto pretérmino, los CD4 < 200 células/ $\mu$ L, la no realización de cesárea electiva y la ausencia de tratamiento con ZDV en el parto y en el recién nacido;<sup>21</sup> Pero, además, existen otros factores que aumentan el riesgo de transmisión como lo son la barrera materno-fetal que puede aumentar la transmisión vertical, por lo que la corioamnionitis por ejemplo aumenta dos veces el riesgo de transmisión; el parto pretérmino, la ruptura prematura de membranas, el bajo peso al nacer y el conteo de linfocitos T CD4 maternos bajos antenatales también se asocian a mayor riesgo de transmisión perinatal.<sup>19</sup>

La mejoría en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH ha motivado un interés creciente de éstos por la posibilidad de tener hijos. Si bien ningún método actual garantiza un riesgo nulo de transmisión, éste disminuye de forma importante cuando el miembro de la pareja infectado recibe TAR y presenta CVP (carga viral plasmática) indetectable (definida como < 50 copias/ml). Sin embargo, es importante insistir en que «ninguna técnica o tratamiento garantiza la ausencia de transmisión», ya que, aunque la CVP sea indetectable, ello no indica necesariamente que ocurra lo mismo en el tracto genital.<sup>21</sup>

### Uso compartido de jeringas por usuarios de drogas intravenosas.

El uso de drogas intravenosas ha sido un factor de riesgo muy importante desde el inicio de la epidemia del SIDA, pero en los últimos años ha cobrado más importancia. Alrededor de 20 países han tenido reportes de prevalencias de VIH mayores del 20% en usuarios de drogas intravenosas (UDI), entre estos países se encuentra Rusia, Ucrania, Italia, Países Bajos,

Portugal, España, India, China, Argentina, Brasil, Uruguay, Puerto Rico, Estados Unidos y Canadá.<sup>19</sup>

El mejor impacto de la prevención del VIH surge de ofrecer un paquete de opciones de intervención seleccionadas minuciosamente, adaptadas a la población y al entorno afectado por la epidemia.<sup>22</sup>

### **3.4 Ciclo de Replicación.**

Los virus en animales pueden reproducirse a través de la producción y liberación de partículas libres para poder infectar nuevas células del huésped y posteriormente, transmitirse a más individuos; sin embargo, la difusión a través de partículas libres, los expone a diferentes retos de supervivencia en el ambiente extracelular.<sup>23</sup>

Para aminorar los riesgos que ello supone, algunos virus han evolucionado para proteger la progenie de estas partículas, como, por medio del contacto de partícula a célula, esta estrategia es usada por el VIH-1, lo que le proporciona importantes ventajas para su supervivencia, lo cual, a su vez, promueve la patogénesis viral.<sup>23</sup>

Dado que el VIH no tiene ninguna capacidad de autorreplicación, de ADN o de organelos auxiliares, debe invadir una célula del huésped, en este caso, de células con receptores CD4 y con correceptores CCR5 Y CXCR4.<sup>17</sup>

El ciclo de replicación del VIH (Figura 6) puede resumirse en 6 etapas: 1) Ensamblaje y entrada, 2) Decapsidación, 3) Transcripción inversa, 4) Integración del provirus, 5) Síntesis de la proteína viral y 6) Gemación.<sup>14</sup>

1. Ensamblaje y entrada: El VIH entra a la célula del huésped por medio de la fusión de la membrana vírica con la membrana de la célula diana, lo cual depende de la unión de gp120 subunidad de Env, al

receptor celular CD4 al igual que a un receptor, que casi siempre es CCR5, y en estadios más avanzados de la infección a CXCR4, la unión al correceptor desencadena un cambio conformacional mayor en gp41, lo que deriva en la fusión de ambas membranas.<sup>15</sup>

2. Una vez realizado el proceso de fusión entre las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápside viral y la desencapsidación del genoma viral.<sup>24</sup>
3. El rol de la transcripción inversa en ciclo de replicación del VIH es tan relevante, al grado de que, la diana terapéutica de la mitad de los 30 fármacos aprobados por la FDA, es este proceso.<sup>26</sup> Los retrovirus como el VIH se replican a través de un intermediario de ácido desoxirribonucleico (ADN) que le permite integrarse al genoma de las células del huésped para la producción de partículas virales, este proceso, conocido como transcripción inversa, es realizado por una enzima viral especializada llamada transcriptasa inversa.<sup>28</sup> La enzima transcriptasa inversa pasa por un proceso de maduración, inicialmente existe como un homodímero que posteriormente resulta en un heterodímero con un único H dominio de ARNasa, la maduración inicia con la transición de la transcriptasa inversa monomérica en forma compacta (similar a p51) a una conformación extendida (similar a p66), después la dimerización produce un homodímero (p66/p66') en el que solo p66' (pero no p66) se desplegará y quedará expuesto, permitiendo la escisión por proteasa, terminando la maduración de la TI.<sup>26</sup>

La transcripción completa del genoma viral requiere de la participación de la proteína viral Tat, que actúa aumentando del orden de  $10^2$ - $10^3$  veces la tasa de transcripción del genoma del VIH y permite la síntesis de la totalidad del ARN viral, Tat actúa esencialmente como un enhancer ARN que permite la elongación completa del ARN viral, en ausencia de Tat no hay elongación completa del ARN viral. Tat puede actuar también como un

transactivador directo de la transcripción en cooperación con otros factores celulares, en especial NF-kB y Sp1.<sup>27</sup>

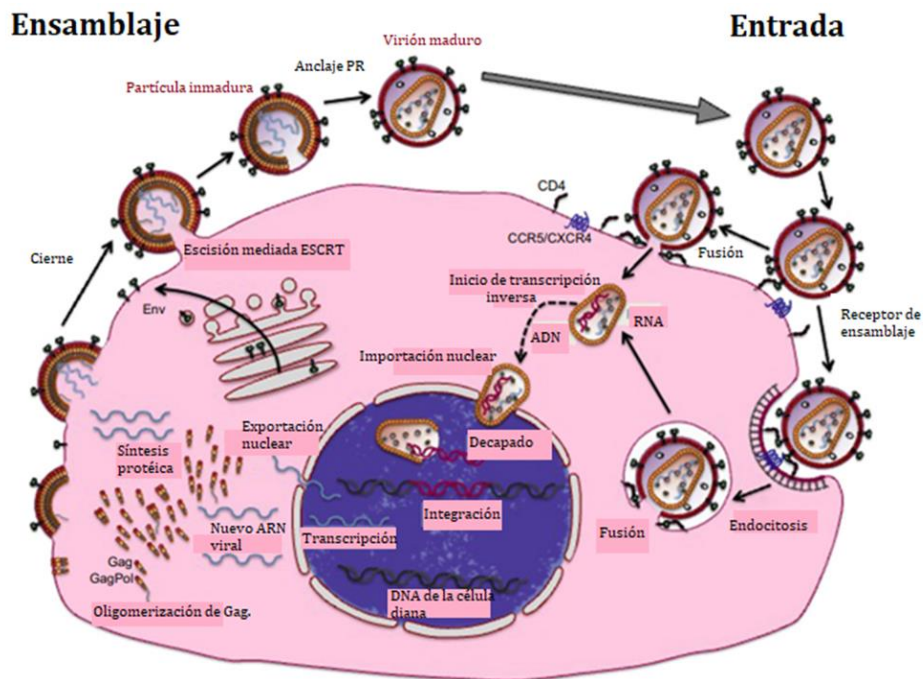
-Procesamiento del ARN mensajero. El ARNm del VIH se sintetiza en forma de un único transcrito que debe ser transportado al citosol y procesado en transcritos de distintos tamaños. Tanto el procesamiento y el transporte del ARNm son realizados fundamentalmente por la proteína reguladora viral, Rev, que 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 ARNm con la maquinaria de síntesis proteínica y acelera la síntesis de las proteínas virales por polisomas.<sup>27</sup>

El gen pol codifica proteínas altamente conservadoras que realizan funciones enzimáticas, funciones requeridas para la síntesis de ADN del VIH.1, integración y procesamiento de precursores de poliproteínas.<sup>16</sup> La transcripción inversa es un paso esencial en la infección por VIH y un proceso biológico de gran interés.<sup>25</sup>

4. Los retrovirus son cadenas de ARN diploides positivas envueltas que requieren de la integración de la copia de ADN viral a los cromosomas de la célula del huésped para establecer la infección, una de las características de la replicación viral, es el establecimiento del estado proviral, la integrasa es la enzima viral es responsable de los pasos que desencadenan este proceso.<sup>29</sup>
5. Después de que la transcriptasa inversa transcribe el genoma del ARN viral en una copia de ADN de doble cadena, el transporte de estos complejos de transcripción inversa (CTI) a la envoltura del núcleo, se lleva a cabo mediante la red de microtúbulos de la célula huésped. En el núcleo, la enzima de la integrasa viral (IV) dirige la integración del ADN viral a los sitios activos de transcripción en la cromatina de la célula diana, es importante recalcar que el ingreso al interior del núcleo y la integración recae en la interacción con proteínas de la célula huésped como las nucleoporinas 153 y 358

(Nup 153 y Nup 358), el factor 6 de especificidad de escisión y de poliadenilación (CPSF6) Y el factor de crecimiento derivado del epitelio cristalino/p75 (LEDGF/p75).<sup>30</sup> El ADN proviral integrado, posteriormente se transcribe en ARNm viral y ARN genómico de longitud completa y las proteínas Gag y GagPol se traducen en una porción de ~ 20: 1.<sup>12</sup> Las proteínas Gag y Pol se dirigen al interior de la membrana plasmática donde se ensamblan en una red hexamérica inmadura, induciendo una curvatura en la membrana plasmática, durante su paso a través del Aparato de Golgi, el precursor de la glicoproteína Env (gp160) es escindida por la furina de la célula huésped o por proteasas similares para generar en la superficie la glicoproteína subunidad gp120 y la glicoproteína transmembrana gp41, los dímero de ARN genómico viral se empaquetan mediante el ensamblaje de la red Gag y de los complejos heterotriméricos gp120/gp41, Env se incorpora en la membrana en los sitios de ensamblaje.<sup>30</sup>

