

**IMPACTO DE LOS TRATAMIENTOS
ANTIRRETROVIRALES EN LA PATOLOGÍA
ORAL DE PACIENTES VIH POSITIVOS**

Departament d'Odontoestomatologia

Facultat d'Odontologia

Universitat de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía de:

Enric Jané Salas

Directores:

Dr. Eduardo Chimenos Küstner

Dr. José López López

Barcelona, 2002

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADVP	Adictos a drogas por vía parenteral
ARN	Ácido ribonucleico
CDC	Centres for Disease Control
CMV	Citomegalovirus
CV	Carga viral
EIA	Enzimoimmunoanálisis
GUNA	Gingivitis úlceronecrótica aguda
HLA	Sistema de histocompatibilidad
IFI	Inmunofluorecencia indirecta
Ig	Inmunoglobulinas
IP	Inhibidores de la proteasa
IRR	Inhibidor de la ribonucleótido-reductasa
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
LNH	Linfoma noHodgkin
OMS	Organización mundial de la salud
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa
RIPA	Radioinmunoprecipitación
Sida	Síndrome inmunodeficiencia humana
SK	Sarcoma de Kaposi
TAAA	Tratamiento antirretroviral de alta actividad
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHS	Virus herpes simple
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VPH	Virus papiloma humano
VVZ	Virus varicela-zoster

ÍNDICE

PARTE I

1- INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN	1
1.2. OBJETIVOS	3

2- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA	4
2.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	10
2.2.1. <i>La epidemia de VIH/sida en el mundo</i>	12
2.3. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH	13
2.4. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH	19
2.4.1. <i>Clasificación de la OMS de 1993</i>	19
2.5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	23
2.5.1. <i>Pautas de tratamiento</i>	28
2.5.2. <i>Monitorización eficacia de terapia antivírica de alta actividad (TAAA)</i>	30
2.5.3. <i>Duración de la terapia antirretroviral</i>	32
2.5.4. <i>El futuro en el tratamiento antirretroviral</i>	33
2.6. MANIFESTACIONES ORALES ASOCIADAS AL SIDA	35
2.6.1. <i>Manifestaciones infecciosas</i>	39
2.6.2. <i>Manifestaciones tumorales</i>	61
2.6.3. <i>Otras manifestaciones orales asociadas al sida</i>	72

PARTE II

3- ESTUDIO CLÍNICO

3.1. MATERIAL Y MÉTODOS	83
3.1.1. Población de estudio	83
3.1.2. Recogida de datos	83
3.1.3 Variables	84
3.1.4. Método de análisis	86
3.2. RESULTADOS	87
3.2.1. Análisis estadístico de los datos	87
3.3. DISCUSIÓN	127
3.4. CONCLUSIONES	136

4- BIBLIOGRAFÍA

5- ANEXOS

ANEXO 1	I
ANEXO 2	XVII
ANEXO 3	XXIII

PARTE I

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación

En el año 1981 apareció una nueva enfermedad, que afectaba a un tipo de población muy característica y considerada marginal, desde un punto de vista social. Se trataba de los heroinómanos y de los homosexuales. Afectaba secundariamente a otro tipo de pacientes, entre los que se encontraban algunos haitianos y enfermos hemofílicos. Todos ellos tenían en común la aparición de un cuadro clínico caracterizado por la presencia de una inmunosupresión de tipo celular, acompañada de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, así como de algunas neoplasias poco frecuentes, como el sarcoma de Kaposi. Esta patología, con criterio de pandemia, está siendo una de las mayores lacras de las postrimerías del siglo XX e inicio del XXI, si tenemos en cuenta que en España, a 30 de junio de 2002, el número de casos de sida declarados ascendía a 63.574.

Durante estos 20 años, sin duda, hemos aprendido mucho respecto a esta enfermedad, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. No es menos cierto que la apariencia clínica, tan característica al inicio, se ha modificado, debido al diagnóstico precoz y a las terapias antirretrovirales tan efectivas que existen en la actualidad. Ello no debe influir en nuestra responsabilidad, como estomatólogos, de observar y tratar a estos pacientes. Antes, la simple observación de su cavidad oral permitía casi un diagnóstico de certeza de la enfermedad, e incluso catalogar al paciente en un estadio clínico, tan sólo con explorar su cavidad oral (por supuesto, corroborándolo posteriormente con las pruebas analíticas pertinentes). Hoy, podemos encontrar pacientes que, por historia o hábitos, sean sospechosos de pertenecer a un grupo de riesgo, pero cuya exploración oral sea silente, anodina. Así, la máxima de que la boca es el termómetro del estadio clínico del sida ha perdido gran parte de vigencia en

nuestro ámbito, si bien, por desgracia, en los países subdesarrollados todavía es efectiva (1).

Este planteamiento, que nos ha servido de introducción, es el que marcará la hipótesis, en este caso descriptiva, de los cambios dinámicos acontecidos en relación con esta patología, en los últimos 20 años, desde el punto de vista bucal. Este trabajo, desde la perspectiva que aporta haber visitado a numerosos pacientes afectados de inmunodeficiencia por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), es la que nos permite poner de manifiesto, en la parte experimental, el cambio que han sufrido las manifestaciones orales de estos pacientes. Algunos aspectos relacionados con cierta patología de base, como podrían ser las múltiples pérdidas dentarias, así como la presencia de restos radiculares y de gran cantidad de caries rampantes en los cuellos de los dientes, son característicos de los pacientes consumidores de drogas por vía parenteral, portadores o no del virus de la inmunodeficiencia humana.

El presente trabajo consta de dos partes: en la primera se exponen los fundamentos teóricos de la infección sistémica y oral producida por el VIH, así como las terapias más actuales antirretrovirales; en la segunda se describe el trabajo de campo realizado.

Los aspectos microbiológicos (2-23), tan complejos y cambiantes no se exponen debido a su especialización, aunque creemos importante no obviar los mecanismos por los que los linfocitos CD4 son destruidos por el virus, que se describe en el apartado de inmunopatología.

1.2. Objetivos

Bajo las premisas expuestas en la justificación, y en base a los aspectos recogidos en la revisión bibliográfica, en el presente estudio nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Realizar un estudio clínico transversal directo en una muestra de pacientes VIH positivos, de todos los estadios de la enfermedad. En estos pacientes se registrarán la frecuencia de las alteraciones de la cavidad oral que puedan tener relación con la enfermedad inmune de base.
2. Asociar las frecuencias de las lesiones más comunes dentro de la muestra, con variables demográficas generales como edad, sexo, vías de transmisión asociadas y el tiempo de seropositividad.
3. Valorar los cambios de recuento de CD4 y carga viral en estos pacientes, desde el momento del diagnóstico hasta la actualidad, así como la terapia antirretroviral asociada.
4. Comprobar si la terapia denominada tratamiento antirretroviral de alta actividad (TAAA), ha producido una disminución en la incidencia de la patología oral asociada al sida, en la muestra de pacientes estudiada.

2. Revisión bibliográfica

2. 1. Inmunopatología del sida

El sida representa la expresión clínica final de la infección por el VIH. Se caracteriza por la destrucción del sistema inmune con la consiguiente aparición de problemas infecciosos; asimismo se caracteriza por alteraciones neurológicas y tumorales. Esta diversidad de manifestaciones es debida al doble tropismo del VIH, macrofágico y linfocitario. Como todo lentivirus, el VIH infecta células tisulares de estirpe macrofágica (24). La infección de este tipo celular probablemente está implicada en las lesiones neurológicas, debido a las funciones de soporte de la microglía en el sistema nervioso central. Además, a diferencia de otros lentivirus, el VIH presenta una especial capacidad para infectar los linfocitos CD4. A diferencia de los macrófagos, en los linfocitos el VIH se replica con una cinética muy agresiva (25), lo que provoca una profunda inmunosupresión celular secundaria a la destrucción de los linfocitos CD4 y a la interferencia con los mecanismos de regeneración y activación linfocitaria.

- **Mecanismos de inmunodepresión del VIH-1.** A continuación examinaremos por qué el virus provoca la inmunosupresión, así como la respuesta del hospedador a la infección y las posibles causas por los que el virus escapa a la respuesta inmune.

DESTRUCCIÓN DE CD4 POR EFECTO CITOPÁTICO

Se considera que la destrucción de los linfocitos CD4 por efecto citopático directo representa la causa más importante de destrucción. Los estudios de

progresión matemática (26) estiman que alrededor de 10^8 linfocitos CD4 son destruidos diariamente por el VIH por este mecanismo. Este modelo es cuestionable, ya que presupone una distribución y tráfico homogéneo de los linfocitos entre la sangre periférica (que contiene el 1% de los linfocitos totales) y los órganos linfoides. Sin embargo, algunos autores han demostrado que la acumulación de virus en los ganglios origina un fenómeno de atrapamiento de linfocitos en los órganos linfoides en torno a las células dendríticas recubiertas de viriones (27), por lo que el número de linfocitos destruidos por efecto citopático tal vez sea menor. La existencia de este secuestro en ganglios linfáticos se ha confirmado por la observación de que el aumento de CD4 que se produce en las primeras semanas tras el tratamiento antirretroviral representa, de hecho, una redistribución de linfocitos y no un aumento neto de los mismos (28).

MECANISMOS INDIRECTOS DE DESTRUCCIÓN DE CD4

► *Destrucción mediante mecanismos inmunes y autoinmunes*

En este grupo se engloban una serie de hipótesis, que proponen que el propio sistema inmune contribuye a la destrucción de los linfocitos CD4 debido a un reconocimiento anormal o erróneo de sus dianas (29):

- Debido al reconocimiento de los CD4 infectados por linfocitos citotóxicos.
- Los linfocitos recubiertos de gp120 serían destruidos por el sistema inmunológico mediante reacciones de citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente.
- Por fenómenos de autoinmunidad mediada por anticuerpos frente a determinantes celulares, que serían sintetizados en respuesta a epítopos de proteínas virales (fundamentalmente gp120 y gp41), que presentan homología con determinantes de la membrana celular, especialmente los componentes del sistema HLA clases I y II.

► *Destrucción secundaria a la acción de proteínas tóxicas del virus: apoptosis*

La apoptosis o muerte celular programada representa un mecanismo fisiológico de muerte celular controlada. Este mecanismo cumple un papel muy importante en todos los sistemas de desarrollo: embriogénesis, proliferación y diferenciación hematopoyética, control de la proliferación tumoral y regulación de la

actividad autoinmune. En este último sistema se ha demostrado que el bloqueo de la molécula CD4 mediante anticuerpos monoclonales previamente a la activación del receptor para el antígeno lleva a la apoptosis de la célula activada. Por tanto, una activación asincrónica o incompleta de los linfocitos CD4 origina una activación anormal de la célula que la lleva a un programa de muerte por apoptosis en vez de inducir una respuesta inmune adecuada. La apoptosis podría representar un mecanismo de destrucción de linfocitos CD4 en la infección por el VIH que afectaría no sólo a las células infectadas, sino que podría provocar la destrucción de linfocitos no infectados preactivados anormalmente por gp120 unida a sus receptores (30).

BLOQUEO DE LA ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN DE CD4

► *Anergia*

Se define como la falta de activación linfocitaria en respuesta a estímulos. Se ha descrito que determinados componentes virales (sobre todo las proteínas Gp120, Vpr y Tat) inducen anergia en distintos modelos *in vitro* (31). Este fenómeno es debido a un defecto en la transducción de señal en linfocitos T y puede ser originado por distintos mecanismos: alteración en la síntesis de citocinas, interferencia con las proteínas de membrana implicadas en la activación celular T, interferencia con los mecanismos de presentación antigénica, defectos en la expresión de receptores para citocinas o síntesis de factores supresores.

► *Bloqueo en la regeneración linfocitaria*

Para mantener el equilibrio, deben regenerarse tantas células linfocitarias como son destruidas. Parece ser que, en pacientes seropositivos, existe un bloqueo en la regeneración linfocitaria, que sería debido tanto a un freno de producción a nivel central (timo y médula ósea) como periférico (ganglios linfáticos).

- **Respuesta inmune frente a la infección por VIH-1.** En el paciente infectado por el VIH se ha descrito una respuesta inmune intensa que abarca prácticamente todos los mecanismos efectores del sistema inmunitario. Esta respuesta es amplia, ya que

se desarrolla frente a numerosos epítomos y prácticamente todas las proteínas del virus, tanto estructurales como reguladoras, son reconocidas como extrañas. Veamos a continuación las diferentes respuestas inmunes.

RESPUESTA HUMORAL

► *Inmunidad específica*

Se ha descrito la síntesis de anticuerpos frente a la cápside, así como frente a proteínas de la matriz, de la nucleocápside viral y de proteínas reguladoras del virus (32).

In vivo, la producción de anticuerpos neutralizantes es muy escasa. Esto es probablemente debido a que, desde el punto de vista estructural, el dominio de neutralización se encuentra oculto en la conformación nativa de la gp160 y sólo tras el desplegamiento de la misma se expone el dominio V3 y regiones adyacentes que interaccionan con los receptores de quimiocinas. Por lo tanto, las partes expuestas y más inmunógenas de la proteína en su forma compacta inducen la síntesis de anticuerpos no neutralizantes, ya que no son epítomos de interacción con el receptor, mientras que sólo cuando la proteína se despliega por la unión a CD4 se exponen epítomos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes de amplio espectro.

► *Inmunidad inespecífica*

Los virus en general, y el VIH en concreto, son sensibles a la inhibición por el complemento. Los interferones también tienen actividad antiviral frente al VIH y se ha demostrado en experimentos de terapia génica que la expresión del gen de interferón beta induce resistencia a la infección en las células transducidas. Probablemente todos estos mecanismos representan una barrera frente a la infección por el VIH, pero son insuficientes para permitir un control de la replicación viral.

RESPUESTA CELULAR

► *Inmunidad específica*

Existe *in vitro* una expansión clonal de linfocitos CD8 con actividad citotóxica. Esta respuesta es particularmente intensa en pacientes en estadio de primoinfección, así como en el contexto de la reconstitución inmune obtenida tras el tratamiento antirretroviral; su intensidad se correlaciona con el control de la replicación viral (33).

Aunque la respuesta celular CD8 es especialmente intensa frente a las proteínas del *core*, se han descrito clones frente a distintos epítomos de la proteína de la envoltura, de la transcriptasa inversa, así como frente a proteínas reguladoras. La respuesta celular *helper* y citotóxica son esenciales para contener la replicación viral en estadios precoces de la enfermedad en que existe una indemnidad relativa del sistema inmune. En concreto, las observaciones de los estudios de “interrupción estructurada del tratamiento”, que establecen una relación entre la respuesta citotóxica frente al VIH y el control espontáneo de la replicación viral, apoyan fuertemente esta posibilidad (34).

► *Inmunidad inespecífica*

Se ha descrito la existencia de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, así como la actividad citotóxica natural frente al VIH en pacientes seropositivos. La actividad antiviral es más intensa en los periodos asintomáticos de la infección, por lo que se ha postulado que el mantenimiento en niveles elevados de la respuesta citotóxica sería un factor de buen pronóstico en la evolución a sida.

► *Factores solubles*

Se sabe que los linfocitos CD8 de pacientes seropositivos inhiben la replicación del VIH y que esta actividad supresora corresponde a factores solubles presentes en el

sobrenadante generado a partir de linfocitos CD8 activados (35). Estos productos son quimiocinas, en concreto la SDF-1. Recientemente se ha descrito que las células del epitelio vaginal, endocervical y rectal producen grandes cantidades de esta quimiocina, que actuaría bloqueando la propagación de variantes X4. Este fenómeno de inmunidad protectora a nivel de mucosas explicaría por qué sólo las variantes R5 se propagan en la primo infección (36) .

- **Cinética de respuesta inmune en los distintos estadios de la infección**

PRIMOINFECCIÓN

Tras el contacto con el VIH se produce un periodo ventana de 4-12 semanas, que corresponde a la fase de primoinfección, durante el cual no es posible detectar la presencia de anticuerpos específicos frente al VIH, a pesar de existir niveles de viremia elevados. Durante este periodo es posible detectar actividad citotóxica frente al VIH mediante la caracterización clonal de los linfocitos CD8 del paciente. La detección de actividad antiviral celular en ausencia de anticuerpo sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos. Sin embargo, la falta de detección de anticuerpos más precozmente puede ser debida a la existencia de niveles muy elevados de antígeno, que impiden la detección de anticuerpos libres en los primeros estadios de la infección. Probablemente, ambos brazos de la inmunidad (humoral y celular) son importantes en el control de la replicación viral tras la primoinfección. Este control es el resultado del equilibrio entre dos factores: la virulencia de las cepas infectantes y la intensidad de la respuesta antiviral generada por el hospedador. La resultante de estos dos factores se refleja en la carga viral basal del paciente tras la primoinfección, que representa un dato de enorme valor pronóstico en la evolución de la infección, ya que indica el equilibrio alcanzado en un sujeto determinado entre el virus y su sistema inmune (37). Esta respuesta antiviral es incapaz de erradicar el virus, que ya se ha acantonado. Se establece así una infección crónica persistente en el sujeto infectado.

FASE CRÓNICA DE LA INFECCIÓN

En esta fase se mantienen durante años respuestas celulares y humorales intensas frente al VIH. Sin embargo, los mecanismos de inmunosupresión y de

destrucción de los linfocitos CD4 por el VIH que se producen de forma persistente y a medio plazo conllevarán una incapacidad progresiva del sistema inmune para contener la replicación viral. A esto se unirá la emergencia de variantes más agresivas, que aumentarán la destrucción inmunológica y desplazarán el equilibrio virus-hospedador a una situación de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión.

ESTADIO AVANZADO DE LA ENFERMEDAD

Se caracteriza este estadio por la aparición de enfermedades oportunistas y analíticamente por la caída de linfocitos CD4 y por una elevación de la carga viral. Disminuyen los niveles de anticuerpos frente a p24 y otras proteínas virales; decrece la tasa de anticuerpos neutralizantes, la actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Esta situación terminal en el sistema inmunológico es debida probablemente a un aumento en la cinética de replicación viral, debido a la generación de mutantes de escape, incapaces de ser detenidos por el sistema. Se entra así en un círculo vicioso, en el que el deterioro inmunológico progresivo permite una replicación viral más agresiva (38).

El VIH-2 posee características microbiológicas semejantes a las descritas pero suele afectar a tipos poblacionales diferentes (39-44).

2.2. Aspectos epidemiológicos

Los mecanismos de transmisión de esta enfermedad (45-73), así como la epidemiología general (74-78) aunque revisados no se exponen por escapar a los objetivos del estudio.

El registro nacional de sida (79), en su informe semestral de 30 de junio de 2002, refiere los siguientes datos:

- Durante el año 2001 se estima que en España se diagnosticaron 2.336 nuevos casos de sida.
- Esta cifra es un 12% menor que la del año anterior.

- La mayor caída en las cifras de diagnóstico de sida disminuyeron espectacularmente en los años 1996-97, mientras que en los últimos años el descenso se ha ralentizado.
- Al hablar de casos de sida nuevos no se refleja necesariamente la incidencia actual de nuevas seroconversiones.
- Desde 1981 se han notificado un total de 63.574 casos de sida, de los cuales un 53% han fallecido.

El mayor grupo de riesgo actualmente lo constituye el sexo masculino (81,2%); la edad promedio ha ascendido a 38,8 años y los casos pediátricos suponen un 0,3%.

La vía de transmisión más frecuente ha sido compartir material de inyección para la administración parenteral de drogas (52%), lo que se confirma tanto en hombres (53%), como en mujeres (49%). La transmisión por relaciones heterosexuales no protegidas asciende al 24%, con especial relevancia entre las mujeres, donde representa el 40% de los casos. La tercera vía de transmisión más frecuente está representada por las relaciones homosexuales no protegidas entre hombres, que suponen el 14% de todos los casos .

En resumen, las vías de contagio contabilizadas en porcentajes se pueden resumir de la siguiente manera, según el Registro Nacional sobre el SIDA:

a. ADVP	52%
b. Relación heterosexual	24%
c. Relación homosexual	14%
d. Otras vías	10% (transmisión vertical, transfusiones y causa no filiada)

En 2001 la incidencia global de casos de sida ha continuado descendiendo, pero a un ritmo menor que en años anteriores. En la categoría de transmisión homo/bisexual y heterosexual el número actual de nuevos diagnósticos de sida permanece prácticamente estancado. Un comportamiento similar se observa en la tendencia de casos de sida de la mayoría de comunidades autónomas. Las enfermedades que sugieren el diagnóstico de sida en los pacientes son múltiples,

como veremos más adelante; en nuestro medio, las más significativas a fecha 30 de junio de 2002 se recogen en la tabla I.

Tabla I. Patología diagnóstica de sida más frecuente

TUBERCULOSIS	30,4%
NEUMONÍA POR <i>P. CARINII</i>	23,0%
CANDIDIASIS ORO-ESOFÁGICA	14,2%
SÍNDROME CAQUÉCTICO	9,9%
TOXOPLASMOSIS CEREBRAL	7,2%
NEUMONÍA BACTERIANA	5,4%
SARCOMA DE KAPOSI	4,2%
LEUCOENCEFALOPATÍA M. P.	3,6%
LINFOMA NO HODGKIN	3,3%
ENCEFALOPATÍA VIH	2,8%
OTRAS	5,8%

2.2.1. La epidemia de VIH/sida en el mundo

El programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida estimaba que a 30 de junio de 2002 había en el mundo 42 millones de personas infectadas por el VIH o con sida, de los cuales 2,7 millones son niños menores de 15 años. Durante este año se estima que se incrementaron en 5 millones las nuevas infecciones por VIH. Estas cifras son escalofriantes y depresivas, pero mucho más lo son las defunciones, que en este último año sumaron la cifra de 3 millones de personas, de los cuales 580.000 han sido menores de 15 años. Para revisar los datos estadísticos

de los diferentes países y zonas geográficas en mayor detalle, se remite al lector al informe original (80).

Recientemente, en la Conferencia Internacional sobre el sida, que ha tenido lugar en julio de 2002 en Barcelona, se ha llegado a la conclusión de que la mortalidad de esta epidemia debe ser controlada, logrando que el acceso a la medicación antirretroviral sea de cobertura más universal. La expectativa de la OMS es que, en el año 2005, la mitad de los pacientes con sida se vean beneficiados de la terapia. Asimismo se ha instado a los gobiernos a que tomen medidas para la consecución, por parte de la industria farmacéutica, de obtener genéricos que permitan una mayor cobertura a un menor coste. Este es el caso de Brasil, que se ha tomado como un brillante ejemplo a seguir, por parte de países con una alta incidencia del problema.

2.3. Diagnóstico de la infección por VIH

Aunque la clínica de esta enfermedad es muy elocuente, lo cierto es que el diagnóstico definitivo exige métodos de laboratorio. Las pruebas serológicas para el diagnóstico se recogen en la tabla II.

Tabla II. Clasificación de las técnicas de laboratorio diagnósticas de VIH

Métodos directos	-Cultivo viral -Detección de ácidos nucleicos: PCR, LCR, bDNA, NASBA. -Antigenemia p24
Métodos indirectos	-Detección de anticuerpos específicos -Pruebas de <i>screening</i> -Pruebas de confirmación y suplementarias -Investigación de la inmunidad celular específica

En la tabla III se exponen las principales pruebas serológicas indirectas. A continuación se describen las pruebas más relevantes, de forma más detallada.

Tabla III. Pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por VIH

Pruebas de <i>screening</i>	-Enzimoimmunoanálisis: indirecto, competitivo, tipo <i>sandwich</i> y de captura. -Otros: pruebas de aglutinación, métodos de adherencia y análisis por <i>dot-blot</i> .
Pruebas de confirmación	- <i>Western Blot</i> -Inmunofluorescencia indirecta -Análisis por radioinmunoprecipitación -Inmunoanálisis lineal y variantes

En primer lugar repasaremos los aspectos más importantes de los dos tipos de pruebas indirectas (*screening* y confirmación), para luego comentar algunos datos respecto a las pruebas directas (antigenemia, antígeno p24, aislamiento viral y diagnóstico genético) y finalmente desarrollar la importancia de la determinación de la carga viral.

1. Pruebas de *screening*. El método más utilizado es el enzimoimmunoanálisis (EIA)(81). Existen diferentes tipos de EIA, dependiendo de la naturaleza del antígeno que se utilice:

- Antígeno procedente del lisado viral de un cultivo (EIA de 1ª generación).
- Antígeno procedente de proteínas recombinantes o péptidos sintéticos, que reproducen epítomos del virus (EIA de 2ª generación).

Los de segunda generación son más sensibles, y sobre todo más específicos (82). Estas pruebas pueden a su vez estar diseñadas para actuar de modo indirecto o competitivo, según el mecanismo por el que se reconozca la presencia de anticuerpos en la muestra problema; en general los EIA indirectos son más sensibles y los EIA competitivos más específicos.

En los últimos años se han desarrollado otras técnicas de EIA, que son más sensibles y específicas que las iniciales. Las dos técnicas principales son la EIA de tipo *sandwich* (EIA de 3ª generación) y el EIA de captura. Utilizan como antígenos proteínas recombinantes o péptidos sintéticos (de 10 a 40 aminoácidos) específicos del VIH-1 (en ocasiones en asociación con otros específicos del VIH-2). Pueden

detectar todas las subclases de anticuerpos y no sólo la IgG; por este motivo su sensibilidad es mayor en el reconocimiento de la primoinfección por VIH-1, cuando la IgM es el primer marcador de la seroconversión, y en el diagnóstico de la infección pediátrica, que cursa con IgM e IgA sólo si el niño está infectado (83).

Con el fin de reducir el tiempo de diagnóstico en el periodo ventana se han desarrollado los EIA de 4ª generación, que permiten la detección simultánea de antígeno y anticuerpo, con una media de 8 días de adelanto respecto a los EIA de 3ª generación (84).

Actualmente existen más de 130 pruebas comerciales para la detección de anticuerpos frente al VIH-1 y 2 en suero; en general todas ellas gozan de una excelente sensibilidad, superior al 99,5%.

Dentro de este grupo de pruebas, incluimos las de detección rápida. Existen dos pruebas que permiten detectar anticuerpos anti-VIH-1 con gran rapidez y sencillez: las pruebas de aglutinación y las de inmunoadherencia (*dot-blot*). Se han comercializado varias pruebas de aglutinación que utilizan proteínas recombinantes o péptidos sintéticos del VIH-1 que muestran una excelente sensibilidad y especificidad. La disponibilidad de estas pruebas, más baratas y de más fácil realización que los EIA, también ofrece ventajas para los países del Tercer Mundo, aunque su menor sensibilidad y, sobre todo, su menor especificidad, deben ser consideradas en estos casos (87,88).

La posibilidad de detectar anticuerpos frente al VIH-1 en saliva u orina ofrece también indudables ventajas con respecto al suero, ya que la recogida de las muestras es incruenta, no precisa material especial, es más barata y disminuye casi totalmente el riesgo de contagio por parte del personal sanitario (89).

2. Pruebas de confirmación. El *Western Blot* (WB) es el método más empleado para la confirmación de los resultados obtenidos con las pruebas de *screening*. Permite discriminar frente a qué antígenos virales se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra problema. Otras metodologías de confirmación como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o el análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA), presentan una alta subjetividad y complejidad, que dificulta su utilización sistemática como pruebas de confirmación. Según los

criterios de la OMS, la positividad en el WB para VIH-1 requiere la presencia de al menos 2 bandas de la envoltura la negatividad resulta de la ausencia de bandas y los restantes patrones se consideran indeterminados (85).

Una de las limitaciones del WB es el diferente valor predictivo diagnóstico que tiene cada una de las bandas. Las bandas del *core* p17 y p24 pueden ser fruto de reactividad inespecífica, detectándose hasta en el 15-20% de los donantes de sangre no infectados. La presencia de anticuerpos frente a las proteínas de la envoltura es mucho más específica, aunque también se han descrito falsos positivos. Sin embargo, la sensibilidad del WB es mayor para detectar anticuerpos frente a proteínas del *core* que de la envoltura. Actualmente existen WB que incorporan, junto al lisado viral, proteínas recombinantes o péptidos sintéticos correspondientes a proteínas de la envoltura, en un intento por salvaguardar la sensibilidad frente a estos antígenos, que son los más específicos. Un resultado indeterminado en el WB del VIH-1 puede corresponder a diferentes situaciones:

- Infección por VIH-2.
- Seroconversión para VIH-1 antes de que aparezcan cada una de las bandas del perfil completo de anticuerpos anti-VIH-1.
- Enfermedad avanzada.
- Niños nacidos de madres seropositivas, tanto si se trata de niños infectados como portadores pasivos de anticuerpos maternos durante el primer año de vida.
- Individuos africanos.
- Reactividad inespecífica o cruzada con otros anticuerpos, como se ha descrito en sujetos con enfermedades autoinmunes, mujeres multíparas o, en menor proporción, donantes de sangre sanos (86).

Detección del antígeno p24. Desde 1986 se dispone de pruebas de EIA para el reconocimiento de antígenos (p24) del VIH en plasma y otros líquidos biológicos. La proteína p24 puede reconocerse durante la primoinfección, tanto por VIH-1 como por VIH-2, con un periodo ventana muy corto (tabla IV). Desde 1996, en Estados Unidos se ha establecido la obligatoriedad de descartar la antigenemia en todos los donantes de sangre, en un intento de acortar el máximo el periodo ventana (90).

Tabla IV. Aplicaciones de la detección de antigenemia p24

1	Monitorización de la respuesta a antivirales
2	Diagnóstico precoz de la infección aguda por VIH-1
3	Diagnóstico de la infección perinatal
4	Identificación de individuos seropositivos con alta infectividad
5	Reconocimiento de la replicación viral en cultivos celulares

La detección de antigenemia en seropositivos depende de varios factores, tal como se recoge en la tabla V.