6. A pesar de que la proteína viral Gag puede fungir como cofactor de empaquetamiento y de ensamblaje del virus, el virus puede usurpar la vía ESCRT de la célula huésped (complejos de clasificación endosomal requeridos para el transporte) para terminar la polimerización de Gag y hacer posible el brote.<sup>31</sup> Los factores ESCRT también desencadenan las reacciones de fisión de membrana topológicamente equivalentes, que liberan vesículas a los cuerpos multivesiculares endosomales y que separan las células hijas durante la etapa de abscisión de la citoquinesis, esta capacidad de la vía ESCRT para facilitar la fisión de la membrana por medios de los cuellos de los túbulos de las membranas vesiculares infiltradas con citoplasma explica por qué el VIH-1 y otros virus con envoltura han evolucionado para utilizar este tipo de vía para brotar de las células huésped.<sup>31</sup>



**Figura 5.** Caricatura que ilustra el ciclo de replicación del VIH-1. El genoma ARN se transcribe de manera inversa en ADN dentro de la cápsida intacta.<sup>15</sup>

### 3.5. SIDA.

El VIH es el agente causal del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) que es un estado de severa inmunodeficiencia definido por una infección por VIH donde hay un conteo de células T CD4+ <200 células/ $\mu$ l, lo cual da entrada a enfermedades oportunistas específicas del SIDA.<sup>32</sup>

**Tabla 2.** Fases de la infección por VIH.<sup>33</sup>

Fase	Descripción
Fase aguda	La fase aguda se refiere a las semanas iniciales inmediatamente después de la infección por VIH, durante este tiempo, el virus rápidamente se multiplica y esparce atacando a las células CD4 a un ritmo significativo. Los niveles en sangre de VIH son muy altos, lo que incrementa enormemente el riesgo de transmisión. Hay una caída inicial en el número de

	<p>células CD4 asociado al gran número de partículas virales circulando en sangre. Los anticuerpos para VIH son producidos durante estas primeras semanas después de la transmisión (seroconversión) lo que crea síntomas parecidos a los de un resfriado.</p>
Fase crónica latente	<p>Después de la infección inicial, el cuerpo desarrolla anticuerpos en contra del VIH, esto puede retrasar la replicación viral, el virus continúa replicándose, pero a un ritmo más lento. Los pacientes usualmente son asintomáticos durante esta fase, pero pueden experimentar síntomas leves debido a la disminución de células CD4 en sus organismos. Los pacientes en tratamiento adecuado para el VIH pueden mantenerse en esta fase porque el virus se suprime con esta medicación, por lo que, debido a este tratamiento el daño a las células CD4 se reduce significativamente y su número puede recuperarse.</p>
Infección avanzada por VIH (antes llamada SIDA)	<p>Sin tratamiento, la infección crónica usualmente progresa a un estadio avanzado en un lapso de entre 8 a 10 años, lo cual puede variar debido a factores virales y del huésped. En el estadio más avanzado de la infección, el sistema inmune se encuentra severamente dañado e incapaz de enfrentar infecciones oportunistas, que una persona inmunocompetente, sería perfectamente capaz de combatir, las personas con un conteo de células CD4 <math>&lt;200</math> células/mm<sup>3</sup> o que desarrollen algunas de estas infecciones oportunistas, son diagnosticados con infección avanzada de VIH.</p>



A pesar de que hoy en día los tratamientos antirretrovirales pueden bloquear de manera efectiva la replicación viral, todavía es imposible curar el VIH. De hecho, el virus es capaz de resistir mediante reservorios virales (células huésped competentes de larga vida que albergan VIH para su replicación) y volver a aumentar la carga viral rápidamente después de la interrupción del TAR.<sup>3</sup> Esa es la consecuencia de la latencia del VIH, es decir, la integración del virus competente intacto (provirus) en el genoma de las células huésped en ausencia de producción del virus.<sup>34</sup>

### **3.6. Manifestaciones bucales de SIDA.**

Las manifestaciones orales del VIH ocurren en aproximadamente del 30% al 80% de todos los pacientes afectados y los factores que predisponen a la manifestación de estas lesiones incluyen el conteo de células CD4 (<200 por mm), la carga viral, xerostomía, mala higiene oral y tabaquismo.<sup>36</sup> Estas manifestaciones presentan una marcada variabilidad dependiendo de la zona geográfica estudiada, la población muestreada y la heterogeneidad clínica.<sup>36</sup>

Las manifestaciones en cavidad oral asociadas a VIH son hallazgos primarios de la infección, el diagnóstico adecuado de estas lesiones no sólo es importante para determinar morbilidad; sino, para poder determinar el estatus inmunológico del paciente. Algunas de las más comunes son:<sup>35</sup>

1.- Candidiasis Oral. Es la lesión más común en pacientes seropositivos, con un rango amplio de prevalencia que puede ir del 17% al 75%.<sup>35</sup> El agente causal más común suele ser la *Cándida Albicans*, las manifestaciones orales clínicas relacionadas a *Candida* son variables y han sido principalmente identificadas en tres entidades clínicas: pseudomembranosa, candidiasis eritematosa y queilitis angular.<sup>35</sup>

a) *Candidiasis Pseudomembranosa.* Se le considera la forma “clásica” de candidiasis, a pesar de que no es la variante más frecuente.<sup>38</sup> Las lesiones de la candidiasis pseudomembranosa se componen de placas “cremosas” blancas que son suaves y gelatinosas como parches que pueden desprenderse<sup>35</sup> (que recuerdan a leche coagulada)<sup>38</sup>, revelando una zona

eritematosa la cual suele encontrarse ulcerada, erosionada y que resulta comúnmente dolorosa (Figura 6). Estas lesiones pueden manifestarse en cualquier ubicación anatómica de la mucosa oral, sin embargo, los sitios más comúnmente asociados a esta condición son los plegamientos mucosos, cavidad orofaríngea y los bordes laterales de la superficie dorsal de la lengua<sup>35</sup>, no suele haber alteración de las formas adyacentes a la lesión.<sup>38</sup>



**Figura 6.** Presencia de placas blancas desprendibles sobre un fondo ligeramente eritematoso característico de candidiasis pseudomembranosa.<sup>59</sup>

*b) Candidiasis Eritematosa.* Puede comprender hasta el 60% de los casos de candidiasis oral<sup>39</sup>, estas lesiones usualmente son rojas y planas, se presentan en el paladar o el dorso de la lengua o también pueden encontrarse placas que muestran pérdida de papilas (Figura 7). Comúnmente estas lesiones son sintomáticas acompañadas de una sensación de quemazón bucal <sup>35</sup>, acompañada de un sabor metálico o agrio. Los diagnósticos diferenciales pueden ser, lengua geográfica o eritroplasia.<sup>39</sup>



**Figura 7.** Múltiples lesiones eritematosas en el paladar.<sup>64</sup>

c) *Queilitis angular*. Se manifiesta por medio de fisuras o ulceraciones lineales de las comisuras, frecuentemente se asocia a pequeños parches blancos unilaterales o bilaterales, así como a la presencia de edema intraoral (Figura 8).<sup>35</sup> Estas condiciones pueden derivar en una contaminación salival en la piel, detonando la enfermedad.<sup>35</sup> La queilitis angular puede aparecer acompañada o no de candidiasis oral, usualmente requiere una mayor dosis de antifúngicos para su tratamiento.<sup>37</sup>



**Figura 8.** La queilitis angular (rágades comisurales) suele ser simétrica.<sup>59</sup>

2.- Enfermedad Periodontal. La enfermedad periodontal, es una enfermedad crónica inflamatoria que tiene una gran prevalencia entre las personas que viven con VIH, que se ocasiona por una simbiosis microbiana y el estrés oxidativo.<sup>40</sup>

Antes de la llegada de los tratamientos antirretrovirales combinados, lesiones atípicas que involucraban los tejidos periodontales se observaban, incluyendo eritema gingival (Figura), y un rango de enfermedades periodontales necrotizantes. Se tiene la hipótesis de que la gingivitis ulceronecrosante, la periodontitis ulceronecrosante, y la estomatitis necrosante, representan diferentes estadios de la misma enfermedad y pueden ser un reflejo del progreso sistémico de la infección por VIH hacia un colapso severo del sistema inmune y de una dirección segura hacia la aparición del SIDA.<sup>41</sup>



**Figura 9.** Paciente con periodontitis necrosante asociada a VIH después de 3 meses de tratamiento multidisciplinario.<sup>60</sup>

3.- Xerostomía. La xerostomía se describe como la sensación subjetiva que experimenta el paciente en la cavidad oral de poca salivación. Su frecuencia es de un 39% en pacientes con un conteo de células CD4 + de <200 células/ $\mu$ L y del 27% en pacientes con un conteo de células CD4 + de >200 células/ $\mu$ L.<sup>35</sup>

4.- Sarcoma de Kaposi. Es la neoplasia más frecuente asociada a VIH, puede presentarse hasta en el 6% de los pacientes; sin embargo, ha habido una disminución notable debido al uso del tratamiento antirretroviral, esta neoplasia endotelial angioproliferativa es causada por el virus humano del herpes 8 que es transmitido mediante las relaciones sexuales anales o a través de la sangre y saliva, en su fase temprana, las lesiones suelen ser planas, rojas y asintomáticas. Sin embargo, junto con su evolución usualmente se tornan de un color oscuro con lesiones circundantes.<sup>35</sup>

En sus estadios más avanzados la lesión puede aparecer como múltiples nódulos, de consistencia firme, de color morado que pueden alterar las funciones orales normales. La ulceración y la destrucción local puede derivar en la extracción de algunos dientes. Los sitios anatómicos de predilección suelen ser mucosa, paladar duro y blando (Figura 13), las principales glándulas salivales y el hueso mandibular.<sup>35</sup>

Dentro de los objetivos de las aproximaciones terapéuticas del Sarcoma de Kaposi, están los cuidados paliativos de los síntomas, el control o la mejoría de la lesión, mejora estética, reducción del edema asociado y la reducción y manejo del estrés psicológico.<sup>42</sup>