Tabla V. Factores que condicionan la detección de antigenemia

1	Estadio evolutivo de la enfermedad por VIH-1
2	Raza
3	Administración de antivirales
4	Infecciones oportunistas concomitantes
5	Tipo de prueba de detección de antigenemia
6	Tratamiento ácido o básico de la muestra (para disociar inmunocomplejos)

Aislamiento del VIH en cultivos celulares. Quizás la técnica más específica para el diagnóstico de la infección por retrovirus es el aislamiento vírico; el cultivo vírico es particularmente útil en el diagnóstico de la infección pediátrica y ante la sospecha de infección silente (91). El cocultivo de células mononucleares de sangre periférica de un paciente infectado junto con el mismo elemento de un donante sano es el método más eficaz para el aislamiento del virus. La demostración de la presencia del virus en cultivo puede hacerse mediante diversas técnicas:

- Observación directa del efecto citopático con un microscopio óptico invertido.
- Detección de proteínas específicas en el sobrenadante (p24).
- Determinación de la actividad enzimática de la transcriptasa inversa.
- Detección de ADN proviral o del ARN del virus mediante RCP.
- Reconocimiento de partículas víricas mediante microscopía electrónica.

Diagnóstico genético. Se realiza utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), que se explica a continuación:

PCR en el diagnóstico de la infección por VIH

En esencia, una RCP es una reacción cíclica repetida un número determinado de veces. En cada ciclo se realizan las siguientes etapas:

- Disociación o desnaturalización de las hebras de ADN.
- Hibridación de los cebadores con la hebra de ADN molde.
- Copia o extensión de los nuevos fragmentos.

Existen dos situaciones en las que la RCP es imprescindible para el diagnóstico de la infección por VIH: en niños recién nacidos de madres seropositivas y en los sujetos con un patrón serológico indeterminado. En el *screening* de donantes de sangre, la RCP permite reducir al máximo el periodo de infectividad que precede la seroconversión; esta metodología también es aplicable a los virus de la hepatitis B y C (92).

Carga viral. Es la cuantificación del nivel de virus presente en plasma, suero e incluso en tejidos. Los avances en la dinámica de la infección por VIH y la relación entre carga viral y progresión de la enfermedad proporciona una información crucial para el control de los pacientes infectados. Existen diferentes técnicas de cuantificación de la carga viral y, aunque difieren en su metodología, todas están basadas en una de las propiedades del ARN y ADN, que es la complementariedad de secuencia. Esto proporciona una alta especificidad a la prueba. Las pruebas de cuantificación de carga viral pueden dividirse en métodos de amplificación de la señal y métodos de amplificación de la secuencia; todas ellas presentan sensibilidad, reproductibilidad y especificidad similares (93). Otra forma de cuantificar retrovirus es mediante el uso de la actividad retrotranscriptasa de los virus presentes en la muestra analizada (94); el resultado obtenido proporciona información real sobre la cantidad de virus infecciosos presentes en la muestra, sin tener en cuenta los fragmentos correspondientes a virus defectuosos.

Uso clínico de la carga viral

Desde 1996 se sabe que la carga viral predice la evolución más o menos rápida a sida en individuos infectados por VIH, de manera independiente de la cifra de linfocitos CD4 (95). En la actualidad, las recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral, así como la evaluación y seguimiento de los individuos infectados por VIH, se basan en el examen conjunto de la viremia basal y el recuento de linfocitos CD4 (96). El criterio que mejor define el éxito o el fracaso del tratamiento antirretroviral, y que se ha impuesto en la práctica clínica, es la cuantificación de la viremia plasmática. Los cambios precoces en la carga viral en respuesta al tratamiento antirretroviral predicen su eficacia a largo plazo. El mayor beneficio clínico se observa en los sujetos con reducciones intensas y precoces de la carga viral (97).

Los niveles de carga viral deben disminuir rápidamente tras el inicio del tratamiento, del orden de 1,5 a 2 logaritmos (logs). Sería una disminución exponencial de su carga, por ejemplo bajando de 100.000 copias a 15-20.000 en las primeras 12 semanas. En líneas generales, se considera éxito lograr una supresión máxima de la replicación viral, definida como “viremia indetectable” y mantenida en el tiempo. El fracaso terapéutico se establece, cuando no se logran estos objetivos o cuando, tras haberse logrado, hay un rebrote de la carga viral, reflejo de un escape viral, quizás como consecuencia del desarrollo de variantes mutantes resistentes o de una falta de cumplimiento correcto del tratamiento (98).

La mayoría de pacientes mantiene una replicación activa en lugares protegidos, como monocitos-macrófagos o el sistema nervioso central (99).

2.4. Clasificación de la infección por VIH

Las clasificaciones de 1986 y de 1987 y la definición de sida de los CDC para los adultos (100) fueron sustituidas por otra, a partir de 1993 (101-107). La incorporación de la tuberculosis en cualquier localización como nuevo criterio de

sida ha representado en España un incremento superior al 20% del número de nuevos pacientes diagnosticados como enfermos de sida.

2.4.1. Clasificación de la OMS/1993

Establece criterios pronósticos y evolutivos, clasificando a los pacientes infectados por estadios, teniendo en cuenta parámetros clínicos y biológicos de gran importancia, como el recuento linfocitario total y el de linfocitos T CD4 (108). Estas variables se han demostrado de gran utilidad para predecir la aparición de procesos oportunistas, lo que significa la posibilidad de aplicación de protocolos de profilaxis primaria (Tabla VI).

Tabla VI. **Clasificación de la OMS/1993**

	Linfocitos totales cél/mm ³	Linfocitos T CD4 cél/mm ³	Estadios clínicos			
			1	2	3	4
A	>2000	>500	1A	2A	3A	4A
B	1000-2000	200-500	1B	2B	3B	4B
C	<1000	<200	1C	2C	3C	4C

Estadio I

- Paciente asintomático.
- Linfadenopatía general progresiva (PGP).
- Nivel 1: asintomático, actividad normal.

Estadio II

- Pérdida de peso <10%.
- Manifestaciones cutáneas menores: dermatitis seborreica, onicomicosis, úlceras orales recurrentes, queilitis angular.
- Herpes zoster durante los últimos cinco años.
- Infecciones respiratorias altas recurrentes.
- Y/o Nivel 2: presencia de síntomas leves, actividad normal.

Estadio III

- Pérdida de peso >10%.
- Diarrea crónica inexplicada de >1 mes de evolución.
- Fiebre prolongada constante o intermitente, de más de un mes de evolución.
- Candidiasis oral o presencia de leucoplasia vellosa.
- Tuberculosis pulmonar en el último año.
- Infecciones bacterianas severas: neumonía, piomiositis.
- Y/o Nivel 3: paciente encamado <50% del tiempo en el último mes.

Estadio IV

- Síndrome caquético.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes de evolución.
- Infección por citomegalovirus con afectación de otros órganos además de hígado, bazo o ganglios linfáticos.
- Infección por virus del *Herpes simplex* mucocutáneo, de más de un mes de duración.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Micosis diseminadas producidas por histoplasmosis o coccidioidomicosis.
- Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar.
- Infección diseminada por micobacterias atípicas.
- Tuberculosis extrapulmonar.
- Sepsis por *Salmonella*.
- Linfoma.
- Sarcoma de Kaposi.
- Encefalopatía por VIH.

Y/o Nivel 4: paciente encamado más del 50% del día el último mes.

Definición vigente de caso de sida. La definición de sida ha incluido de forma sumatoria las diferentes patologías que van presentándose en los pacientes afectos, con una frecuencia y gravedad importantes, y las situaciones representativas de profunda inmunosupresión, que se manifiestan con datos de laboratorio alterados. Actualmente la definición considera sida, cuando incluye al menos una de las entidades que se detallan en la tabla VII, sumado a la existencia de un resultado positivo de anticuerpos anti-VIH (101).

Tabla VII. **Situaciones clínicas diagnósticas de sida**

<ol style="list-style-type: none"> 1.-Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar 2.-Candidiasis esofágica 3.-Carcinoma de cérvix invasivo* 4.-Coccidioidomicosis diseminada extrapulmonar y extraganglionar (cervicales o hiliares) 5.-Criptococosis extrapulmonar 6.-Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes de evolución 7.-Infección por citomegalovirus fuera del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de más de un mes de edad 8.-Retinitis por citomegalovirus 9.-Encefalopatía multifocal progresiva 10.-Infección por <i>Herpes simplex</i> con úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad 11.-Histoplasmosis diseminada extrapulmonar y extraganglionar (cervicales o hiliares) 12.-Isosporidiasis crónica (>1 mes) 13.-Sarcoma de Kaposi 14.-Linfoma de Burkitt 15.-Linfoma inmunoblástico 16.-Linfoma cerebral primario 17.-Infección diseminada por <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> 18.-Tuberculosis pulmonar* 19.-Tuberculosis diseminada* 20.-Infección diseminada por otras micobacterias 21.-Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> 22.-Neumonía recurrente* 23.-Leucoencefalopatía multifocal progresiva 24.-Sepsis recurrente por especies de salmonela diferentes de la <i>Salmonella typhi</i> 25.-Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad 26.-Síndrome constitucional caquéctico <p>* Incorporadas en la revisión de 1993 como condición definitoria de sida, y aceptadas por la OMS para Europa, y que no se aceptaban como definitorias de sida en las clasificaciones de 1986 y 1987.</p>
--

En el año 1997 se realizó una nueva propuesta de otras entidades que definiría un caso de sida, que deberían añadirse a la tabla VII, y que se muestran en la tabla VIII (109).

Tabla VIII. **Nuevas entidades propuestas como definitivas de un caso de sida**

INFECCIONES OPORTUNISTAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Microsporidiasis diseminada o crónica (episodios superiores a 4 semanas) 2. Infección crónica por <i>Cyclospora cayetanensis</i> 3. Infección diseminada por <i>Penicillium marneffeii</i> 4. Bartonelosis recurrente o extracutánea 5. Infección diseminada o cerebral por <i>Trypanosoma cruzii</i> 6. Infección por <i>Rhodococcus equii</i> 7. Leishmaniasis visceral, crónica o recurrente
NEOPLASIAS OPORTUNISTAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoma anal 2. Leio o leiomiomasarcoma (Epstein Barr positivo) 3. Enfermedad de Hodgkin recurrente o extraganglionar (Epstein Barr positivo)

Las clasificaciones actuales nos permiten encuadrar al paciente afecto en un nivel de competencia inmunológica determinado y ello nos permitirá iniciar el tratamiento antirretroviral o preventivo específico que creamos conveniente, materia que será objeto del próximo capítulo. Las clasificaciones relativas a niños menores de 13 años (110) no son objeto de estudio en el presente trabajo.

2.5. Tratamiento antirretroviral

Las situaciones que condicionan el empleo generalizado de antivirales en la infección por VIH son fundamentalmente dos: la infección precoz del SNC y la latencia del virus dentro de las células hospedador durante un periodo de tiempo indefinido. Por estas razones el antirretroviral ideal debería cumplir las siguientes condiciones: cruzar la barrera hematoencefálica, ser económico, inocuo y administrarse por vía oral. La administración de un tratamiento antirretroviral a los pacientes con sida se basa en las siguientes premisas referentes a la enfermedad:

- La replicación activa del VIH es importante en la patogenia y el mantenimiento de la enfermedad.
- En algún momento concreto de la enfermedad la mayoría de las células T colaboradoras o macrófagos están infectadas por el virus.
- Las células infectadas mueren en un periodo relativamente corto.
- Se puede interrumpir la replicación del VIH y, por tanto, bloquear la diseminación del virus.
- Los órganos afectados tienen cierto grado potencial de regeneración tisular y funcional.

Por estas razones, el tratamiento de la infección por VIH persigue los siguientes objetivos:

- Lograr la supresión de la replicación viral y con ello evitar los efectos nocivos sobre los sistemas inmunitario y nervioso. Si se consigue suprimir al máximo la replicación viral (<20-50 copias de ARN del VIH-1/ml en plasma), y mantener el tratamiento con buena adherencia, esta situación puede mantenerse al menos 3-5 años, sin que se seleccionen resistencias y con escasa evolución genética del virus (111).
- Restaurar la función inmunológica perdida. Con un tratamiento efectivo, el sistema inmunitario se recupera a un ritmo más o menos constante y casi independientemente del grado de deterioro que se hubiera alcanzado. Ello incluye la capacidad de respuesta frente a nuevos antígenos y la capacidad de respuesta frente a antígenos con los que ya se había estado en contacto, pero que en apariencia se había perdido; es decir, el paciente pierde la anergia característica de fases avanzadas de la enfermedad (112).

- Lograr en el futuro una vacuna, que evite la infección o que sea capaz de eliminar los virus que ya estén integrados en las células diana (113).

El primer medicamento con actividad antirretroviral ensayado en clínica fue la *zidovudina* (AZT), un nucleósido análogo de la timidina, que inhibía la transcriptasa inversa. Este ensayo se completó en 1986, pero empezó a administrarse a pacientes antes de completar la totalidad de los ensayos clínicos, al observar la gran efectividad del producto (114). A partir de aquel momento, en menos de 10 años, se han comercializado más de 11 medicamentos con actividad y efectividad frente al VIH-1. Dependiendo de dónde actúan pueden ser inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos o no de los nucleósidos, inhibidores de la proteasa y otros grupos de menor interés, que se describirán al final de este capítulo.

La comercialización de los inhibidores de la proteasa (IP) en 1996, que introdujo un cambio en la estrategia terapéutica, en forma de combinaciones potentes (casi siempre de tres medicamentos o más), así como la posibilidad de monitorizar la respuesta terapéutica mediante la medición de la carga viral plasmática, representaron una verdadera revolución en el tratamiento de esta infección. Estos cambios han conducido a una reducción de las complicaciones clínicas y a un aumento espectacular de la supervivencia. En este contexto positivo, aparte de los fármacos en sí, cuestiones como la simplificación de las pautas terapéuticas, la adherencia, entendiéndose como tal la fidelidad del paciente en realizar el tratamiento, las interacciones medicamentosas y la tolerancia a largo plazo han pasado a ocupar un primer plano. En el lado negativo, la imposibilidad de elaborar una vacuna efectiva hace pensar de momento en la imposibilidad de erradicar el proceso y hace que los tratamientos previstos deban ser planificados de por vida y precisando un equipo de tratamiento interdisciplinario, que cubra todas las necesidades del paciente (115).

Para completar este apartado, recurrimos al empleo de tablas aclaratorias (tablas IX-XII), en las cuales se incluyen datos como: nombre genérico, mecanismo de acción, dosis recomendadas y efectos adversos. Más adelante se exponen las interacciones con otros fármacos de utilización habitual en estos pacientes (116-119).

La terapia antirretroviral de alta actividad (TAAA), ha demostrado una gran eficacia en muchos pacientes, pero no en su totalidad. Así, en un reciente estudio (120), se observa que el 9,9% de los pacientes progresan en la evolución de su enfermedad, independientemente de la mejoría en su recuento de CD4+, carga viral o niveles de hemoglobina. No por ello deja de ser importante la introducción de esta terapia, incluso como prevención, en países con un alto riesgo de contagio (121).

Tabla IX. Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN)

Nombre genérico	Mecanismo acción	Dosis	Efectos secundarios
Abacavir (ABC)	Análogo carbocíclico de la guanósina	300 mg 2 x d	4% hipersensibilidad: fiebre, posible <i>rash</i> , intolerancia gastrointestinal (GI). Se resuelve con 2 días sin tratamiento. NO DEBE READMINISTRARSE
Didanosina (ddI)	Análogo del nucleósido inosina	400 mg 1 x d	- Neuropatía periférica 15% - Pancreatitis rara
Lamivudina (3TC)	Análogo del nucleósido citosina	150 mg 2 x d	- Bien tolerado - Efectivo frente virus hepatitis B
Estavudina (d4T)	Análogo del nucleósido timidina	40 mg 2 x d	-Neuropatía periférica 1-4% en estudios precoces. 24% en pacientes <50CD4+ -Acidosis láctica severa
Zalcitabina (ddC)	Análogo del nucleósido histidina	0,375-0,75 mg 3 x d	- Neuropatía periférica 17-31% - Úlceras orales
Zidovudina (AZT,ZDV)	Análogo del nucleósido timidina	300 mg 2 x d	-Náuseas, cefalea, astenia, anemia, neutropenia, neuropatía, miopatía
AZT + 3TC		1 tableta 2 x d	
AZT + 3TC + ABC		1 tableta 2 x d	
Tenofovir	Inhibidor de la transcriptasa inversa, análogo de nucleótidos (ITIAN)	300 mg 1 x d con la comida	- Astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia -Activo frente virus hepatitis B

Tabla X. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

Nom. genérico	Mecanismo acción	Dosis	Efectos secundarios
Delavirdina	Derivado de la piperacina	400 mg	- <i>Rash</i> cutáneo transitorio

		2 tabl. 3 x d	-Inhibe fármacos que utilicen el citocromo P450 -La hipoclorhidria disminuye su absorción
Efavirenz	Derivado benzoxacínico	600 mg 1 x d	- <i>Rash</i> cutáneo transitorio -Síntomas SNC (somnia, insomnio, confusión, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia. -Incremento transaminasas -Test del <i>Cannabis</i> falso+ -Teratógeno en monos
Nevirapina	Derivado dipiridodiacepinonas	200 mg 1x d las 2 pr. s 200 mg 2 x d	- <i>Rash</i> cutáneo transitorio -Incremento transaminasas -Hepatitis -Induce fármacos que utilizan el citocromo P450

Tabla XI. **Inhibidor de la ribonucleótido-reductasa (IRR)**

Nombre genérico	Mecanismo acción	Dosis	Efectos secundarios
Hidroxiurea (no aprobado por la FDA)	Reduce niveles intracelulares de trifosfato de dioxinucleósido	500 mg 2 x d	- Citopenias - Hepatotoxicidad - Incrementa riesgo de neuropatías -Teratógeno

Tabla XII. Inhibidores de la proteasa (IP)

Nombre genérico	Mecanismo acción	Dosis	Efectos secundarios
Amprenavir	Compuesto péptido mimético	1200 mg (8 cáps) 2 x d	-Intolerancia gastrointestinal (GI) -Parestesia oral - <i>Rash</i> cutáneo -Incrementa transaminasas -Hiperglicemia -Redistribución anormal de las grasas -Incremento del sangrado en hemofílicos
Indinavir	Compuesto péptido-mimético	800 mg (2 cáps) 3 x d	-Nefrolitiasis -Intolerancia GI -Aumenta bilirrubina ind. -Hiperglicemia -Incremento del sangrado en hemofílicos -Redistribución anormal de las grasas -Cefalea, visión borrosa, <i>rash</i> , gusto metálico, trombocitopenia, alopecia
Nelfinavir	Compuesto no péptido-mimético	1250 mg (5 cáps) 2 x d	-Diarrea -Hiperglicemia -Redistribución anormal de las grasas -Incremento del sangrado en hemofílicos
Ritonavir	Compuesto péptido-mimético	600 mg (6 cáps) 2 x d	-Intolerancia GI -Parestesias -Hepatitis, pancreatitis -Alteración del gusto -Hiperglicemia -Redistribución anormal de las grasas -Incremento del sangrado en hemofílicos -Incremento de los triglicéridos >200%, aumento

			transaminasas, elevación CPK, aumento ácido úrico
Lopinavir/Ritonavir	Compuesto péptido-mimético	400+100 mg (3 cáps) 2 x d	-Intolerancia GI -Elevación transaminasas -Hiperglicemia -Redistribución anormal de las grasas -Sol. oral 42% alcohol
Saquinavir (cáps. gelatina)	Compuesto péptido-mimético	1600 mg (8 cáps) 3 x d	-Intolerancia GI -Cefalea -Elevación transaminasas -Hiperglicemia -Redistribución anormal de las grasas -Incremento sangrado en hemofílicos
Saquinavir (cáps. duras)		400 mg (2 cáps) Usar con Ritonavir	

2.5.1. Pautas de tratamiento

Está claro que el advenimiento de la progresión farmacológica, desde 1996, ha abierto una puerta al mejor pronóstico de esta enfermedad; pero también han aumentado los posibles problemas derivados de la utilización a largo plazo de estos fármacos. Algunos de ellos son irreversibles, como la lipodistrofia (122), los fallos masivos hepáticos (123), la demencia (124) y otros. Esto exige que, antes de indicar el inicio de la terapéutica, de gran responsabilidad para el clínico, se deban ponderar todos los parámetros disponibles. Para contribuir a tomar tal decisión, resulta útil el esquema propuesto por Gatell (115), representado en la tabla XIII.

Tabla XIII. Recomendaciones para el inicio de la terapia antirretroviral

Síntomas	CD4	Carga viral		
		<5.000	5.000-30.000	>30.000
Sí	Cualquier n° CD4	R	R	R
No	0-350	R	R	R
No	351-500	C	R	R
No	>500	E	C	R

C: Considerar E: Esperar R: Recomendar

Las pautas terapéuticas actuales son más agresivas que antaño, de modo que, cuando la evolución del proceso hace pensar en la progresión de la enfermedad, aun con parámetros analíticos no definitorios de enfermedad en progresión, se inicia la terapia antirretroviral. A continuación se exponen, de forma esquemática y siguiendo a Gatell (115), los tratamientos iniciales que se recomiendan (tabla XIV), cuándo es conveniente cambiar el tratamiento (tabla XV) y qué terapéutica se propone cuando existen fracasos (tabla XVI).

Tabla XIV. Tratamiento antirretroviral inicial. Ventajas e inconvenientes.

	Ventajas	Inconvenientes
Regímenes recomendados		
2 ITIAN ^a + 1 IP ^b	-Datos clínicos -Experiencia larga	-Incomodidad -Muchas pastillas -Toxicidad -Invalida alternativas con IP
2 ITIAN ^a + 1 ITINN ^c	-Evita IP -Pocas pastillas	-Poca experiencia a largo plazo -Invalida alternativas con ITINN
1-2 ITIAN ^a + 2 IP ^d	-Potencia elevada -Mejora dosificación de IP	-Incomodidad -Muchas pastillas -Toxicidad -Invalida alternativas con IP
Regímenes que pueden considerarse		
3 ITIAN ^e	-Evita IP e ITINN -Pocas pastillas	-Poca experiencia -Puede invalidar alternativas con ITIAN
Regímenes en proceso de evaluación		
1-2 ITIAN ^b + 1 ITINN ^c + 1 IP	-Potencia elevada	-Toxicidad potencial -Invalida todas las alternativas futuras

^a AZT + 3TC/ddI o d4T + 3TC/ddI. El Abacavir puede ocupar cualquier lugar

^b Indinavir o nelfinavir

^c Efavirenz o nevirapina

^d Ritonavir + saquinavir/indinavir

^e Hay experiencia con AZT + 3TC + Abacavir y con d4T + ddI + 3TC

Tabla XV. Situaciones en que se puede considerar un cambio terapéutico

Motivo del cambio	Observaciones
Toxicidad (a) o prevención o incomodidad o	

falta de adherencia o problemas fármaco-dinámicos.	
Carga viral indetectable (b,c)	Cambiar el medicamento implicado si es fácil de identificar
Carga viral detectable	Cambiar todo el régimen terapéutico
Falta de respuesta virológica	
Carga viral detectable, tras 8-24 semanas (d) de haber iniciado tratamiento	-Continuar con el mismo tto. -Valorar la adherencia -Valorar la resistencia primaria -Considerar intensificación
Carga viral detectable a las 24-36 sem. de haber iniciado el tratamiento o rebrote virológico tras respuesta inicial (d)	Cambiar todo el régimen terapéutico

- (a) La situación más frecuente es tratar de revertir las alteraciones metabólicas y la lipodistrofia asociada con IP.
- (b) Por debajo de 200-500 copias/ml o de 20-50 copias/ml, según el método que se utilice.
- (c) Puede actuarse de la misma manera si la carga viral es todavía detectable, pero lleva menos de 8-24 semanas de tratamiento.
- (d) El tiempo que se tarda en alcanzar el resultado depende de la potencia del tratamiento, de la carga viral basal y del objetivo que se proponga.

Tabla XVI. Sugerencias para efectuar cambios ante fracaso virológico

Régimen inicial	Alternativa tras primer fallo (a)	Alternativa tras segundo fallo (b)
2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN + 2 IP	2 ITIAN + 1-2 IP o 1 ITINN
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN + 2 IP
3 ITIAN	2 ITIAN + 1 IP o 2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + 1 ITINN + 1-2 IP o 2 ITIAN + 1-2 IP

- (a) Deben cambiarse todos los medicamentos, si es posible, incluso en caso de que dispongamos de determinaciones de resistencia y no se detecte para alguno de los miembros de la combinación.
- (b) Deben cambiarse todos los medicamentos, si es posible. Hay que orientarse mediante las determinaciones de resistencias, si están disponibles, y debe considerarse reciclar medicamentos del régimen inicial.

2.5.2. Monitorización de la eficacia de TAAA

Respuesta virológica. El objetivo es conseguir una supresión lo más rápida posible y duradera de la replicación viral; el umbral de descenso que se logra a las 4-8 semanas se correlaciona con la durabilidad de la respuesta. El objetivo terapéutico es lograr menos de 50 copias/ml, ya que se ha comprobado que entre 50 y 500 copias sigue existiendo replicación viral en los ganglios y en el tejido linfático (125,126).

Para un mejor control, aparte de la carga viral, también se deben monitorizar la respuesta inmunológica y la respuesta clínica. En base a los datos de cinética viral, se considera que los criterios de respuesta virológica son los siguientes (127,128):

- **Respuesta virológica completa:** Carga viral < 50-20 copias/ml a las 16-24 semanas. Todos estos pacientes tienen una respuesta virológica al mes con disminución > 1 log¹⁰/ml y a los 3-4 meses tienen una carga viral indetectable por las técnicas convencionales.

- **Respuesta virológica parcial:** Respuesta inicial correcta, sin alcanzar una carga viral < 50 copias/ml a las 16-24 semanas.

- **No respuesta virológica:** Disminución inicial de < 1log¹⁰/ml de plasma a las 4-8 semanas, tras el inicio o cambio de la medicación; o incremento de la carga viral mayor a tres veces o > 0,5 log¹⁰/ml al valor mínimo, si no se llegó a una carga viral indetectable, o en pacientes con carga viral indetectable que vuelve a serlo.

Se aconseja hacer controles de carga viral a las 4 semanas, para valorar la disminución, y cada 4 semanas hasta que se haga indetectable, y posteriormente cada 3 meses o en aquellos casos que por procesos infecciosos intercurrentes se aconseje su determinación. A ser posible se deben utilizar técnicas ultrasensibles de determinación y siempre la misma técnica (129). Se recomienda repetir siempre la determinación antes de tomar alguna decisión.

Respuesta inmunológica. El incremento de los linfocitos CD4+ en las primeras semanas de tratamiento es debido a una redistribución del fenotipo memoria del compartimento linfático; a los 3-6 meses aumenta el fenotipo de origen tímico. Así mismo, se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria, a excepción del VIH, lo que permite suspender la profilaxis de las infecciones oportunistas (130). Paralelamente al aumento de CD4+, existe una disminución de CD8+ y de los marcadores de activación del sistema inmune, que demuestra una disminución de ARN viral. Los criterios de respuesta inmunológica son los siguientes:

- **Respuesta inmunológica completa:** Aumento constante de la cifra absoluta de linfocitos CD4+.

- **Respuesta inmunológica incompleta:** No existe un aumento, en un año, de 50-100 linfocitos CD4+/microlitro.

- **No respuesta inmunológica:** Descenso de la cifra de linfocitos CD4+ por debajo de la inicial o descenso mayor del 30% por debajo del valor máximo obtenido.

Cuando hay discordancia entre mejoría virológica e inmunológica, hay que plantearse que el tratamiento se esté realizando en condiciones subóptimas. Los controles de este parámetro deben realizarse cada 3-4 meses, y siempre hay que repetir la determinación antes de tomar cualquier decisión terapéutica.

Respuesta clínica del paciente. El objetivo último de la terapéutica es evitar la progresión a sida de los enfermos asintomáticos, evitar la progresión del proceso en pacientes diagnosticados de sida, de tal manera que un paciente con tratamiento, que le aparezca una neoplasia asociada o una infección oportunista, hay que considerarlo como un fracaso terapéutico. La única excepción, que no se considera fracaso, es la aparición de síntomas C durante los primeros 3-6 meses, en los pacientes con inmunosupresión avanzada ($CD4 < 200/ml$), con una respuesta virológica adecuada (131). En este periodo de tiempo, aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos CD4+, cualitativamente no son funcionales, y por lo tanto no evitan que pueda aparecer patología oportunista; pasado este periodo aparece el “síndrome de restauración inmune”(132). Cuando se establecen los controles analíticos, es necesario también realizar una exploración clínica completa al paciente, para poder evaluar no tan sólo la progresión de la enfermedad, sino la calidad de vida que tiene el paciente.

2.5.3 Duración de la terapia antirretroviral

La duración es indefinida, siempre y cuando sea eficaz y no origine intolerancia o toxicidad grave. La interrupción de la terapia se acompaña de forma invariable de un rebote de la carga viral de forma rápida (2-3 semanas), tanto si el tratamiento es eficaz como si no lo es (133). En los últimos años se han realizado

nuevos esquemas terapéuticos teóricos, que consisten en interrupciones periódicas del tratamiento con dos objetivos diferentes:

- Inmunológico: con el fin de inducir una fuerte respuesta inmunespecífica frente al VIH, como una autovacunación durante el rebote de la carga viral en los periodos de suspensión de la terapia, que finalmente permitiría el control inmunológico del proceso en ausencia de fármacos.
- La reducción de la duración total de la terapia, con la consiguiente reducción de la toxicidad, mejoraría la calidad de vida y ahorraría en coste económico.