Hay una variabilidad de opciones de tratamiento para el Sarcoma de Kaposi en cavidad oral asociado a VIH: terapia local (escisión quirúrgica, quimioterapia intralesional, agentes escleróticos intralesionales, y terapia fotodinámica) y terapia sistémica (TAR y quimioterapia), los tratamientos locales son los predilectos para todas las formas epidemiológicas de Sarcoma de Kaposi a excepción de aquel asociado a SIDA, ya que el tratamiento local tiene menores efectos secundarios y complicaciones a comparación de la terapéutica sistémica y en la mayoría de los casos, pueden ser abordajes terapéuticos ambulatorios.<sup>42</sup>

En la mayoría de los casos de pacientes con VIH con Sarcoma de Kaposi oral, el tratamiento se complejiza más debido a que hay una mayor

dificultad en el control del crecimiento de la lesión a comparación de los abordajes brindados para las otras variantes epidemiológicas del Sarcoma de Kaposi.<sup>42</sup>



**Figura 10.** Sarcoma de Kaposi en tejido gingival y paladar blando y duro.<sup>35</sup>

5.- Úlceras aftosas recurrentes. La presencia de estas lesiones está asociada al conteo de linfocitos T CD4 + <200 células/ $\mu$ L, su causa aún no ha sido definida; sin embargo, algunas teorías relacionan estas lesiones a un complejo proceso de vasculitis inmunitaria e incluso lo asocian al uso de la terapia antirretroviral (Zalcitabina y abacavir).<sup>35</sup>

Estas lesiones pueden presentarse en mucosa no queratinizada como úlceras dolorosas bien definidas con un halo inflamatorio distintivo. Esta enfermedad tiene una clasificación que comprende úlceras aftosas mayores (mayores en su prolongación a 2 cm, cuya desaparición lleva más tiempo y que sanan dejando cicatrices) (Figura 14), las úlceras aftosas menores (de menos de 1cm, de una duración de 7 a 10 días, y que desaparecen sin dejar cicatrices)<sup>43</sup> (Figura 15).



**Figura 11.** Úlceras aftosas mayores en los bordes laterales de la lengua y lengua saburral.<sup>35</sup>



**Figura 12.** Úlceras aftosas menores en fondo de saco de la mucosa vestibular.<sup>35</sup>

6.- Leucoplasia vellosa oral. Su aparición es común durante la cuarta década de vida (52.1%) especialmente entre la población masculina (alrededor del 79.8%), esta lesión es causada por la infección del virus de Epstein Barr (VEB) igualmente se asocia a agentes fúngicos microbianos, usualmente especies de *Candida*.<sup>35</sup>

La leucoplasia vellosa oral, no debe ser considerada patognomónica de la infección por VIH y debería ser considerada como diagnóstico diferencial de lesiones queratósicas, que afecten los bordes laterales de la lengua en pacientes geriátricos inmunocomprometidos, la etiología en este grupo de pacientes no es del todo clara.<sup>44</sup> Generalmente aparece como una lesión

blanquecina bien delimitada de apariencia variable, transita de una lesión plana a una con crecientes procesos papilares, similar al cabello.<sup>35</sup> (Figura 16).

A comparación de la candidiasis, esta no se desprende de las superficies de la mucosa oral, comúnmente aparece en los bordes laterales de la lengua (bi o unilateral); sin embargo, puede extenderse al dorso o piso de la lengua, en algunas ocasiones puede aparecer en la mucosa orofaríngea. Se ha relacionado a un bajo conteo de las células T CD4 +, al tabaquismo y al uso de esteroides sistémicos o tópicos.<sup>35</sup>

De carácter asintomático y sin riesgo de transformación maligna, no suele requerir tratamiento. La terapia antivírica sistémica suele ser necesaria en casos sintomáticos o donde haya preocupaciones estéticas, con estos abordajes terapéuticos la resolución de la lesión es rápida; sin embargo, puede haber reincidencia al dejar el tratamiento.<sup>44</sup>



**Figura 13.** Lesión blanca, espesa y vellosa en el borde lateral izquierdo de la lengua.<sup>61</sup>

7.-Hiperpigmentación de melanina oral. Aparece hasta en el 37% de los pacientes que tienen un conteo de linfocitos T CD4 + <100 células/ $\mu$ L,<sup>35</sup> esta hiperpigmentación es común en pacientes VIH positivos y probablemente se relaciona a la desregulación de citoquinas y a la deficiencia adrenocortical provocada por el virus y que no es algo raro en



pacientes en fase de SIDA, la hiperpigmentación oral se manifiesta mediante pápulas negras o marrones ocasionadas por el aumento en la producción de melanina (Figura 17), no sólo en la capa de células basales del epitelio, sino también en los melanóforos de la capa de la lámina propia superior.<sup>45</sup>



**Figura 14.** Hiperpigmentación de melanina oral asociada a VIH con múltiples máculas moteadas en paladar de una mujer seropositiva de 42 años de edad en tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART)<sup>62</sup>

**8.- Virus del herpes oral.** Las lesiones asociadas al virus del herpes humano simple tipo 1 (VHS-1) suelen ser comunes y fueron de las primeras lesiones descritas en casos de SIDA.<sup>46</sup> Pueden afectar hasta el 20% de los pacientes VIH positivos, los brotes intraorales suelen ser frecuentes ya que son provocados por la infección inicial de VHS-1 que se manifiesta por medio de múltiples y frágiles pápulas y vesículas agrupadas con un diámetro menor a 3 mm. Estas lesiones se fragmentan a sí mismas para generar pequeñas y dolorosas úlceras <sup>35</sup> (Figura 18). La mayoría de estas lesiones se generan en membranas mucosas de los labios, paladar duro y encías. Estas lesiones están bien delimitadas, desapareciendo entre los 7 y los 30 días, aunque pueden dejar cicatrices, se vinculan a un conteo de linfocitos T CD4 + <100 células/ $\mu$ L.<sup>35</sup> Se sabe que en pacientes con VIH hay un mayor grado de recurrencia en esta lesión en sus manifestaciones orales y anales debido a la incapacidad del sistema inmune del huésped

para controlar la replicación del virus del herpes durante la infección por VIH.<sup>46</sup>



**Figura 15.** Manifestaciones del Virus del herpes simple en la cara inferior de la lengua.<sup>63</sup>

9.- Verrugas orales. La prevalencia de verrugas en la piel y mucosa oral causada por múltiples subespecies del virus del papiloma humano (VPH) es de alrededor del 4.6%, este valor ha ido en incremento desde el periodo en el que comenzó a utilizarse la terapia antirretroviral, ya que una de las consecuencias de la combinación de antirretrovirales para establecer el esquema de medicamentos, ha derivado en que este sea un factor de riesgo para el desarrollo de la infección oral por VPH.<sup>35</sup> Estas lesiones suelen manifestarse por medio de pápulas o nódulos sólidos elevados con forma de coliflor, con apariencia de pico blanco, plano o con una especie de tallo<sup>26</sup> (Figura 19), puede manifestarse en cualquier superficie de la mucosa oral, incluyendo mucosa bucal, lengua, paladar duro y encía; sin embargo, el mayor número suelen encontrarse en labio. Prácticamente todos los tipos de verrugas orales se han descrito en casos de pacientes VIH positivos.<sup>47</sup>



**Figura 16.** Verruga en labio inferior causada por VPH con otras pápulas aglomeradas debido al contagio de moluscos junto con otras lesiones de dermatitis seborreica.<sup>35</sup>

### **3.7. Linfomas No Hodgkin asociado a VIH en cavidad oral.**

Los linfomas son neoplasias malignas provenientes de la proliferación de linfocitos en diferentes estadios de mutación, los factores que pueden contribuir a estas mutaciones suelen estar relacionados con agentes infecciosos (virus del Epstein-Barr, VIH, infección por *Helicobacter pylori*, hepatitis C, etc.) al igual que a factores relacionados con la susceptibilidad del paciente; sin embargo, la incidencia de linfomas ha ido en incremento, incluso en la población libre de las enfermedades mencionadas anteriormente, los linfomas representan el tercer grupo más común de lesiones malignas en la cavidad oral y en la región maxilofacial después del carcinoma oral de células escamosas y las neoplasias de glándulas salivales.<sup>48</sup>

La clasificación actual de Linfomas es la establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cual fue desarrollada por la Sociedad de Hematopatología y por la Asociación Europea de Hematopatología, esta clasificación se basó en una combinación de aspectos clínicos, características histomorfológicas, fenotipos inmunológicos y propiedades genéticas.<sup>48</sup>

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) y los Linfomas Hodgkin (LH) son linfomas definitorios del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y linfomas no definitorios del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, respectivamente, el Linfoma No Hodgkin, es el tipo de linfoma más común es pacientes que son positivos al virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>51</sup>

Los linfomas de la cavidad oral y de la región maxilofacial pueden comprometer regiones anatómicas como la lengua, encía, paladar duro, el maxilar, el anillo de Waldeyer.<sup>49</sup>

La patogénesis de los linfomas asociados al VIH es multifactorial e incluye aspectos únicos del VIH más allá de la patogénesis habitual de un linfoma. El proceso de inmunosupresión, la desregulación inmunitaria, el propio VIH y las coinfecciones con virus oncogénicos, virus del herpes humano primario 8 (HVH 8) y el virus del Epstein Barr, varían por y dentro del subtipo de linfoma, de acuerdo con lo referente a la inmunosupresión, los estudios de corte muestran cómo la viremia del VIH y la caída en el número de células CD4 + incrementan el riesgo de desarrollo de un linfoma.<sup>50</sup>

La desregulación del VIH relacionada a células de tipo B anticipan el diagnóstico de Linfoma por años, por lo cual, podemos asumir que la presencia del virus conduce directamente a la linfógenesis.<sup>50</sup>

El curso clínico de pacientes en fase de SIDA que presentan Linfoma No Hodgkin suele ser mucho más agresivo que en pacientes que no padecen VIH, en general, el Linfoma No Hodgkin asociado a SIDA, se caracteriza por un alto grado de probabilidad de aparición en estas condiciones (40-60%), enfermedad extranodal (80%), diagnóstico en un estadio avanzado de la enfermedad (60-70%), normalmente con presencia de síntomas B, que son síntomas sistémicos relacionados al Linfoma No Hodgkin (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) y un mal pronóstico de supervivencia a comparación de los pacientes sin VIH, los subtipos más

comunes de Linfoma No Hodgkin asociados a VIH son: Linfoma difuso de células tipo B grandes (LBDCG), Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), Linfoma de efusión primaria (LEP), Linfoma Plasmablástico.<sup>52</sup>

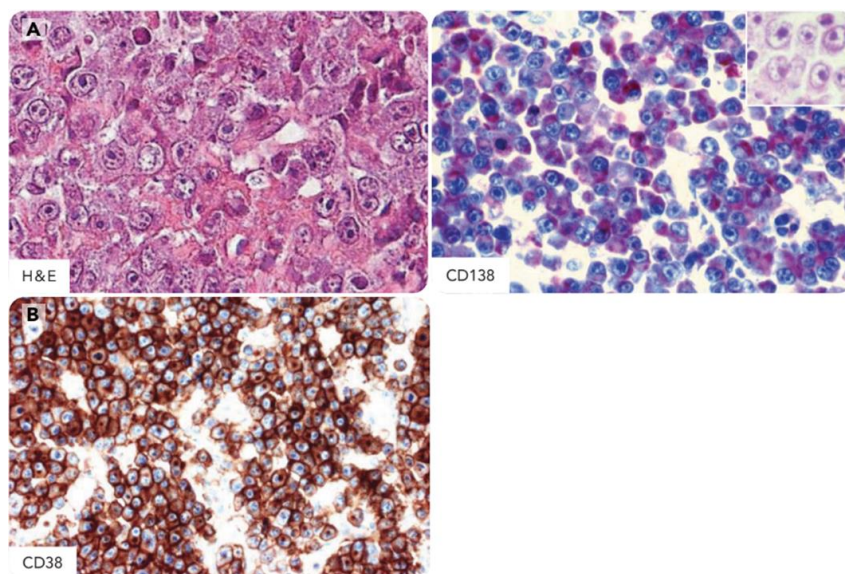
### **1. Linfoma difuso de células grandes con inmunofenotipo B.**

El LBDCG es una neoplasia agresiva de células B linfocitarias medianas o grandes que comprenden aproximadamente del 30 al 35% de los LNH en adultos a nivel mundial, pero su etiología permanece desconocida<sup>43</sup>, es el subtipo de Linfoma más común asociado a pacientes en fase de SIDA, que puede comprender entre un 45% y un 50% de los Linfomas vistos en este grupo de pacientes.<sup>52</sup>

El LBDCG puede aparecer tanto en pacientes seropositivos como en aquellos que no lo son, sin embargo, se presentan algunas diferencias dependiendo de si la infección por VIH existe o no, que se basan en la morfología de las células y la expresión de los genes proliferantes, puede aparecer en cualquier etapa de la vida, suele causar un rápido aumento en la región ganglionar que deriva en una masa grande de tejido en esa zona, la cual tiene predilección por las regiones del cuello y del abdomen, suele venir acompañado con frecuencia de síntomas B.<sup>51</sup>

En la infección por VIH este tipo de linfoma presenta una subclasificación con dos subtipos, los cuales son el centroblástico (con células de tipo B del centro germinal) y el inmunoblástico (con células tipo B activadas). El tipo inmunoblástico ocurre más frecuentemente en la fase de SIDA y se asocia estrechamente con la infección por el virus Epstein-Barr.<sup>51</sup>

En la actualidad, factores definitivos de diagnóstico que pueden determinar la sobrevivencia de los pacientes, siguen siendo muy poco conocidos y necesitan, una mayor documentación para su entendimiento.<sup>52</sup>



**Figura 17.** LBDCG en un individuo con infección por VIH. LBDCG sistémico con características inmunoblásticas-plasmacitoides. (A) Tinción con hematoxilina y eosina muestra que la mayoría de las células tumorales tienen grandes citoplasmas, un núcleo ovalado o redondo y un nucleolo grande. Las células tumorales expresan tinción citoplasmática para CD138 (rojo).

Esta tinción muestra que la morfología de las células es inmunoblástica. (B) Las células tumorales expresan tinción citoplasmática y membranosa para CD38 (café).

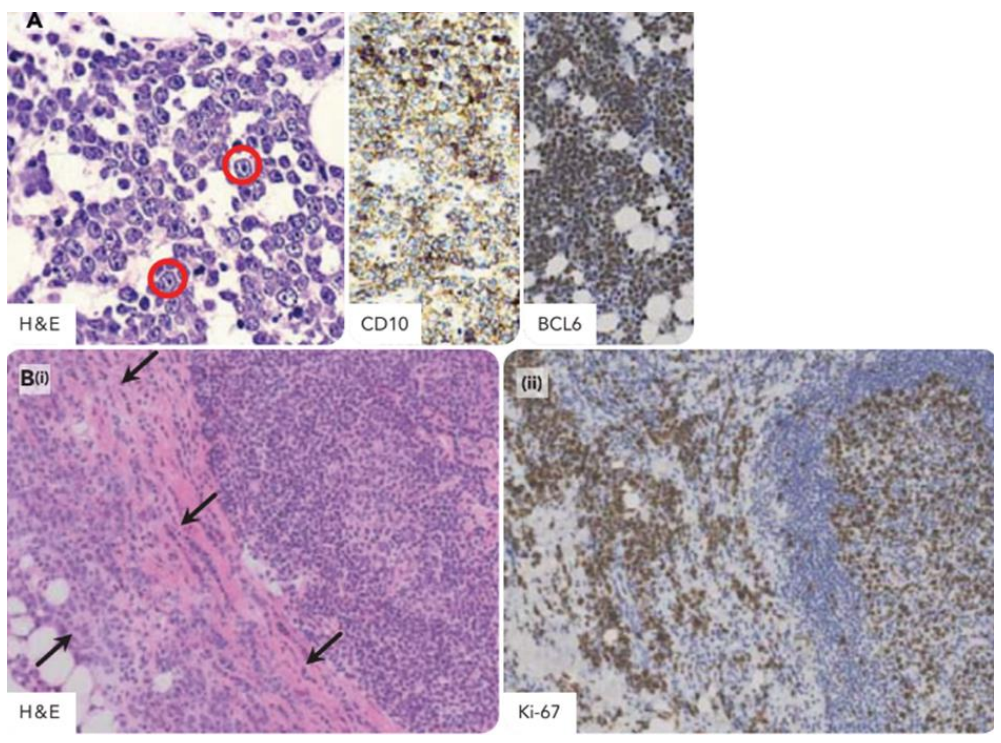
Inmunohistoquímica de CD138 y CD38, contra tinción de hematoxilina.<sup>55</sup>

## 2. Linfoma de Burkitt.

El linfoma de Burkitt es un LNH raro y agresivo con tres clasificaciones: endémico, esporádico y relacionado a la inmunodeficiencia, los regímenes de quimioterapia de alta intensidad han demostrado favorecer el pronóstico de supervivencia de las personas que lo padecen. Los pacientes que padecen VIH tienen de un 10% a un 20% de probabilidades de presentar este linfoma a lo largo de la vida independientemente de si están o no en TAR, a comparación de otros LNH, por esta causa, la prevalencia del LB no ha disminuido entre pacientes con VIH, a pesar de que la prevalencia suele ser mayor en la cuarta década de la vida, el LB puede presentarse tanto en niños como en adultos.<sup>56</sup>

El LB comprende del 10 hasta el 35% de los Linfomas relacionados a SIDA y se asocia con una gran incidencia de aparición en cavidad oral. El LB en cavidad oral se caracteriza por una gran masa intraoral ulcerada que invade la encía, uno o más dientes, así como la mandíbula y el maxilar. Estos bultos tumorales crecen particularmente rápido y las examinaciones físicas frecuentemente revelan el involucramiento de un nódulo linfático submandibular.<sup>51</sup>

En hojas monótonas suelen observarse células de tamaño pequeño a intermedio con abundante citoplasma basofílico y con núcleos entre redondos y ovals que pueden contener de dos a cinco nucleolos, figuras mitóticas son prominentes, macrófagos enmarañados observadas entre las células del linfoma le otorgan esa característica forma estrellada, en inmunohistoquímica, las células del LB expresan antígenos de células B, como antígeno B linfocitario CD20, proteína caja emparejada pax-5, CD10 y BCL-6, pero no expresa el regulador de apoptosis Bcl-2. Más del 95% de las células del LB son positivas a marcador de proteína Ki-67 que refleja un alto índice de proliferación del tumor.<sup>56</sup>