Estas estrategias no son aplicables, ya que sólo un 20% de pacientes, a lo sumo, responden a esta filosofía de tratamiento poco agresivo, tal como se expuso en la convención de Chicago del año 2001 (134).

Los trabajos publicados el último año referentes a la efectividad de la TAAA, no dejan lugar a dudas de su efectividad, desde artículos que indican las combinaciones más adecuadas (135), a aquellos que refieren que la efectividad del tratamiento es igual, independientemente de la vía de contagio que haya sufrido el paciente (136-139). Asimismo, el inicio de esta agresiva terapia también hace coincidir a todos los grupos de trabajo en que los marcadores virológicos e inmunológicos e incluso la clínica permiten el mejor seguimiento de su efectividad (140-145). Desde un punto de vista epidemiológico, los estudios realizados en nuestro ámbito también refrendan la efectividad de este procedimiento (146,147).

2.5.4. El futuro en el tratamiento antirretroviral

Hay una necesidad de búsqueda de antiretrovirales que actúen en diferentes lugares del ciclo biológico del VIH. Hay pacientes que han recibido tratamientos durante más de 10 años y empiezan a presentar resistencias tanto a los inhibidores de la proteasa como de la transcriptasa inversa.

Inhibidores de la integrasa: Se encuentra en fase I de estudio. Es una carboxamida-7-naptiridina, tiene una vida media de 5 horas, y en la experimentación animal se ha mostrado altamente efectiva, provocando una caída de los niveles de carga viral a los 10 días. De 40 animales que recibieron la droga, sólo 1 demostró

resistencia, pero incluso en éste no se produjo un incremento de la carga viral. Clínicamente reciben el nombre L-870812 y L-870810 (148).

Inhibidores de la entrada: Son fármacos que se encuentran en fase II y que buscan inhibir la fusión del virus con la célula, existen dos líneas de trabajo, denominadas TORO 1 y TORO 2, que se realizan en 600 pacientes de América, Europa y Asia, después de 24 semanas de tratamiento, los resultados son optimistas al haber logrado un descenso importante de la carga viral y un incremento significativo de CD4. No se han observado efectos secundarios significativos (149-150).

Inhibidores de los receptores de las citocinas:

- a. Inhibidores de CCR5: Se están experimentando dos componentes. El SCH-C, produce una disminución importante de la carga viral, pero produce taquicardias ventriculares en algunos pacientes, que se encuentran en fase I de estudio, su utilización requiere monitorización cardíaca. El SCH-D, es más potente y tiene una vida media más larga, y se muestra efectivo ante aquellos virus que son resistentes al SCH-C (151).
- b. Inhibidores de CXCR4: Se utiliza el antagonista AMD-3100, y se encuentra en fase clínica III. Tiene cierto efecto cardiotoxico al producir taquicardias ventriculares. Tiene poca biodisponibilidad por vía oral (152).

Terapia inmune:

Vacunas: Es el futuro ideal, desde la vacunación preventiva a la terapéutica, que es la que actualmente se está estudiando, existen problemas de índole técnica, como es la alta tasa de mutabilidad del virus, que impide el sintetizar una vacuna con eficacia, también existen problemas éticos en su confección (153). Un trabajo reflexivo sobre estos aspectos con una visión muy precisa, firmado por Gallo (154), nos permite hipotetizar sobre las futuras herramientas terapéuticas, que siempre pasarán por la prevención.

Terapia génica: En un principio ideada para intentar solucionar enfermedades de índole genética, actualmente se ha erigido como una vía terapéutica posible del sida. Una de las terapias propuestas es la administración subcutánea de interleucina-2, que se encuentra en fase clínica III; otras investigaciones en este sentido que usan interferón-alfa, están en fase II. Estos fármacos no parece que curen el proceso, pero sí permiten un mejor control utilizando una terapia antirretroviral convencional, reservando así los inhibidores de la proteasa, evitando efectos secundarios que empeoran la calidad de vida de estos pacientes (155). Estas vías de investigación, que también se utilizan en terapia oncológica, han planteado temas éticos, ya que es posible modificar la carga genética del paciente (156).

2.6. Manifestaciones orales asociadas al sida

El sida, como entidad que provoca en toda la economía una serie de enfermedades denominadas oportunistas, afecta también un territorio, que cuenta con una gran variedad de tejidos y que constituye un “mostrador” de manifestaciones patológicas. Este territorio es la cavidad oral, con todos sus anejos. Tanto es así, que en más del 50% de pacientes la boca es el primer lugar de aparición de la enfermedad, y, siendo un territorio de tan fácil acceso y exploración, es de vital importancia el conocimiento de todas y cada una de las entidades, que, dependiendo de las diversas clasificaciones, desempeñan un papel más o menos relevante.

Desde una perspectiva histórica, se le debe reconocimiento a la Dra. Deborah Greenspan, de San Francisco (California), quien describió una entidad nueva hasta ese momento, que consistía en una zona blanca, queratósica, con asiento predominante en los bordes linguales, que denominó leucoplasia vellosa (157). Asimismo, en un grupo de trabajo paralelo de la misma Universidad, se establecieron

las primeras manifestaciones de enfermedades oportunistas (158), con repercusión exclusiva en la cavidad oral.

Existen dos clasificaciones hasta la actualidad de estas manifestaciones: Una es la propuesta por el Prof. Pindborg y colaboradores (tabla XVII), en 1989 (159). La otra rediseñada en 1992 por un comité de expertos en Londres (tabla XVIII) (161). De ellas, la que a nuestro juicio permite una mejor descripción del proceso es la primera, ya que cita las posibles patologías presentes en estos pacientes, evitando la frecuencia, lo que obliga al explorador a buscar lesiones que, aunque infrecuentes, son posibles. La segunda agrupa las lesiones por orden de frecuencia (160).

Existe una tercera clasificación, la de Scully, cuyo interés radica en que hace referencia a la etiología y los agentes más frecuentemente implicados (tabla XIX) (162,163).

Tabla XVII. Clasificación de las manifestaciones orales de la infección por VIH, propuesta por Pindborg y cols. en 1989 (159)

<p>1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS</p> <p>1.1 MICÓTICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Candidiasis (seudomembranosa, eritematosa, hiperplásica) -Histoplasmosis, criptococosis y geotricosis: granulomas con o sin afectación ósea. <p>1.2 BACTERIANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gingivitis ulceronecrotizante aguda -Periodontitis rápidamente progresiva -Actinomicosis -Estomatitis diseminada por <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> -Infección oral por <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter cloacae</i> y <i>E. coli</i> -Exacerbación grave de periodontitis apical y celulitis de difícil tratamiento -Sinusitis crónica atípica y rebelde a tratamientos convencionales -Angiomatosis bacilar epitelioides <p>1.3 VÍRICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estomatitis por virus <i>Herpes simplex I y II</i> -Gingivitis ulcerativa por <i>Citomegalovirus</i> -Leucoplasia vellosa -Erupciones orales por el virus <i>Varicela-Zoster</i> -Verrugas, condilomas, hiperplasia epitelial focal: <i>Papilomavirus</i>
<p>2. ENTIDADES TUMORALES</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sarcoma de Kaposi -Linfoma no Hodgkin -Carcinoma espinocelular
<p>3. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> -Neuropatía del trigémino -Neuralgia facial paroxística -Parálisis facial atípica
<p>4. LESIONES DE CAUSA DESCONOCIDA</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estomatitis aftosa recurrente y estomatitis ulcerativa necrotizante -Epidermólisis tóxica (síndrome de Lyell) -Retardo en la cicatrización de heridas quirúrgicas -Púrpura trombocitopénica (petequias y equimosis, sangrado post-extracción) -Parotidomegalia con o sin xerostomía -Hiperpigmentación mucosa de la cavidad oral

Tabla XVIII. Clasificación de las manifestaciones orales de la infección por VIH, propuesta en 1992 (161)

Grupo I: LESIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS

- Candidiasis oral: eritematosa, pseudomembranosa, hiperplásica y queilitis angular
- Leucoplasia vellosa
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma no Hodgkin
- Enfermedad periodontal: eritema lineal gingival, gingivitis ulceronecrotizante y periodontitis ulceronecrotizante

Grupo II: LESIONES MENOS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS

- Infecciones por *Mycobacterium avium intracellulare* y *Mycobacterium tuberculosis*
- Hiperpigmentación melanótica
- Estomatitis ulceronecrotizante
- Enfermedades de glándulas salivales: síndrome de boca seca e hiperplasia uni o bilateral de glándulas salivales mayores
- Púrpura trombocitopénica
- Ulceraciones atípicas
- Infecciones virales por el virus del *Herpes simplex*, *papilomavirus* y *varicela-zoster*

Grupo III: LESIONES DE ASOCIACIÓN NO COMPROBADA

- Infecciones bacterianas por *Actinomyces israelii*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*
- Enfermedad del araño de gato y angiomatosis bacilar
- Reacciones a fármacos (ulcerativas, eritema multiforme, liquen, epidermólisis tóxica)
- Infecciones fúngicas, exceptuando la producida por *Candida*, producidas por *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucoraceae* y *Aspergillus flavus*
- Alteraciones neurológicas: parálisis facial y neuralgia del trigémino
- Estomatitis aftosa recurrente
- Otras infecciones virales: *citomegalovirus*, *Molluscum contagiosum*
- Carcinoma espinocelular
- Celulitis submandibular
- Osteomielitis
- Periodontitis apical exacerbada
- Sinusitis

Tabla XIX. **Clasificación de las lesiones orales asociadas al VIH (Scully 1991) (162)**

	Más comunes	Menos comunes
Infecciones		
-Fúngicas	-Candidiasis	-Aspergilosis -Histoplasmosis -Criptococosis -Geotricosis
-Bacterianas	-Gingivitis-VIH -Periodontitis-VIH -Gingivitis necrotizante	- <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i> - <i>Enterobacterium cloacae</i> - <i>Salmonella enteritidis</i> -Sinusitis -Exacerbación periodontitis apical -Celulitis submaxilar
-Víricas	-Herpes simple -Varicela-zoster -Epstein Barr	-Papilomavirus -Citomegalovirus
Neoplasias	-Sarcoma de Kaposi	-Linfomas no Hodgkin -Carcinoma espinocelular
Linfadenopatías		-Alteraciones neurológicas -Parestesia - Parálisis facial - Hiperestesia - Disfagia
Miscelánea		-Aftosis oral recidivante -Ulceración necrotizante progresiva -Epidermolisis tóxica -Cicatrización retardada -Trombocitopenia -Xerostomía -Embriopatía VIH -Hiperpigmentación -Granuloma anular -Queilitis exfoliativa -Reacción liquenoide -Reacciones medicamentosas

2.6.1. MANIFESTACIONES INFECCIOSAS

2.6.1.1. MANIFESTACIONES INFECCIOSAS FÚNGICAS

CANDIDIASIS

Las infecciones debidas a diferentes especies de *Candida* han aumentado su incidencia, debido al incremento de pacientes inmunocomprometidos; en la patología que estamos revisando, esta inmunosupresión, debida a la infección por VIH, que provoca un descenso de linfocitos T, ha sufrido un incremento espectacular. *La Candida albicans* es el hongo simbiótico obligado más común de la cavidad oral, el tracto digestivo superior y la vagina, aunque se pueden encontrar infecciones sistémicas diseminadas (164). Si bien *la Candida albicans* es el microorganismo más comunmente identificado, en el 17,5% de los casos se han aislado otras especies como, son (165):

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| - <i>Candida glabrata</i> | - <i>Candida kefyr</i> |
| - <i>Candida guilliermondii</i> | - <i>Candida krusei</i> |
| - <i>Candida rugosa</i> | - <i>Candida famata</i> |
| - <i>Candida parapsilosis</i> | - <i>Candida inconspicua</i> |
| - <i>Candida tropicalis</i> | |

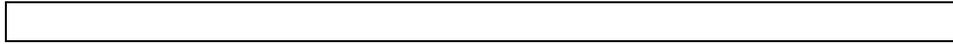
El potencial patológico de este hongo es secundario a factores que han alterado el equilibrio microbiológico tisular, a una depresión del sistema inmune, de los mecanismos de defensa del hospedador o a condiciones locales desfavorables, como detallamos en las tablas XX y XXI (166).

Tabla XX. Relación de los factores predisponentes generales relacionados con la candidiasis

Endocrinos <ul style="list-style-type: none">• Diabetes, hipotiroidismo, obesidad, embarazo, hipoadrenalismo, etc.
Enfermedades malignas <ul style="list-style-type: none">• Hemopatías, carcinomas, etc.
Deficiencias inmunitarias <ul style="list-style-type: none">• Sida, neutropenias, trasplantados, afecciones congénitas como: síndrome de endocrinopatía familiar, enfermedad de Di George, enf. de Nezelof o timomas.
Toxicomanías <ul style="list-style-type: none">• Alcohol, tabaco, marihuana, drogas de uso parenteral.
Yatrogénica <ul style="list-style-type: none">• Tratamiento antibiótico de amplio espectro, corticoterapia, quimio-radioterapia, psicotropos, antidepresivos, etc.
Otros <ul style="list-style-type: none">• Factores alimentarios: desnutrición, malabsorción, carencias vitamínicas• Síndrome de Sjögren.• Estados terminales de enfermedades consuntivas.

Tabla XXI. Relación de factores locales relacionados con la infección de *C. albicans*

Xerostomía
Mala higiene oral , tabaquismo
Mal estado bucodental
Uso de medicamentos: corticoides, antibióticos, etc.
Mal estado de la prótesis
Alteración de la dimensión vertical
Traumatismos: mordisqueo, irritación crónica, prótesis, ortodoncia, etc.
Uso de chupetes en lactantes
Factores anatómicos: lengua fisurada, maloclusión.



El diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente clínico, pero puede y debe ser confirmado por citología y en casos extremos por histopatología. Para realizar un frotis se obtiene el material del área problema que puede teñirse directamente con hidróxido potásico al 10% o bien fijarse con xilitol, teñirse con el método de Gram y posterior observación al microscopio óptico. El hidróxido potásico permite la visualización directa sin demora de procesamiento de laboratorio; es un método comúnmente utilizado por los ginecólogos para el diagnóstico de la candidiasis vulvovaginal. También se ha propuesto la tinción por el método de PAS (ácido periódico de Schiff) (167). La citología exfoliativa y el cultivo en agar Saboureaud y en agar sangre son los métodos más fidedignos, pero menos rápidos para confirmar la infección (168). Eventualmente o si se sospecha alguna otra patología que afecte la mucosa oral, el diagnóstico histopatológico puede estar justificado y el objetivo primordial consistirá en buscar la presencia de hifas en el espesor del epitelio. Clínicamente, la localización más frecuente es la lengua, pero, en pacientes inmunodeprimidos, lo típico es la presentación multifocal (169). Las formas descritas son las siguientes: pseudomembranosa, eritematosa, hiperplásica, queilitis angular y glositis romboidal media, aunque esta última forma no todos los autores la consideran una forma clínica de candidiasis.