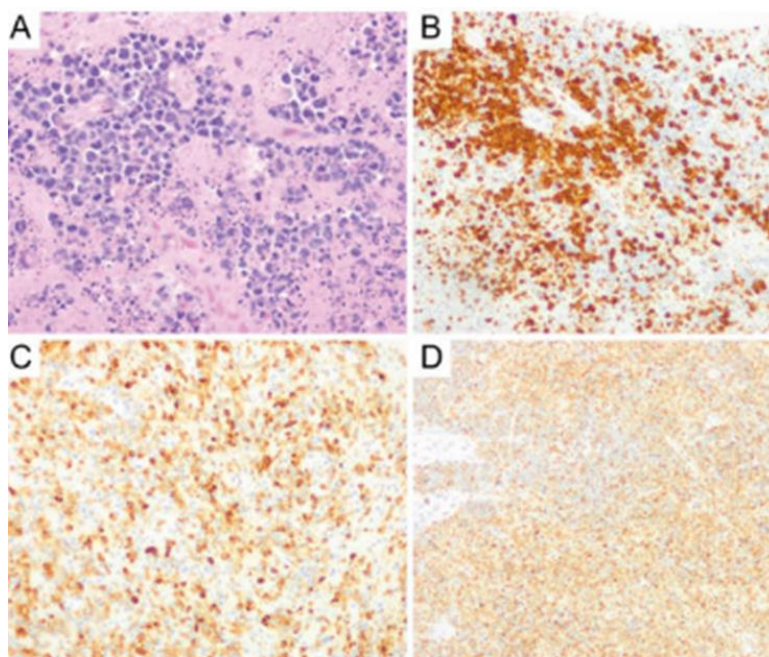


**Figura 18.** Linfoma de Burkitt en paciente con VIH. Linfoma de Burkitt con diferenciación plasmocitoide, fenotípicamente las células expresan antígenos de células B, incluyendo CD20, CD10, y BCL 6 y consistentemente son negativas para BCL2. El índice de proliferación es muy alto, aproximadamente del 100%. (A) Una proliferación homogénea de células tumorales de tamaño mediano despliegan un patrón cohesivo. Las células tumorales muestran un núcleo redondo, múltiples nucleolos y poco citoplasma basófilo. Células tumorales de tipo inmunoblástico (circuladas en rojo) con un núcleo más grande son visibles. Las células tumorales suelen expresar CD10 con un patrón de tinción membranoso y BCL 6 con un patrón de tinción nuclear. (B) El LB involucra tejidos encapsulados y extranodales (marcados con flechas) y un folículo linfóide hiperplásico dentro de un nódulo linfático. El patrón extranodal de infiltrado tumoral se confirma por tinción de KI-67.<sup>55</sup>

### **3. Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSN).**

Subtipo de LNH que afecta el sistema nervioso central, incluyendo el cerebro, columna vertebral, fluido cerebroespinal y ojos, mejor conocido como Linfoma primario del sistema nervioso central, se desarrolla en pacientes con una inmunosupresión severa; sin embargo, su incidencia ha disminuido desde la introducción de la TAR, el LPSNC asociado a VIH es típicamente positivo a VEB, los síntomas más comunes del LPSNC, son cambios en el estado mental, síntomas asociados a la presión intracraneal como dolor de cabeza, náuseas, vómito, papiledema (inflamación alrededor del disco óptico), síntomas asociados a compresión local como epilepsia, pérdida de memoria, marcha inestable, impedimento visual y dificultad del habla, a diferencia de otro tipo de cánceres del cerebro, este, con frecuencia, responde de manera favorable a la quimioterapia, a la radioterapia; sin embargo, el índice de supervivencia es menor, a comparación de otro tipo de linfomas fuera del sistema nervioso central.<sup>51</sup>





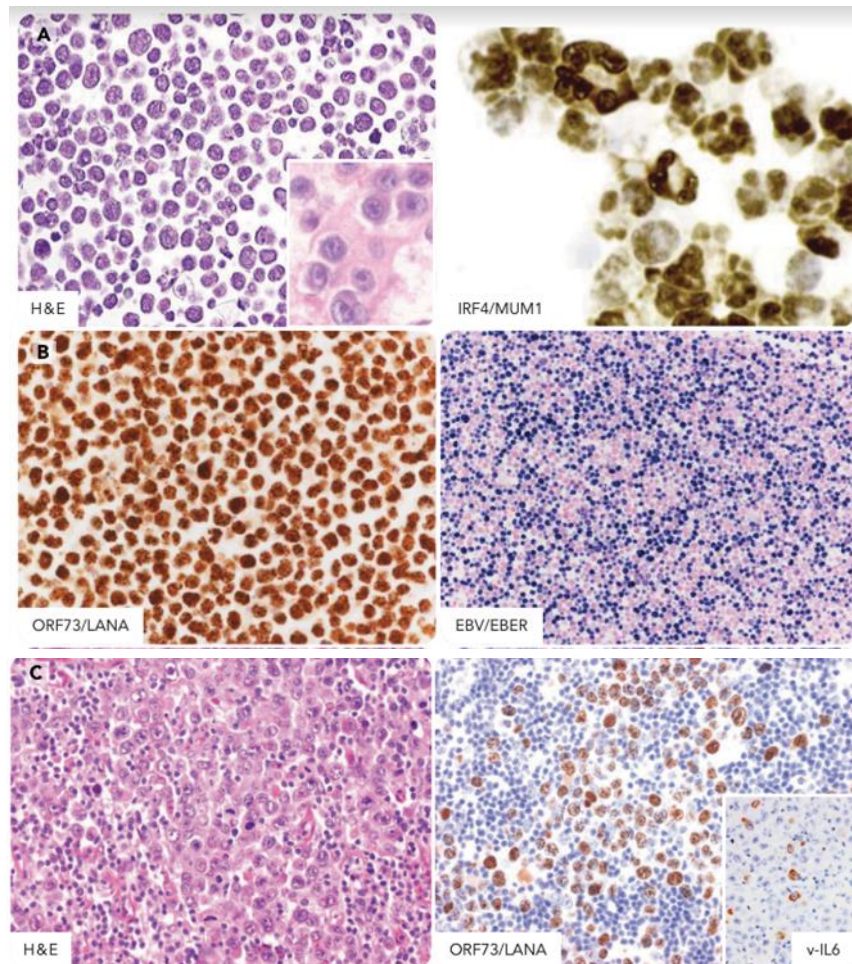
**Figura 19.** Linfoma primario del sistema nervioso central de tipo no especificado, este ejemplo muestra células linfoides alargadas con nucleolo complejo con citoplasma de escaso a moderado incrustado en franjas de necrosis. (A) Magnificación original a x400 muestra células inmunoreactivas a CD3, (B) Junto con otros marcadores para células T citotóxicas como CD8 (C) y a TIA1, (B y C) Magnificaciones originales a x200.<sup>58</sup>

#### 4. Linfoma de Efusión Primaria (LEP).

El linfoma de efusión primaria es un subtipo único de LNH de células B agresivo, se ocasiona por el HVH8, también conocido como Sarcoma de Kaposi asociado al virus del herpes (SKVH). A pesar de que la patogenia es desconocida, la coinfección por VEB está presente entre el 60 y el 90% de los casos de LEP, este Linfoma maligno de efusión puede encontrarse en espacios pleurales, cavidad peritoneal y pericardio. Puede presentarse de forma clásica y extranodal.<sup>51</sup>

El LEP suele tener mal pronóstico, ya que se presenta en condiciones de inmunosupresión, a pesar de los esfuerzos que puedan realizarse para el restablecimiento de la capacidad de respuesta inmune del huésped por medio del uso de la TAR y del desarrollo de terapéuticas dirigidas en contra

de ciertos blancos moleculares para evitar el crecimiento tumoral y la activación de señalizaciones de supervivencia.<sup>51</sup>



**Figura 20.** LEP en un individuo infectado con VIH. Las células del LEP expresan marcadores asociados con la diferenciación del plasma celular como CD 138, CD38 y MUM/IRF4. Las células tumorales son usualmente negativas para marcadores de células B y T.<sup>55</sup>

## 5. Linfoma Plasmablástico (LPB).

El Linfoma Plasmablástico de la cavidad oral es una rara entidad sólo recientemente reconocida de manera casi exclusiva en individuos VIH positivos donde comprende cerca del 3% de los linfomas que se presentan en estos pacientes, tiene una predilección por la cavidad oral,

principalmente al tejido gingival, mucosa palatina y mandíbula, aunque también puede presentarse en el tracto gastrointestinal, nódulos linfáticos y piel. A menudo exhibe un comportamiento agresivo y es una enfermedad que suele diagnosticarse en un estadio avanzado, por lo tanto, un mal pronóstico, es considerado un subtipo del LBDCG.<sup>53</sup>

A pesar de que ha sido muy limitado el número de casos reportados en la literatura para su estudio clínico patológico, se sabe que el virus del Epstein Barr y el virus del herpes humano 8 juegan un papel importante en su patogénesis, ya que suelen, a menudo hallarse en pacientes que padecen LPB.<sup>53</sup>

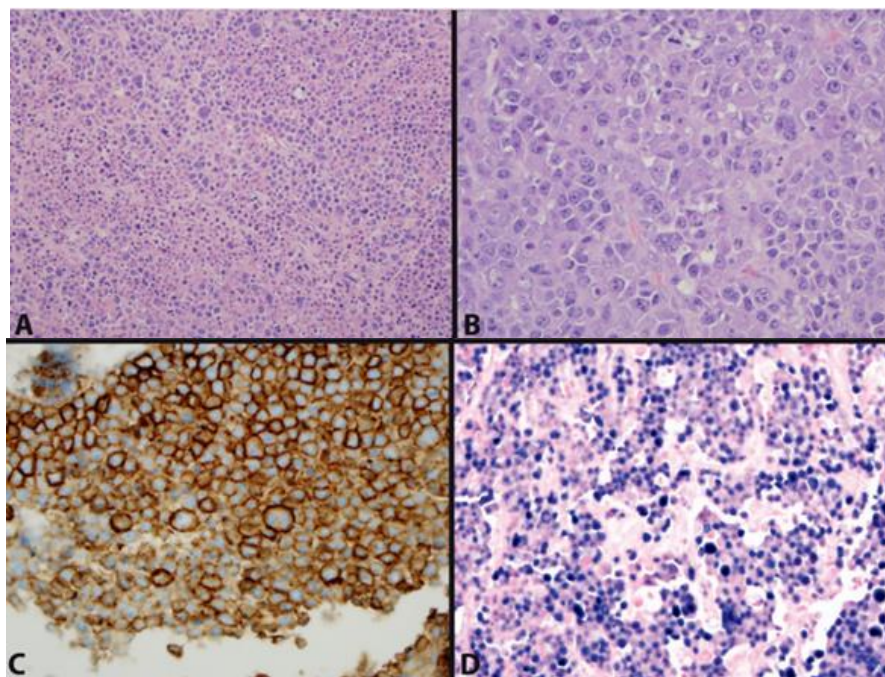
Tiene una marcada predilección por el sexo masculino, representando de un 70-80% de los casos registrados en hombres, a pesar de que se han presentado raros casos en pacientes pediátricos, la mayoría ocurre en adultos, en promedio, durante la quinta década de vida, lo cual presenta una diferencia en personas que viven con VIH, ya que la media entre esta población suele ser hasta en la tercera década de vida.<sup>57</sup>

Los tumores suelen estar compuestos de una proliferación de inmunoblastos y plasmablastos, dentro de sus características morfológicas, no presentan una marcada variación dependiendo del sitio anatómico en donde se haya presentado.