Candidiasis seudomembranosa. Puede presentarse en cualquier localización, pero con preferencia por lengua, paladar y mucosa yugal (170). Clínicamente se manifiesta en forma de placas blanquecinas o amarillentas de aspecto cremoso que asientan sobre una mucosa bucal enrojecida, con aspecto de “*copos de nieve o de leche cuajada*”. Estas placas se desprenden fácilmente al raspado, dato que las diferencia de otras lesiones blancas que pueden asentar en la mucosa bucal, como la leucoplasia o el liquen plano. La sustancia blanca está compuesta por hifas, bacterias, leucocitos, células epiteliales descamadas y restos necróticos y alimentarios. Si existe sintomatología, esta puede ser de molestia y sensación urente, aunque también se

describen casos de disfagia y odinofagia (171). Esta entidad suele asociarse a cifras de CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$, lo que condiciona el pronóstico de la enfermedad (172-174); en definitiva, indica una mayor progresión a sida, independientemente de que no cumpla otros criterios, como puede ser la afectación esofágica.

Candidiasis eritematosa. También se la denomina atrófica o crónica y se manifiesta como una lesión de coloración rojiza, de localización preferente en paladar y dorso lingual. Clásicamente se la conocía como “lengua dolorosa antibiótica de Grinspan” (175). Lo típico es que observemos una lengua roja, de aspecto aframbuesado, depapilado, acompañado comúnmente de una boca seca (176), y que aparecía en pacientes que habían tomado antibióticos de amplio espectro por vía oral. Este cuadro traduce un mayor nivel de competencia inmunológica; de ahí el calificativo de crónica. Por esta razón suele aparecer en pacientes con un recuento linfocitario CD4 superior a $200/\text{mm}^3$, y, teniendo en cuenta el pronóstico general de la enfermedad, supone una mejor evolución y supervivencia del paciente. Es el cuadro candidiásico típico de los pacientes que toman antirretrovirales, pero que no son capaces de disminuir la carga viral en su totalidad (177,178).

Candidiasis hiperplásica. Se trata de placas blancas que no se desprenden al raspado y persisten en el tiempo. Se localizan preferentemente en mucosa yugal, lengua y labios y de forma especial en la zona retrocomisural. Clínicamente puede ser indistinguible de una leucoplasia; sólo el tratamiento antifúngico de prueba o la práctica de una biopsia con PAS, y en algunos casos la titulación de anticuerpos darán el diagnóstico. Existen autores que hablan de candidiasis leucoplásica (179). Pueden asociarse zonas eritematosas a las formaciones blanquecinas. Este proceso, de carácter crónico, también requerirá tratamiento antifúngico, que será más eficaz cuanto antes se instaure.

Queilitis angular. En los pacientes inmunocompetentes suele asociarse a la estomatitis por prótesis y a una dimensión vertical disminuida. Se trata de lesiones generalmente bilaterales en las comisuras, compuestas por pequeñas erosiones,

fisuras o grietas, que pueden presentar lesiones costrosas alrededor. En ocasiones se sobreinfectan por estafilococos, volviéndose purulentas. Es una presentación clínica que sugiere una alta probabilidad de infección por VIH, sobre todo cuando se presenta en pacientes jóvenes, no portadores de prótesis y con un curso crónico (180).

Ohman y cols. clasificaron las queilitis angulares, tal como se describe en la tabla XXII (181).

Tabla XXII. Clasificación de las queilitis según Ohmán

Tipo I	Queilitis localizada, con lesión mínima en piel.
Tipo II	Queilitis fisurada, con rágades más extensas y profundas que la anterior.
Tipo III	Fisuras intensas que se extienden de forma radial desde la comisura hasta la piel.
Tipo IV	Queilitis eritematosa que se extiende al borde de los labios; no hay fisuras.

Glositis romboidal media. Se conoce también con el nombre de glositis losángica o glositis media candidiásica. Fue descrita por Brocq en 1907 y la puede presentar el 1% de la población. Se define como una zona atrófica papilar de forma elíptica o romboidal, situada en el centro del dorso de la lengua, delante de la “V” lingual y de color generalmente rojizo, aunque también puede adoptar una forma hiperplásica (182,183). Clínicamente es asintomática en la mayoría de ocasiones, pero se puede asociar a alguna molestia como escozor a los alimentos ácidos. Se han descrito como posibles etiologías la persistencia del tubérculo impar y medio de la lengua, la existencia de un tiroides lingual, o ser secundario a una malformación (184). No presenta características diferenciadoras en pacientes afectos de sida.

Tratamiento de las candidiasis. La eficacia del tratamiento no depende únicamente del fármaco, sino de corregir factores generales o locales antes descritos, que pueden

ser perpetuadores del proceso. Los fármacos a utilizar pueden ser de tipo sistémico o tópico. La justificación para utilizar uno u otro depende de la gravedad del proceso, el proceso de base, la concomitancia con problemas sistémicos (hepatopatía), el contenido de glucosa y el coste del tratamiento (185,186). La medicación tópica está limitada a pacientes inmunocompetentes, o con inmunosupresión moderada; su utilización no debe ser inferior a 14 días. Debido a su riqueza en glucosa debe vigilarse en pacientes diabéticos y en pacientes con boca seca por su predisposición a producir caries cervicales; por ello debería asociarse a flúor tópico. Los agentes antifúngicos se dividen considerando su composición química, tal como observamos en la tabla XXIII (187-189).

Tabla XXIII. **Clasificación de los agentes antifúngicos**

AGENTES POLIÉNICOS		-Nistatina -Anfotericina B
AZOLES	-Imidazólicos	-Clotrimazol -Miconazol -Ketoconazol -Econazol -Sertaconazol
	-Triazoles	-Fluconazol -Itraconazol -Voriconazol

La primera elección incluye los agentes poliénicos, en concreto la nistatina, que se une a los esteroides de la membrana fúngica e interfiere en la permeabilidad de la membrana celular. Tiene pocos efectos secundarios y en todo caso son reversibles y de carácter gastrointestinal. Se utilizan dosis altas, de 200.000 UI, cuatro veces al día; las formas galénicas utilizadas son la suspensión oral, los comprimidos y las tabletas vaginales (190). La anfotericina B por vía endovenosa sólo está indicada en infecciones sistémicas invasivas o en infecciones por *Candida glabrata* resistente a otros antimicóticos; produce efectos tóxicos renales e intolerancia tras la

administración endovenosa, en forma de flebitis, fiebre, hipocalcemia, anemia, etc. Las formas tópicas pueden utilizarse para reforzar el tratamiento de las queilitis angulares (191).

Los antifúngicos azoles inhiben el ergosterol, lo que provoca cambios en la permeabilidad de la membrana y permite que los elementos fúngicos salgan de las células. Entre los imidazólicos, el miconazol y el clotrimazol no se absorben y se utilizan como terapia tópica, con pocos efectos secundarios. Aparte de posibles intolerancias digestivas, el ketoconazol se usa como antifúngico más potente y efectivo dentro de este grupo. Posee efectos secundarios más importantes como la posible hepatotoxicidad, ya descrita clásicamente por Janssen (192). Por esta razón en tratamientos prolongados, deben realizarse analíticas hepáticas de control. Este fármaco precisa unos niveles bajos de pH para su correcta absorción, por lo que no debe asociarse a la toma de antiácidos. También interfiere con el metabolismo de los anticoagulantes dicumarínicos, aumentando su efectividad. Por todo ello, y dado que los pacientes seropositivos presentan un alta tasa de incidencia de hepatitis B y C, no es el fármaco de elección, aun teniendo en cuenta que su grado de efectividad *in vitro* es semejante y en algunos casos superior a los triazoles.

El fluconazol es un triazol, que reduce la capacidad de adherencia del hongo al epitelio mucoso. Posee menos efectos colaterales que el ketoconazol, con un espectro de acción semejante (193). Se administra una toma diaria de 50 o 100mg al día durante un periodo de 3 a 7 días. Dada su efectividad y la escasa aparición de resistencias, se ha utilizado en pacientes muy inmunodeprimidos, como fármaco de elección para la profilaxis de la candidiasis (194), o bien en pacientes que precisan tratamiento de un proceso agudo, pero que están polimedicados y se muestran contrarios a realizar tratamientos de más larga duración (195). El itraconazol, a dosis de 200mg/d repartida en dos tomas, también es efectivo. Precisa para su absorción un pH bajo; la administración conjunta con rifampicina o barbitúricos disminuye su efectividad (196).

Existen actualmente algunas líneas de investigación, que intentan potenciar el efecto antifúngico existente a través de las inmunoglobulinas secretadas por la saliva, ya que se ha observado que este efecto está disminuido en estos pacientes (197,198). La frecuencia de candidiasis está sufriendo un descenso importante desde el año

1996, fecha en la que se empezaron a utilizar los fármacos inhibidores de la proteasa (199,200). Asimismo, la utilización de forma masiva de estos fármacos antifúngicos está favoreciendo la aparición de cepas de alta resistencia, que obligan a buscar fármacos de nueva generación, como son el voriconazol u otros de diferente estirpe como la equinocandina (201).

OTRAS MANIFESTACIONES FÚNGICAS

En el curso de la enfermedad causada por el VIH se han notificado y diagnosticado infecciones por otros hongos, no específicamente saprofitos, como las candidias, sino con un efecto patógeno importante y con una tendencia muy importante a la diseminación. Entre las referencias más recientes se encuentran las producidas por *Histoplasma capsulatum*, que provoca una entidad denominada **histoplasmosis**. Esta inicia su clínica a nivel pulmonar, afecta la piel y la mucosa oral, provocando lesiones nodulares con tendencia a la ulceración, se acompaña de dolor intenso en la zona de la cavidad oral donde asienta la lesión. El tratamiento que se ha demostrado más efectivo es la anfotericina B endovenosa, aunque se ha ensayado con éxito el uso de fluconazol e itraconazol (202-205).

También se ha descrito la **esporotricosis**, causada por el hongo *Esporotrix schenkkii*. Es excepcional y su diagnóstico exige el cultivo de muestras tomadas de las lesiones, que tras iniciarse en la boca, progresan al resto de la economía, lo que dificulta el tratamiento y puede acabar provocando la muerte del paciente (206). Una entidad más frecuente, en zonas endémicas es la **coccidioidomicosis**, causada por el hongo *Coccidioides immitis*. Un estudio (207), revela que esta entidad es frecuente en zonas propensas, como Arizona, con una prevalencia de 41 casos por cada 1000 pacientes diagnosticados de sida. Todos ellos han padecido o estaban padeciendo una candidiasis en el momento del diagnóstico. Por esta razón se propone el tratamiento preventivo con fluconazol, a todos los pacientes con menos de 200 CD4/mm³ o bien con antecedentes de candidiasis pseudomembranosa. Otra micosis sistémica, la **criptococosis**, producido por *Criptococcus neoformans*, que puede cursar con lesiones ulcerativas de predominio palatino, e incluso pueden llegar a producir una perforación en la que alcancen los cornetes y tabique nasal, e incluso destrucción de

senos maxilares (208). Esta entidad se diagnostica por biopsia y detección de antígenos en suero. El tratamiento que se indica es el de Anfotericina B endovenosa en algunos casos acompañado de fluocitosina (209-210). La **penicilosis** está producida por el *Penicillium marneffe*, y es endémica en el sudeste asiático, provoca un cuadro febril, con síntomas pulmonares, lesiones dérmicas en el 70% de pacientes y hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se efectúa por hemocultivo, cultivo de médula ósea o de piel. El tratamiento y la profilaxis secundaria son similares a los de la histoplasmosis.

2.6.1.2. MANIFESTACIONES INFECCIOSAS VÍRICAS

HERPES SIMPLE

El virus del herpes simple, de gran tamaño, pertenece a la familia *Herpesviridae*. Contiene una doble cadena de ADN, una cápside compuesta de proteínas y una envoltura externa, formada por glicoproteínas que obtiene de la célula hospedador, que favorece la infectividad del virus (211). La principal vía de contagio es la directa. No existen vectores animales. La máxima infectividad radica en el contenido líquido de las vesículas, sobre todo en los primeros tres días. La saliva también puede ser un vehículo en pacientes con lesiones intraorales o periorales. En estos pacientes las gotitas de aerosol, expelidas por el paciente, pueden ser vehículos de transmisión (212). Hay trabajos experimentales que sugieren un reservorio extraneural del virus que permanece latente en de la encía (213). El material infectado por la saliva o por contacto con las lesiones conserva un potencial infectivo de varias horas. También hay que considerar la transmisión genital y la autoinoculación de virus orales en el área genital y viceversa, e incluso otras localizaciones.

Existen dos tipos de virus del herpes simple: 1 y 2. El tipo 1 está relacionado principalmente con la gingivoestomatitis herpética y la faringitis herpética primaria, como formas de primoinfección, y con las lesiones herpéticas recurrentes en el labio y las regiones intra y periorales. El tipo 2 se circunscribe habitualmente (aunque no

exclusivamente) a infecciones en el área genital. En pacientes VIH +, homo o bisexuales, pueden encontrarse lesiones en las zonas oral y genital, y pueden aislarse indistintamente ambos tipos de virus (214). Estos virus tienen una gran aptitud por infectar estructuras procedentes del ectodermo (piel, mucosas y sistema nervioso, sobre todo periférico). Una vez establecido el contagio y provocada la infección primaria, alcanzan las terminales de los nervios sensitivos y, por transporte retrógrado, el núcleo de las células ganglionares donde se establece la latencia viral. Ello posibilita reactivaciones posteriores, que provocan la infección recurrente (215).

Otras entidades patológicas que han sido relacionadas con títulos altos de anticuerpos anti-VHS han sido algunas parálisis de pares craneales, eritema multiforme, síndrome de Behçet, aftas recurrentes, carcinoma oral y sarcoma de Kaposi (216,217).

Se ha demostrado que las personas con sida infectadas por el VHS-1 también tienen incrementado el número de viriones VHS-1/VIH, tanto en el interior de los macrófagos como de las células de Langerhans. Ello significa un aumento en el número de viriones infectantes maduros, lo cual adquiere importancia en la transmisión transcutánea del virus (218). La depresión linfocitaria y de las células citotóxicas son dos circunstancias presentes en los pacientes VIH+, que hace que las infecciones por los virus del herpes sean más frecuentes, persistentes y severas. Así, en estos pacientes, la aparición de la úlcera suele ser inmediata a la formación de la vesícula, lo que condiciona formas muy floridas e incluso atípicas. Son lesiones que superan en muchos casos los 3cm de diámetro, que posteriormente adquieren una forma de cráter, con fisuras, bordes irregulares y una zona central cubierta de un exudado blancogrisáceo coagulado. Si existen varias lesiones, éstas pueden coalescer, ser más duraderas, con tendencia a la diseminación, tanto local como sistémica, todo ello en proporción al estado inmunitario del paciente (219). Las recurrencias intraorales son frecuentes y de gran importancia, pudiendo conferir peor pronóstico al paciente.