En la mayoría de los casos, cuando está surgiendo en cavidad oral en una persona que vive con VIH, despliega láminas difusas de grandes células inmunoblásticas con abundante citoplasma, cromatina vesicular y un nucleolo prominente, a menudo, situado al centro.<sup>57</sup>

Frecuentemente pueden observarse figuras mitóticas, cuerpos apoptóticos y macrófagos de cuerpo teñible entremezclados (con apariencia de cielo estrellado) que también son característicos del LPB independientemente de la zona anatómica donde se presente, también puede mostrar áreas

necróticas, con lo referente a la terapéutica, aún no hay algún tratamiento sistémico específico basado en evidencia científica para el LPB debido a la poca frecuencia con la que se presenta esta enfermedad; sin embargo, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) sigue siendo un tratamiento que suele usarse, sobre todo en entornos donde hay recursos limitados.<sup>57</sup>



**Figura 21.** Linfoma Plasmablástico. A. Secciones de una gran masa muestran células largas atípicas con áreas de necrosis entremezcladas. B. Células inmunoblasticas con cromatina vesicular y un prominente nucleolo situado al centro. C y D. Las células neoplásicas son positivas a CD138 a través de inmunohistoquímica (C) Y por hibridación in situ para ARN viral codificado de Virus del Epstein Barr (D) Magnificaciones originales de tinción de hematoxilina y eosina a X200) <sup>55</sup>

#### 4. Informe de caso.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 36 años originario de Argentina y residente de la ciudad de México. Al interrogatorio refiere parestesia y dolor en la hemicara del lado izquierdo, durante la exploración extraoral se identifica facies dolorosa y con evidentes signos de parestesia facial, depresión del canto y colapso comisural del lado izquierdo. (Figura 22).



**Figura 22.** Fotografías extraorales. Fuente directa

En la inspección intraoral se identifica un aumento de volumen en la encía vestibular de color violáceo, de superficie lisa y brillante que ocupa la zona retromolar; en el análisis radiográfico puede observarse una zona erosiva irregular en el espacio distal del primer molar con ensanchamiento del ligamento periodontal. (Figura 23 y 24).



**Figura 23.** Fotografía intraoral. Fuente Directa



**Figura 24.** Imagen radiográfica. Fuente Directa

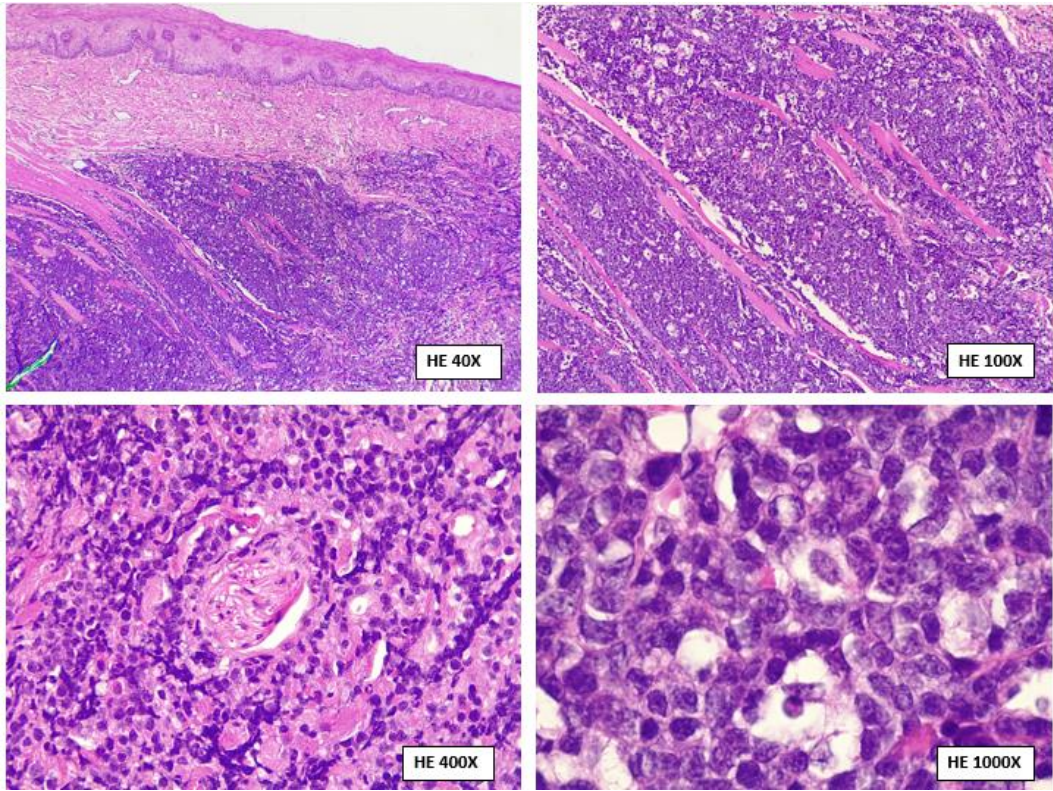
Con las características clínicas y radiográficas, así como la historia natural de la lesión, se emitieron los siguientes diagnósticos clínicos diferenciales: carcinoma epidermoide, linfoma y neoplasia maligna mesenquimal. Por lo que se remite al cirujano maxilofacial para la toma de biopsia incisional. Del procedimiento quirúrgico producto de curetaje; fijados en formol al 10% se reciben múltiples fragmentos de tejido blando de forma y superficie irregular color rosa pálido a blanco cuyas medidas en conjunto son 4 x 3 x 1 cm. El fragmento de mayor tamaño de forma irregular, superficie lisa y consistencia media se incluye en cápsula c-1, mientras que los fragmentos

de menor tamaño se incluyen en c-2 para su procesamiento y posterior análisis microscópico. (Figura 25)



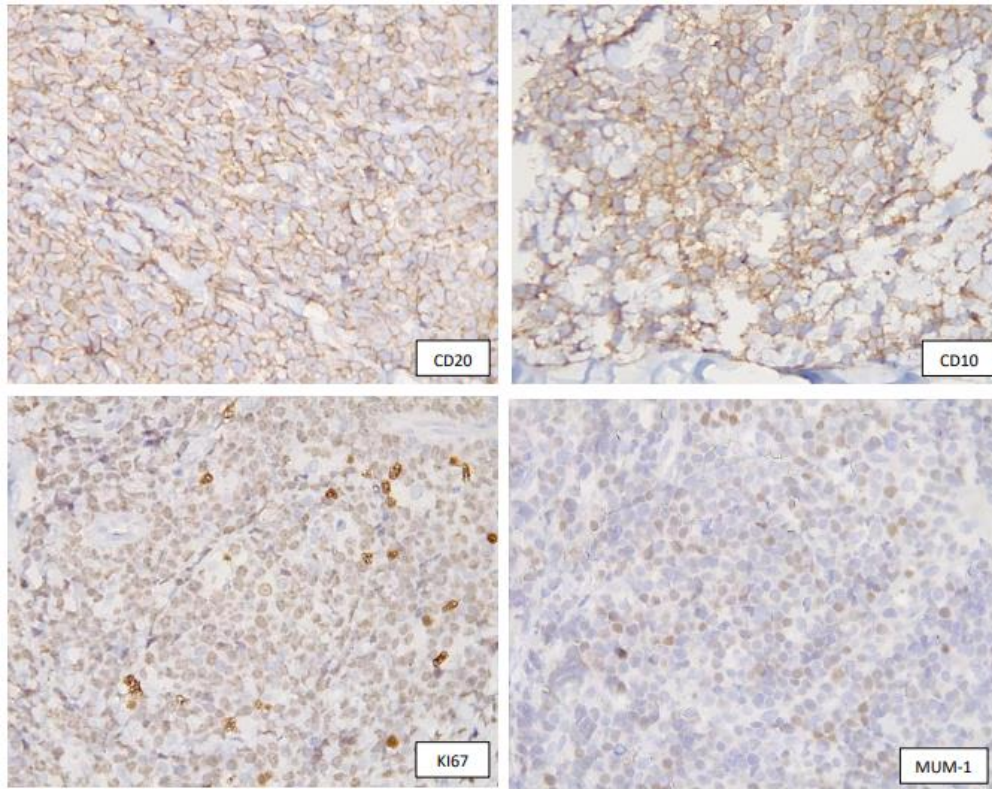
**Figura 25.** Especimen macroscópico. Fuente Directa

Los hallazgos microscópicos evidencian una neoplasia hematolinfóide constituida por linfocitos de mediano tamaño con escaso citoplasma y núcleo central, las células neoplásicas se encuentran conformando “hojas” o “sábanas” tumorales debido a su gran cohesividad. Dentro de los nódulos tumorales se aprecian abundantes figuras mitóticas, así como la presencia de abundantes macrófagos de “cuerpos teñibles”. La neoplasia se encuentra infiltrando los tejidos blandos, hueso alveolar y diseca el tejido muscular estriado. El epitelio de recubrimiento con datos de exocitosis leucocitaria (Figura 26). Los hallazgos microscopios incluyen Linfoma difuso de células grandes y Linfoma plasmablastico, por lo que se decide realizar estudios adicionales de inmunohistoquímica y solicitan estudios serológicos para determinar la presencia de VIH, los cuales resultaron positivos. En el análisis de inmunohistoquímica los anticuerpos para CD 20, CD 10, BCL-2 positivo, MUM1 leve y focal y BCL-6 negativo, el índice de proliferación celular (MIB-1) Ki67 con un 90%. (Figura 27 y tabla Estos hallazgos apoyan el diagnóstico de Linfoma difuso de células grandes tipo centro germinal.