A veces la aparición de úlceras de larga evolución sin un componente aparentemente herpético debe hacer pensar en esta causa como origen del proceso (220).

El diagnóstico es clínico. En formas atípicas debe realizarse el citodiagnóstico de Tzank, que consiste en el estudio microscópico de un raspado de las bases de las lesiones teñido con Giemsa. Se observan las lesiones citopáticas que produce el virus, en forma de células multinucleadas que contienen cuerpos de inclusión eosinófilos y fenómenos degenerativos balonizantes (221). Otras alternativas son el cultivo viral del contenido vesicular, las pruebas de anticuerpos monoclonales y de fluorescencia, la biopsia y otras técnicas histoquímicas.

El tratamiento se basa en la administración, por vía tópica o sistémica, de antivirales derivados de nucleósidos que interfieren en la síntesis de ADN viral; el más utilizado es el aciclovir (222,223). La infección celular por el virus del herpes provoca la inducción de una timidincinasa viral, que fosforila el aciclovir a una forma monofosfato. Enzimas intracelulares convierten este monofosfato en trifosfato de aciclovir, que constituye un potente inhibidor específico de la ADN polimerasa, evitando la posterior síntesis del ADN vírico. No afecta los procesos celulares normales, lo que supone una baja toxicidad celular; asimismo, se distribuye bien por todos los compartimentos orgánicos y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. La vía de administración de este producto varía de la zona y de la gravedad del proceso. Así en formas cutáneas no diseminadas, la crema de aciclovir al 5%, utilizada cinco o seis veces al día, es efectiva. En casos más diseminados y sin insuficiencia renal concomitante, la administración de 100mg/4-6h por vía oral es suficiente para controlar el proceso. Inicialmente las lesiones responden al tratamiento, pero posteriormente pueden presentar resistencias. En casos de lesiones sistémicas graves, puede utilizarse la infusión intravenosa. El aciclovir tiene escasa toxicidad. A pesar de ello, puede provocar erupciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolores abdominales, reacciones neurológicas reversibles, como temblores; todos estos síntomas desaparecen al suprimir el tratamiento. Se ha comprobado el desarrollo de resistencias. *In vitro* la causa es la ausencia o la pérdida de la actividad timidincinasa viral. La vidarabina se propuso como alternativa en caso de resistencia o intolerancia al aciclovir, pero se comprobó que producía un efecto neurotóxico, con aparición de parestesias, ataxia y convulsiones; por ello otras opciones son el interferón, el ganciclovir o el

fosfonoformato (Foscarnet®). Existen estudios de utilización de formas tópicas de cidofovir, como alternativa, en resistencias por aciclovir (224).

VARICELA-ZOSTER

Como se indicó anteriormente, el virus varicela-zoster pertenece a la familia *Herpesviridae*. Produce dos cuadros infecciosos: la primoinfección o varicela, que produce verdaderas epidemias entre la población infantil (el 90% de los adultos posee anticuerpos contra este virus, que se acantona a nivel de los ganglios raquídeos sensitivos) y, si existen factores que provocan inmunosupresión, puede aparecer una reactivación que afecta a los nervios raquídeos y a su trayectoria provocando un herpes zoster (225-227). El herpes zoster aparece usualmente en ancianos e inmunodeprimidos, siendo raro en menores de 40 años. La afectación es metamérica, siguiendo el trayecto de un nervio periférico sensible. Los dermatomas afectados con mayor frecuencia son C3, T5, L1 y L2. Clínicamente aparece un intenso dolor neurítico quemante, parestesia con posterior formación de vesículas y ulceración. En la cara y cavidad oral se afectan las ramas del trigémino, preferentemente la oftálmica; sólo en el 15-20% se afectan las otras ramas. Es habitual que se produzca dolor dental previo a la lesión eruptiva. La afectación lingual y de partes blandas produce una edematización unilateral y ulceraciones. Las lesiones duran entre 3 y 4 semanas, pudiendo quedar una neuralgia postherpética hasta en el 50% de los casos.

En los pacientes VIH+ existe una mayor afectación y diseminación cutánea, con erupción persistente y lesiones verrucosas queratósicas asociadas, probablemente por la coexistencia de una infección por VPH. La aparición de un herpes zoster sugiere una inmunosupresión muy importante en los pacientes y suele tener un mal pronóstico en general. El zoster trigeminal puede presentar lesiones intraorales en forma de vesículas y ulceraciones, con una distribución típicamente unilateral y una delimitación neta respecto a la zona no afectada. En pacientes con inmunosupresión severa puede causar necrosis del hueso alveolar y exfoliación dentaria. El curso clínico en estos pacientes es grave, presentando una elevada mortalidad. Se ha observado que los pacientes que desarrollan herpes zoster trigeminal tienen una progresión más rápida hacia el sida que los que lo presentan en otra localización. Se han reconocido complicaciones graves de la reactivación por zoster en varones

homosexuales VIH+ en forma de lesiones persistentes hiperqueratósicas y necróticas, neuralgia postherpética, afectación ocular y neumonitis. La afectación del nervio auditivo-facial provoca el síndrome de Ramsay-Hunt con parálisis facial, vesículas en el oído externo, acúfenos, sordera y vértigo.

El diagnóstico del proceso es clínico y se puede confirmar con el cultivo celular, serología y detección del antígeno. Las alteraciones citológicas observadas son semejantes a las del herpes. La inmunofluorescencia es positiva en el 80% de casos. Hay que establecer el diagnóstico diferencial, antes de que aparezcan las lesiones, con procesos dolorosos como odontalgia, migraña, otitis, infarto de miocardio, etc.

El tratamiento que se recomienda es aciclovir 800mg/4h por vía oral, o famciclovir 250mg/8h oral, 5-10 días, o incluso aciclovir intravenoso (en forma de perfusión) a dosis de 10mg/kg/8h durante 7-14 días.

La neuralgia postherpética es una complicación común en estos pacientes, que puede minimizarse si se utilizan los antiviricos en la fase aguda. Se ha señalado que la administración a dosis bajas de amitriptilina o nortriptilina (10-25mg), desde el diagnóstico de las lesiones, reduce la incidencia de la neuralgia postherpética en cerca del 50% de casos (228).

CITOMEGALOVIRUS

Es un virus que, como los dos anteriores pertenece a la familia *Herpesviridae*. Produce una infección inicial, seguida de un periodo de latencia, durante el cual el virus se acantona en el epitelio bucal, otros epitelios (sobre todo el glandular), así como en macrófagos, endotelio y linfocitos. Dependiendo de los factores inmunitarios puede sufrir una reactivación. Puede colonizar cualquier lugar de la economía y detectarse en todos los fluidos orgánicos. Las primoinfecciones suelen pasar desapercibidas, excepto en los recién nacidos y en los pacientes inmunodeprimidos. Tanto es así, que la mayoría de los adultos jóvenes (50-80%) son seropositivos para el citomegalovirus. En el colectivo de los homosexuales, la seropositividad alcanza el 100% (229).

La infección por citomegalovirus es una de las más comunes en los pacientes VIH+, siendo la coriorretinitis (230) con lesiones en “copo de algodón” la más

frecuente. También puede provocar colitis, esofagitis, encefalitis, lesiones cutáneas, pancreatitis, hepatitis, nefritis, etc. La infección diseminada se considera criterio diagnóstico de sida. La afectación oral en el paciente VIH+ (231) se produce generalmente en forma de úlceras grandes, mal delimitadas, profundas, dolorosas y de larga evolución. Una localización menos frecuente es la lingual, ya que la mayoría de casos se ubica en paladar y encía, así como la afectación de las glándulas salivales, en concreto la parótida (232).

La presencia de las lesiones ulcerosas de origen desconocido y de larga evolución se debe en muchas ocasiones a infecciones virales. Las localizaciones más frecuentes son: mucosa labial y bucal (27%), lengua (25%) y encía (18%). El tamaño medio de las lesiones no supera los 2cm y la duración de las lesiones es de aproximadamente 6 semanas. Los agentes infectivos implicados en estas lesiones son: citomegalovirus exclusivamente (53%), citomegalovirus y virus del herpes simple (28%) y virus del herpes simple (19%) (233-235).

El diagnóstico de las lesiones puede sospecharse por la clínica, en cuanto a localización y duración. Se debe realizar cultivo celular, serología y detección de anticuerpos. La biopsia puede ser patognomónica, si se evidencian células con un gran núcleo oval eosinofílico, con grandes cuerpos de inclusión y un halo citoplasmático periférico (imagen en ojo de búho). El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con aftas mayores, úlceras herpéticas, úlceras tuberculosas, micosis profunda, linfoma no Hodgkin y carcinoma espinocelular (236-238).

El tratamiento puede iniciarse con aciclovir tópico y sistémico e incluso con corticoides tópicos, pero existe una alta resistencia al aciclovir (23%). Ello obliga a utilizar ganciclovir intravenoso, 10mg/kg/día durante tres semanas, seguido de 5mg/kg/d durante un tiempo indeterminado, como mantenimiento. Otra opción terapéutica es el fosfonoformato (foscarnet ^R) a dosis de 60mg/kg/8h o 120mg/kg/12h. La más novedosa de las terapias que se utiliza para tratar la asociación de lesiones cutaneomucosas y lesiones sistémicas, es un fármaco derivado del ganciclovir, denominado valganciclovir. Como el anterior, posee una gran cantidad de efectos secundarios: anemia aplásica, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, cefalea, insomnio, neuropatía periférica, parestesia y desprendimiento de retina (239). Se han propuesto altas dosis de aciclovir para prevenir la reactivación

del citomegalovirus y, en definitiva, para prevenir todas las infecciones causadas por la familia *Herpesviridae*.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Es el último virus de la familia *Herpesviridae* que vamos a estudiar. Este virus se ha implicado en múltiples procesos como causante de mononucleosis infecciosa. También se ha relacionado con procesos neoplásicos (240,241), como el linfoma de Burkitt, el linfoma inmunoblástico, la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo. En nuestra esfera de actuación, este virus es el causante de unas lesiones blancas que aparecen en pacientes VIH+, descrita por la Dra. Greenspan en el año 1984 (157), denominada leucoplasia vellosa.

La prevalencia de las lesiones (según los diferentes estudios) varía mucho dependiendo del tratamiento antirretroviral que realice el paciente. Actualmente, con el TAAA, es una lesión infrecuente; en la era previa a los inhibidores de la proteasa se cuantificaba su presencia entre el 10-40%, con una media del 20% (242,243). En todos los estudios se confirma que la cifra de CD4 es inversamente proporcional a la aparición de la lesión. También se ha presentado en pacientes inmunocomprometidos, pero seronegativos para el VIH, que reciben tratamiento sistémico con citotóxicos y corticoesteroides (244,245).

En un principio, al igual que el sarcoma de Kaposi, se asoció a pacientes homosexuales, pero estudios posteriores la han implicado en todos los grupos de riesgo (246-249). La asociación de leucoplasia vellosa y el virus de Epstein-Barr se ha verificado mediante estudios de microscopía electrónica, inmunotinciones, técnicas de hibridación *in situ*, que han demostrado la presencia de antígenos virales y de las cadenas de ADN viral (250,251). Sin embargo, aún no se sabe el mecanismo que provoca la replicación viral a nivel de las células epiteliales linguales de los estratos espinoso y granular, ni el momento en que se hace patológico, ya que este virus puede ser aislado en la mucosa oral de individuos sanos (252). También se han aislado papilomavirus, pero sólo se les ha atribuido a lo sumo un papel como cofactor (253). La presencia de *Candida albicans* en más del 50% de las lesiones hizo pensar en un papel genésico importante. Actualmente se sabe que se trata de una sobreinfección con este microorganismo. Algunos autores opinan que para

diagnosticar una leucoplasia vellosa es preciso realizar previamente un tratamiento con antifúngicos (254).

Clínicamente se caracteriza por una lesión blanca de superficie plegada, que no se desprende al raspado, localizada preferentemente en el borde lateral de la lengua. Suele ser bilateral, aunque puede apreciarse de forma unilateral (255). Puede extenderse al dorso, cara ventral de la lengua y suelo de la boca, no se han descrito extensiones a otras mucosas, como la esofágica, vaginal o anal. No suelen provocar sintomatología alguna, siendo el descubrimiento casual o por parte del profesional. En los casos de sobreinfección por candidas el paciente puede referir sensación de escozor en las lesiones. La alteración producida por esta lesión tan solo reviste un problema estético y no se ha notificado ninguna malignización, a pesar de denominarse “leucoplasia” (256).

El diagnóstico del proceso es fundamentalmente clínico. Solo ante casos de duda o sospecha se realizará en primer lugar tratamiento antifúngico, para descartar una candidiasis, y posteriormente, si es preciso, una biopsia. Con la tinción de hematoxilina-eosina se aprecia una hiperqueratosis con paraqueratosis severa y proyecciones filiformes de queratina hacia la superficie del epitelio. Existe acantosis y balonización de células del estrato espinoso. Se caracteriza por la ausencia de infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subyacente.

La leucoplasia vellosa había sido la segunda manifestación oral más frecuente después de la candidiasis. La existencia de este proceso era un fiel indicador de la progresión de la infección por el VIH, así como de la respuesta al tratamiento, de tal forma que el incremento de CD4 se acompañaba de la desaparición espontánea del proceso. Su presencia en la mayoría de casos solía asociarse a un recuento de CD4 que oscila entre 200-300/mm³. Según los estudios indica un camino abierto hacia la evolución a sida, con promedios de tiempo que oscilan entre los 25 y 30 meses (257-260).

El tratamiento de esta entidad, usualmente asintomática, es el del proceso base, es decir, la infección por VIH. El tratamiento específico de la lesión como tal e individualmente sólo se contemplará cuando cree problemas estéticos o de intolerancia psicológica. En primer lugar se ha utilizado aciclovir de forma tópica o sistémica. Es efectivo en las dos formas; sus inconvenientes son la intolerancia

sistémica al tratamiento, la producción de cepas resistentes de virus herpes y la presencia de recidivas al suspender el tratamiento, si el proceso inmunológico del paciente no ha mejorado (261). Los retinoides o derivados de la vitamina A al 1% tópicos se han usado como agentes queratinolíticos; pueden provocar ulceraciones, con el consiguiente dolor y tendencia a la recidiva (262). La resina de podofilino al 25% también se ha utilizado como agente citotóxico local, tal como se utiliza en las infecciones por papilomavirus. No presenta efectos colaterales y al suprimir el tratamiento tarda más tiempo en recidivar (263).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El grupo de virus del papiloma humano (VPH) está compuesto por diferentes virus epiteliotrópicos sin envoltura, compuesto por ADN bicatenario. Hasta el momento se han encontrado más de 60 tipos de esta familia viral (254). Los VPH producen infección de células epiteliales cutáneas y de mucosa plana estratificada, inducen la aparición de tumores benignos autolimitados y de algunas lesiones que pueden evolucionar a carcinomas, encontrándose el ADN viral en el interior de los tumores (265). La transmisión ocurre por contacto directo; este virus se encuentra en el 13,5% de individuos sanos, en la cavidad oral. Y su acción patógena en el grupo de pacientes VIH+ incluye las lesiones siguientes (266):

- Verruga vulgar (VPH-2)
- Condiloma acuminado (VPH-6, 11, 16)
- Papiloma (VPH-6, 11)
- Hiperplasia epitelial focal o enf. de Heck (VPH-13, 32)

La detección simultánea citológica de los mismos tipos de VPH en la cavidad oral y en otras localizaciones apoya la teoría de la transmisión por contacto directo de la mucosa oral con otra lesión precedente. Los tipos 16, 18, 31, 33, 35 han sido aislados en lesiones leucoplásicas y neoplasias orales, y se han observado algunos casos de infecciones por VPH que han tenido una transformación maligna (267).