**Figura 26.** Análisis microscópico. Fuente directa





**Figura 27.** Estudios de inmunohistoquímica. Fuente directa

ANTICUERPO	REACCIÓN	INTENSIDAD	LOCALIZACIÓN	TESTIGO
CD 20	Positivo	Fuerte (+++)	Membranoso	Adecuado (+)
CD 10	Positivo	Moderado (++)	Membranoso	Adecuado (+)
CD 138	Negativo	-	-	Adecuado (+)
KI67	Positivo (90%)	-	Nuclear	Adecuado (+)
MUM - 1	Positivo focal	Leve (+)	Nuclear	Adecuado (+)
LMP - 1	Negativo	(-)	Nuclear	Adecuado (+)

**Tabla 3.** Informe de estudios de inmunohistoquímica. Fuente directa

Posterior al diagnóstico histopatológico, el paciente fue hospitalizado por la progresión de los síntomas de parestesia facial y con acentuación de los síntomas B, así como inicio de la terapia antiretroviral, los síntomas neurológicos continuaron complicando su estancia en el hospital con episodios de convulsión y fallecimiento.

## **5. Conclusiones.**

El Linfoma No Hodgkin defensorio de SIDA en la cavidad oral es una neoplasia maligna que puede desarrollarse en diferentes etapas, uno de los subtipos más comunes es el Linfoma difuso de células grandes con inmunofenotipo B que es una neoplasia agresiva de células B linfocitarias medianas o grandes, estrechamente asociado a la presencia del virus del Epstein Barr, a pesar de ser una enfermedad rara y de que su aparición en la cavidad oral también es infrecuente, es una enfermedad de progreso rápido y agresivo, por lo que es fundamental para el Cirujano Dentista, contar con una formación encaminada, a la atención de personas que viven con VIH, para contribuir a la desaparición del estigma y de la sistemática segregación de estas personas de los sistemas de salud pública y en especial, de la atención odontológica.

Utilizando las barreras de protección y los medios de asepsia y antisepsia adecuados, es posible brindarles la atención odontológica a estas personas, sobre todo porque, muchas de estas enfermedades defensorias de SIDA, entre otras manifestaciones bucales durante el curso de la infección de VIH, pueden darnos una idea del estatus inmunológico del paciente y nos pueden brindar herramientas para esbozar estrategias diagnósticas y terapéuticas para contribuir a la calidad de vida la persona.

En los casos en donde haya sospecha de la presencia de Linfoma No Hodgkin durante la consulta odontológica después de haber recopilado los antecedentes necesarios, es imprescindible contar con los medios para llevar a cabo un diagnóstico histopatológico para establecer el diagnóstico definitivo que pueda encaminar al paciente a la siguiente fase de su tratamiento.

## 6. Referencias.

1. AMIIF, VIH/SIDA Historia de innovación, (internet) consultado el 21 de enero de 2023, disponible en: <https://amiif.org/vih-a-40-anos-del-inicio-de-la-epidemia-un-antes-y-un-despues-marcado-por-la-innovacion/>
2. Redacción National Geographic, El SIDA: Origen, transmisión y evolución de la enfermedad (sede web), 20 de enero, 2023, consultado 21 de enero de 2023, disponible en: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/sida>
3. instituto Nacional de Salud Pública, Inicio de la Epidemia de SIDA en México, México, 10 de noviembre de 2020, consultado el 21 de enero de 2023, disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/el-inicio-de-la-epidemia-de-sida-en-mexico>
4. ONUSIDA Día Mundial del SIDA, (internet) consultada el 22 de enero de 2023, disponible en: [https://www.unaids.org/es/World\\_AIDS\\_Day](https://www.unaids.org/es/World_AIDS_Day)
5. OMS VIH/SIDA, consultado el 22 de enero de 2023 (internet) disponible en: [https://www.unaids.org/es/World\\_AIDS\\_Day](https://www.unaids.org/es/World_AIDS_Day)
6. Alcocer Varela Jorge, Christina Laurell Assa Ebba, López Gatell Ramírez Hugo, Flores Jiménez Pedro, Alomía Zegarra

José Luis, Zaragoza Jiménez Christian Arturo, De La Garza Barroso Ana Lucía, Ceballos Liceaga Santa Elizabeth, Nucamendi Cervantes Gabriela del Carmen, Hernandez Rivas Lucia, López Martínez Irma, Manual de Procedimientos Estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2020, México, Gobierno de México, Dirección General de Epidemiología, Consultado el 25 de Enero de 2023, disponible en:

[https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/37\\_Manual\\_VIH-SIDA\\_2020.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/37_Manual_VIH-SIDA_2020.pdf)

**7.** Capriotti T. HIV/AIDS: An Update for Home Healthcare Clinicians. Home Healthc Now. 2018 nov/Dec;36(6):348-355. doi: 10.1097/NHH.0000000000000706., consultado el 25 de enero de 2023, disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383593/>

**8.** Sheykhhasan M, Foroutan A, Manoochehri H, Khoei SG, Poondla N, Saidijam M. Could gene therapy cure HIV? Life Sci. 2021 jul 15; 277:119451. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119451. Consultado el 25 de enero de 2023, disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811896/>

**9.** McNally GA. HIV and Cancer: An Overview of AIDS-Defining and Non-AIDS-Defining Cancers in Patients With HIV. Clin J Oncol Nurs. 2019 jun 1;23(3):327-331. doi: 10.1188/19.CJON.327-331. Consultado el 25 de enero de 2023, disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099792/>

**10.** ONUSIDA, 2021, (Consultado el 25 de enero de 2023) disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>

**11.** ONUSIDA, 2021, (Consultado el 25 de enero de 2023) disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/909090>

**12.** ONUSIDA, 2021, (Consultado el 25 de enero de 2023) disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/mexico>

**13.** ONUSIDA, Infográficos, (Consultado el 25 de enero de 2023) disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/infographics>

**14.** Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. 2010;46(1):5-14. doi: 10.4415/ANN\_10\_01\_02. (Consultado el 14 de febrero de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348614/>

**15.** S. Giese, A. Pelchen-Matthews, M. Marsh, HIV – The Cell Biology of Virus Infection and Replication edited by Ralph A. Bradshaw, Philip D. Stahl, Encyclopedia of Cell Biology, Academic Press, UPDATE 2023 (2016), Pages 828–838, (Consultado el 21 de febrero de 2023) disponible en:

[file:///C:/Users/Jerry%20Halliwell/Downloads/ciclo%20de%20replicacion%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/Jerry%20Halliwell/Downloads/ciclo%20de%20replicacion%20(3).pdf)

**16.** Ferguson MR, Rojo DR, von Lindern JJ, O'Brien WA. HIV-1 replication cycle. Clin Lab Med. 2002 Sep;22(3):611-35. doi: 10.1016/s0272-2712(02)00015-x. (Consultado el 22 de febrero de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244589/>

**17.** Rosa Escareño Abraham Noé, Hernández Madrigal Paloma Guadalupe, Nájjar Guerrero Israel, Guzmán Pérez Cristian Ricardo, Castañeda Achutiguí Fátima Denise, Características estructurales y funcionales del virus de la inmunodeficiencia humana, Enf. Inf. Microbiol, 2013, 33 (4): 163-173. (Consultado el 23 de febrero de 2023) Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2013/ei134f.pdf>

**18.** Espitia Morillo CC, Meyer JFDCA. HIV/AIDS Mathematical Model of Triangle Transmission. Viruses. 2022 Dec 9;14(12):2749. doi: 10.3390/v14122749. (Consultado el 26 de febrero de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36560753/>

**19.** Sánchez Álvarez Catalina, Acevedo Mejía José Julián, González Vélez Miguel, Factores de riesgo y métodos de transmisión de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, CES Salud Pública, 2012, 3 (1), 28-37. (Consultado el 27 de febrero de 2023) Disponible en:

[https://revistas.ces.edu.co/index.php/ces\\_salud\\_publica/articulo/view/2135](https://revistas.ces.edu.co/index.php/ces_salud_publica/articulo/view/2135)

**20.** J Rodger Alison, Cambiano Valentina, Bruun Tina, Vernazza Pietro, Collins Simons, Degen Olaf, et al, Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study, Lancet 2019; 393: 2428–38. (Consultado el 27 de febrero de 2023)

Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/332823653\\_Risk\\_of\\_HIV\\_transmission\\_through\\_condomless\\_sex\\_in\\_serodifferent\\_gay\\_couples\\_with\\_the\\_HIV-positive\\_partner\\_taking\\_suppressive\\_antiretroviral\\_therapy\\_PARTNER\\_final\\_results\\_of\\_a\\_multicentre\\_prospective](https://www.researchgate.net/publication/332823653_Risk_of_HIV_transmission_through_condomless_sex_in_serodifferent_gay_couples_with_the_HIV-positive_partner_taking_suppressive_antiretroviral_therapy_PARTNER_final_results_of_a_multicentre_prospective)

**21.** Harkaitz Azkune, Ibarren José Antonio, Prevención de la transmisión del VIH (vertical, ocupacional y no ocupacional) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(8):615–625. (Consultado el 27 de febrero de 2023) Disponible en:

<https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/03/gesida2011-IIIcongresocomunicaciones.pdf>

**22.** Antela Antonio, Azcoaga Amaya, Sampedro Eugenia, Poveda Toni, Prevención primaria, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36, 31-34. (Consultado el 27 de febrero de 2023)

Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-prevencion-primaria-S0213005X18302441>

**23.** Pedro KD, Henderson AJ, Agosto LM. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir. *Virus Res.* 2019 May; 265:115-121. doi: 10.1016/j.virusres.2019.03.014. (Consultado el 1 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905686/>

**24.** Alcamí J., Rullas J., Bermejo M., Beltrán M. y Sánchez-Palomin S., Inmunopatología del sida, *Medicina Integral*, Vol. 37, Núm. 10, mayo 2001. (Consultado el 1 de marzo de 2023) Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-inmunopatologia-del-sida-13013909>

**25.** Aiken C, Rousso I. The HIV-1 capsid and reverse transcription. *Retrovirology.* 2021 Sep 25;18(1):29. doi: 10.1186/s12977-021-00566-0. (Consultado el 1 de marzo de 2023) Disponible en: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-021-00566-0>

**26.** Xavier Ruiz F, Arnold E. Evolving understanding of HIV-1 reverse transcriptase structure, function, inhibition, and resistance. *Curr Opin Struct Biol.* 2020 Apr; 61:113-123. doi: 10.1016/j.sbi.2019.11.011. (Consultado el 1 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935541/>



**27.** Alcamí José, Ciclo replicativo del VIH. Dianas terapéuticas consolidadas y dianas potenciales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2008, 26. (22) (Consultado el 1 de marzo de 2023) Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-ciclo-replicativo-del-vih-dianas-S0213005X08765662>

**28.** Krupkin M, Jackson LN, Ha B, Puglisi EV. Advances in understanding the initiation of HIV-1 reverse transcription. *Curr Opin Struct Biol*. 2020 Dec; 65:175-183. doi: 10.1016/j.sbi.2020.07.005. (Consultado el 2 de Marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32916568/>

**29.** Maertens GN, Engelman AN, Cherepanov P. Structure and function of retroviral integrase. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Jan;20(1):20-34. doi: 10.1038/s41579-021-00586-9. Epub 2021 Jul 9. (Consultado el 2 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244677/>

**30.** Kleinpeter AB, Freed EO. HIV-1 Maturation: Lessons Learned from Inhibitors. *Viruses*. 2020 Aug 26;12(9):940. doi: 10.3390/v12090940. (Consultado el 2 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858867/>

**31.** Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 jul;2(7): a006924. doi: 10.1101/cshperspect. a006924. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug;2(8).

doi: 10.1101/cshperspect.a015420. (Consultado el 2 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762019/>

**32.** McLaren PJ, Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet.* 2021 oct;22(10):645-657. doi: 10.1038/s41576-021-00378-0. Epub 2021 Jun 24. (Consultado el 4 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168330/>

**33.** Wilkins T HIV 1: epidemiology, pathophysiology and transmission. *Nursing Times* [online]; (2020) 116: 7, 39-41. (Consultado el 4 de marzo de 2023) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913538/>

**34.** Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Curr Opin Pharmacol.* 2019 Oct; 48:24-32. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.003. (Consultado el 4 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029861/>

**35.** Lomelí-Martínez, S.M.; González-Hernández, L.A.; Ruiz-Anaya, A.d.J.; Lomelí-Martínez, M.A.; Martínez-Salazar, S.Y.; Mercado González, A.E.; Andrade-Villanueva, J.F.; Varela-Hernández, J.J. Oral Manifestations Associated with HIV/AIDS Patients. *Medicina* 2022, 58, 121. doi.org/10.3390/medicina58091214. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36143891/>

**36.** Vohra P, Jamatia K, Subhada B, Tiwari RV, Althaf MS, Jain C. Correlation of CD4 counts with oral and systemic manifestations in HIV patients. *J Family Med Prim Care* 2019; 8:3247-52. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_767\_19 (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857402/>

**37.** Shetti Arvind, Gupta Ishita, Charantimath Shivyogi M., Case Report Oral Candidiasis: Aiding in the Diagnosis of HIV—A Case Report, *Case Rep Dent*, 2011;2011:929616. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22567448/>

**38.** Bengel Wolfgang, Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología, Quintessence, 2010, Vol. 23. Núm. 10., páginas 510-517) (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-candidiasis-orales-parte-1-cuadro-X0214098510886703>

**39.** Bakshi Satvinder Singh, Image in Allergy Erythematous, Candidiasis *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018 Mar-Apr;6(2):646. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941670/>

**40.** Sampath C, Harris EP, Berthaud V, Tabatabai MA, Wilus DM, Crayton MA, Moss K, Webster-Cyriaque J, Southerland JH, Koethe JR, Gangula PR. Periodontal Treatment Reduces Circulating Pro-Inflammatory Cytokine and Chemokine Levels

in African American HIV+ Individuals with Virological Suppression. J Dent Appl. 2022;8(1):477-487. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36274905/>

**41.** Ryder MI, Shiboski C, Yao TJ, Moscicki AB. Current trends and new developments in HIV research and periodontal diseases. Periodontol 2000. 2020 feb;82(1):65-77. doi: 10.1111/prd.12321. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31850628/>

**42.** Pantanowitz L, Khammissa R A G, Lemmer J, Feller L, Oral HIV-associated Kaposi sarcoma, J Oral Pathol Med. 2013 Mar;42(3):201-7. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672182/>

**43.** Shetty Kishore, Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: a review and case reports, 2005 Sep-Oct;25(5):236-41. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16454100/>

**44.** Alramadhan Saja A, Bhattacharyya Indraneel, Cohen Donald M, Islam Mohammed N, Oral Hairy Leukoplakia in Immunocompetent Patients Revisited with Literature Review, Head Neck Pathol. 2021 Sep;15(3):989-993. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428065/>

**45.** Feller Liviu, Chandran Rakesh, Kramer Beverley, Khammissa Razia A G , Altini Mario, Lemmer Johan,

Melanocyte biology and function with reference to oral melanin hyperpigmentation in HIV-seropositive subjects, *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Sep;30(9):837-43 (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25026474/>

**46.** Mark Karen E, Wald Anna, Magaret S Amalia, Selke Stacy, Kuntz Steven, Huang Meei-Li, Corey Lawrence, Rapidly cleared episodes of oral and anogenital herpes simplex virus shedding in HIV-infected adults, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug;54(5):482-8 (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616743/>

**47.** Cameron Jennifer E, Hagensee Michael E, Oral HPV complications in HIV-infected patients, *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008 Aug;5(3):126-31. (Consultado el 9 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18627661/>

**48.** Triantafillidou Katherine, Dimitrakopoulos John, Iordanidis Fotis y Gkagkalis Asterios, Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas of the Oral Cavity and Maxillofacial Region: A Clinical Study of 58 Cases and Review of the Literature, *J Oral Maxillofac Surg*, 2012 Dec;70(12):2776-85. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8909803/>

**49.** Abdelwahed Hussein, Non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity and maxillofacial region: a pathologist viewpoint, *Expert Rev Hematol*, 2018 Sep;11(9):737-748. (Consultado

24 de marzo de 2023) disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058399/>

**50.** Noy Ariela, HIV Lymphoma and Burkitt's Lymphoma, Cancer J, 2020; 26: 260-268. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496459/>

**51.** Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. Blood Lymphat Cancer. 2022; 12:31-45 <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S36132>. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35517869/>

**52.** Rodrigues Fernandes Carla Isabelly, de Souza Lucas Lacerda, Dos Santos Costa Sara Ferreira, Rebelo Pontes Hélder Antonio, de Almeida Oslei Paes, Vargas Pablo Agustín, Rendón Henao Javier, Rahimi Siavash, A. Brennan Peter, Paiva Fonseca Felipe, Clinicopathological analysis of oral diffuse large B cell lymphoma, NOS: A systematic review, J Oral Pathol Med, 2019, 48 (3), 185-191. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414287/>

**53.** Makis William, Ciarallo Anthony, Lisbona Robert, Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in an HIV-positive patient: staging with 18F-FDG PET/CT, Acta Radiol. 2011 Nov 1;52(9):970-2. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911839/>

**54.** Paiva Fonseca Felipe, Robinson Liam, van Heerden Marlene B, van Heerden Willie F P, Oral plasmablastic lymphoma: A clinicopathological study of 113 cases, J Oral Pathol Med. 2021 Jul;50(6):594-602. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091967/>

**55.** Carbone A, Vaccher E, Gloghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. Blood. 2022 feb 17;139(7):995-1012. doi: 10.1182/blood.2020005469. PMID: 34469512. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469512/>

**56.** Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. Lancet Haematol. 2020 Aug;7(8): e594-e600. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30126-5. PMID: 32735838. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735838/>

**57.** Harmon CM, Smith LB. Plasmablastic Lymphoma: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2016 oct;140(10):1074-8. doi: 10.5858/arpa.2016-0232-RA. PMID: 27684979. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684979/>

**58.** Lauw MIS, Lucas CG, Ohgami RS, Wen KW. Primary Central Nervous System Lymphomas: A Diagnostic Overview

of Key Histomorphologic, Immunophenotypic, and Genetic Features. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Dec 11;10(12):1076. doi: 10.3390/diagnostics10121076. (Consultado 24 de marzo de 2023) disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322508/>

**59** Bengel Wolfgang Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología, *Quintessenz*. 2009;60(7):789-96, (Consultado el 30 de marzo de 2023) Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X0214098510886703&r=9>

**60.** Fonseca RRS, Carvalho CA, Rodrigues TMS, Cavaleiro RMS, Menezes SAF, Machado LFA. Severe Necrotizing Periodontitis in an HIV-Infected Patient: Case Report and Non-Surgical Treatment. *Clin Adv Periodontics*. 2021 jun;11(2):59-63. doi: 10.1002/cap.10105. Epub 2020 May 9. PMID: 32277739. (Consultado el 30 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277739/>

**61.** Prasad JL, Bilodeau EA. Oral hairy leukoplakia in patients without HIV: presentation of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 nov;118(5):e151-60. doi: 10.1016/j.oooo.2014.05.001. (Consultado el 30 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096885/>

**62.** Feller L, Chandran R, Kramer B, Khammissa RA, Altini M, Lemmer J. Melanocyte biology and function with reference to



oral melanin hyperpigmentation in HIV-seropositive subjects. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014 Sep;30(9):837-43. doi:10.1089/AID.2014.0062. (Consultado el 30 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25026474/>

**63.** Pousa Castro X, Bascones Martínez A. Herpesvirus. Av. Odontostomatol 2011; 27 (1): 11-24. (Consultado el 30 de marzo de 2023) Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v27n1/original1.pdf>

**64.** Bakshi SS. Erythematous Candidiasis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar-Apr;6(2):646. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.012. (Consultado el 30 de marzo de 2023) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941670/>