El VPH se asocia también a la presencia de úlceras orales crónicas en los pacientes VIH+, siendo incluso un signo de buen pronóstico y de reconstitución inmunitaria (268). El diagnóstico general se realizará por la clínica, aunque puede ser preciso practicar una biopsia, así como técnicas de inmunohistoquímica y de hibridación *in situ*, para determinar el tipo de VPH que ha generado la lesión. Como diagnóstico diferencial deben contemplarse siempre los condilomas planos de la sífilis y las ulceraciones debidas al virus del herpes.

Verrugas. Son lesiones elevadas, sésiles y circunscritas, en forma de pápulas o nódulos. Son ligeramente escamosas, ya que se hallan cubiertas por múltiples digitaciones queratinizadas que le dan el aspecto verrucoso. Su color es blanco nacarado. En la boca se observan con mayor frecuencia en el paladar, mucosa vestibular, comisura labial y mucosa perioral. Su tamaño no suele superar los 2mm y tienen una gran tendencia a la diseminación y a la recidiva tras el tratamiento. Las lesiones orales presentan rasgos histopatológicos comunes o idénticos a las lesiones cutáneas. El tratamiento es la escisión de la lesión, mediante el bisturí frío, el bisturí eléctrico, criocirugía o láser. También se puede administrar interferón o fármacos como la cimetidina, si las condiciones del paciente lo permiten (269).

Papilomas. Son hiperplasias epiteliales benignas de larga evolución y crecimiento lento. Se presentan como una masa única, bien delimitada, aunque también pueden ser múltiples. Son lesiones exofíticas, pediculadas, cuya superficie presenta proyecciones digitiformes visibles macroscópicamente. Se presentan con frecuencia en la boca, sobre todo en la úvula, el paladar, la lengua y los labios. Su tamaño no suele superar los 10mm. En los pacientes seropositivos las lesiones presentan características idénticas a las presentes en los pacientes inmunocompetentes, a excepción de su aparición, que es de manera abrupta con un curso evolutivo más corto. El tratamiento es la escisión, sobre todo de la base de la lesión; la recidiva es poco frecuente.

Condiloma acuminado. Se conoce también como verruga anogenital, venérea o húmeda. Es una lesión nodular única o múltiple en racimos, de tipo

vegetativo o papilomatoso, que se presenta en zonas húmedas o intertriginosas. Su forma más característica recuerda una coliflor (270). En la boca se localiza en lengua (271), labio, paladar, encías, pero también se puede presentar en frenillos, mucosa yugal, siendo posible su diseminación a través de todo el tracto gastro-respiratorio. No tiene predilección sexual, es auto-heteroinoculable y se transmite como enfermedad venérea, siendo común la historia de contactos sexuales anogenitales como origen de la transmisión. Tampoco es infrecuente la existencia de condilomas anogenitales y orales. Estas lesiones existentes en cavidad oral deben extirparse y realizar el estudio histopatológico subsiguiente. Es posible la degeneración a “carcinoma *in situ*”, como en el caso que Casariego relata (267,272), en el que se biopsiaron varias lesiones de tipo condilomatoso en cavidad oral, con el citado diagnóstico, en concreto de los papilomavirus tipos 18 y 51. La frecuencia de estas lesiones no tan sólo disminuye, sino que se han descrito aumentos en su frecuencia de aparición desde el advenimiento de la TAAA. La recidiva es muy frecuente. Debe realizarse diagnóstico diferencial con otras lesiones verrucosas de la cavidad oral, aunque el tratamiento a realizar es el mismo (escisión, electrocauterio, criocirugía o láser), seguido del estudio histopatológico. También puede utilizarse la resina de podofilino al 25%.

Hiperplasia epitelial focal. Es una entidad clínica de tipo familiar, que no parece estar relacionada con prácticas de riesgo. Se presenta únicamente en la mucosa oral y consiste en múltiples elevaciones de tipo papular o nodular, circunscritas, sésiles y de consistencia blanda. La principal localización es el labio inferior y la lengua, aunque también pueden aparecer en mucosa yugal, labio superior, comisura labial, encías y pilares anteriores amigdalinos. Son lesiones en general autolimitadas, asintomáticas y con poca tendencia a la recidiva, por lo que no requieren tratamiento. En los pacientes seropositivos, son más frecuentes la recurrencia y la tendencia a la diseminación (273).

POXVIRUS

Esta familia está compuesta por virus de ADN bicatenario de gran tamaño. Incluye el virus de la viruela (que excede nuestros objetivos) y un virus productor de

una lesión clínica cutánea denominada molusco contagioso (*Molluscum contagiosum*). En la piel produce pequeñas pápulas umbilicadas. En los niños es más frecuente en el tronco y las extremidades; el contagio es por contacto cutáneo y su periodo de incubación varía entre 14 y 50 días. También puede producir lesiones periorales.

En los pacientes VIH+, las lesiones son más extensas, siendo frecuente la afectación oral-perioral (274,275). El diagnóstico es clínico-patológico, con una histología característica, en la que se encuentran los cuerpos de inclusión intracitoplásmicos basofílicos. En pacientes inmunocompetentes el proceso se autolimita; en inmunodeprimidos, se utiliza la escisión con cucharilla, así como la aplicación de retinol o interferón intralesional.

2.6.1.3 MANIFESTACIONES INFECCIOSAS BACTERIANAS

CARIES

La caries, al igual que el sida, es un proceso de etiología infecciosa, por lo que en principio no existe una relación causa-efecto demostrable, a excepción quizás de los niños (276). En adultos VIH+, la mayoría de estudios son sesgados, debido a la mayor frecuencia de drogadicción entre los pacientes afectados. Esta población presenta habitualmente una gran destrucción dentaria, producida, por un lado, por vasoconstricción de las arterias nutricias del diente, y por otro lado por los trastornos alimentarios que sufren estos pacientes (alimentos muy ricos en carbohidratos y una higiene oral deficiente). Independientemente de la adicción parenteral a drogas, la incidencia en el adulto también está aumentada debido a otros factores, como la xerostomía, que dificultan la neutralización del ácido proveniente del metabolismo bacteriano, con lo que los periodos de desmineralización son más largos. La utilización crónica de fármacos con altas concentraciones de azúcares (lactosa, como

por ejemplo la nistatina), se considera la segunda causa de factor favorecedor de caries en estos pacientes. La prevención de esta patología comienza con el diagnóstico precoz e incipiente de las lesiones, la administración tópica de flúor en base a crema, geles o colutorio, aumentar las maniobras de higiene oral, mantener la hidratación de la cavidad oral en el nivel óptimo y limitar la ingesta de azúcares refinados, tanto en la dieta como en los fármacos (277).

PATOLOGÍA PERIODONTAL

La mayoría de los estudios orientan a la aceptación de que existen formas clínicas de patología periodontal como manifestación de la infección por VIH, cuando existen algunos factores que lo facilitan (278). El estudio de Grbidc y Narani (279,280), estableció que los colectivos de homosexuales (16,6%) y de ADVP (29,5%) presentaban mayor incidencia de candidiasis y de eritema gingival lineal. Hasta el momento, la prevalencia de las enfermedades periodontales en las personas con infección VIH no está determinada de forma definitiva, ya que, aunque existen numerosos estudios publicados, todos tienen una gran variabilidad metodológica, como la selección de la muestra, nomenclatura y criterios de diagnóstico. La clasificación de la CEE de 1993 establece los criterios diagnósticos recogidos en la tabla XXIV (161).

Tabla XXIV. Criterios diagnósticos de las alteraciones periodontales asociadas al VIH.

<p><u>Eritema gingival lineal</u> -Eritema que se extiende de papila a papila -Eritema de 2mm o más en la encía marginal -Presencia o no de placa bacteriana no calcificada -Hemorragia espontánea o estimulada a la presión</p>
<p><u>Gingivitis necrotizante</u> -Necrosis marginal o interdental -Hemorragia espontánea o estimulada a la presión -Halitosis -Dolor -Posible presencia de fiebre -Posible presencia de linfadenopatía regional</p>
<p><u>Periodontitis necrotizante</u> -Inicio repentino, no agudo, en 2-3 meses -Necrosis severa marginal e interdental</p>

<ul style="list-style-type: none"> -Exposición frecuente del hueso -Cambios radiológicos que sugieren gran pérdida de hueso -Dolor -Gran posibilidad de pérdida precoz de dientes
<p><u>Estomatitis necrotizante ulcerativa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Lesión en mucosa oral necrótica y delimitada -Exposición de hueso subyacente -Posibilidad de extensión a tejidos adyacentes -Dolor -Posibilidad de extensión desde áreas de periodontitis necrotizante

Los diferentes criterios utilizados en esta clasificación implican que las entidades descritas se pueden asociar o no realmente con la infección por VIH. Respecto al valor predictivo de la infección, Robinson (281) indica que hay tres lesiones con alto valor predictivo: eritema de la encía adherida, enfermedad periodontal necrotizante y aparición de inversión de la arquitectura interdental. La patología periodontal en apariencia puede esconder otra patología de mayor gravedad, como el linfoma de Burkitt (282) u otras enfermedades. Las bacterias subgingivales aisladas en las lesiones periodontales asociadas al VIH, son en general las mismas que se encuentran en pacientes seronegativos. Sin embargo existen algunas características diferenciales que describimos: además de los gérmenes habituales (*P.gingivalis*, *P. intermedia*, *E. nucleatum*, *E. corrodens* y espiroquetas), se han aislado en la placa subgingival algunos microorganismos menos comunes. Así, en lesiones de eritema gingival lineal o periodontitis necrotizante de pacientes VIH+, se han encontrado diferentes especies de cándidas, *Campylobacter rectus*, *Peptoestreptococcus*, *Capnocytophaga* y *Actynomices actinomycetemcomitans*. Además se han encontrado algunos gérmenes oportunistas como *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium*, *Mycoplasma* y *Klebsiella pneumoniae*, entre otros. El tratamiento difiere dependiendo de la forma clínica ante la que nos encontremos. De forma genérica se utilizarán antibióticos como el metronidazol, si el estado del paciente lo permite (283).

Eritema gingival lineal. Puede regresar espontáneamente si mejora el estado inmunitario del paciente. Se propugnan diversos tratamientos, que en ocasiones pueden ser ineficaces o insuficientes:

- Enseñanza de higiene oral minuciosa.
- Raspado, alisado y pulido de las superficies afectadas, acompañado de irrigación subgingival de digluconato de clorhexidina.
- Prescripción de colutorios de clorhexidina al 0,12%.
- Valorar a las tres semanas, comprobando si existen sobreinfecciones por candidas; en caso afirmativo, tratarlas.
- Mantenimiento cada 2-3 meses.

Gingivitis y periodontitis necrotizante. No difiere de la que se realizará en pacientes seronegativos que presenten esta patología:

- Metronidazol oral. La dosis utilizada es de 250-500mg cada 8-12 horas durante 7 días.
- Desbridamiento de las lesiones.
- Lavado de las lesiones con povidona yodada o torundas impregnadas con peróxido de hidrógeno.

Después del tratamiento de la fase aguda, se debe realizar tratamiento periodontal antiinflamatorio, consistente en raspado y alisado radicular. Se irrigará con povidona yodada y se mantendrán los enjuagues con clorhexidina; algunos autores preconizan la utilización de antimicóticos preventivos (279).

En resumen, el tratamiento periodontal de los pacientes VIH+ seguirá las pautas normales del tratamiento periodontal básico, si bien se valorará el estado general del paciente antes de realizar tratamientos más invasivos (283).

2.9.2. MANIFESTACIONES TUMORALES

SARCOMA DE KAPOSI (SK)

Es una neoplasia del tejido conjuntivo que afecta a vasos sanguíneos y linfáticos. Fue descrito por primera vez por el dermatólogo austrohúngaro Moritz Von Kaposi en 1872. Lo describió en pacientes entre la quinta y sexta década de la vida, del ámbito mediterráneo, con mayor prevalencia en judíos ashkenazis (284). Su aparición era multicéntrica (afectando varios órganos a la vez). Actualmente se ha asociado a la pandemia de sida. Desde 1994 se han encontrado, como agentes etiopatogénicos de este proceso, la presencia del VIH, la infección por el virus del herpes virus humano tipo 8 (HVH8) y el crecimiento inducido por las citocinas.

En los estudios recientes (285), se presta mucha atención a la transmisión, considerándose un factor determinante el HVH8. En EE.UU se transmite por vía sexual, fundamentalmente en relaciones homosexuales, mientras que en África la transmisión se establece por vía heterosexual e incluso vertical de madres a hijos (286,287). No puede descartarse la transmisión por fomites o de niño a niño por la saliva, vía que también se ha preconizado en Europa del Este.

La primoinfección por HVH8 se ha descrito recientemente (288) en niños, que, cuando son inmunocompetentes se asocia con un síndrome febril y la aparición de un *rash* cutáneo maculopapular. La aparición de aplasia medular, esplenomegalia y fiebre alta se han descrito en adultos después de un transplante. También se ha referenciado en el adulto una hiperplasia angioliñoide. En los niños la primoinfección de este proceso puede coincidir con el diagnóstico de un sarcoma de Kaposi, mientras que en el adulto siempre aparece después de la primoinfección (289).

La seroconversión del HVH8 en un paciente homosexual VIH+ aumenta el riesgo de padecer un SK en 49,6%, mientras que si el paciente es HVH8-, el riesgo es de 5,04% (290). El tiempo de latencia en los HVH8+ para desarrollar la neoplasia era entre 33 y 79 meses; desde el inicio de la TAAA ha existido un declive del SK, en un rango del 10% anual (291,292).

Las diferentes formas clínicas incluyen:

Sarcoma de Kaposi clásico. Es una patología tumoral multicéntrica de predominio masculino (15/1), que afecta a las poblaciones mediterráneas, del este de Europa, sobre todo de raza judía en la sexta década de la vida. Se manifiesta en

forma de máculas, placas o nódulos de aspecto purpúreo o rojo vinoso en las extremidades inferiores, con muy poca tendencia a producir metástasis a otros órganos. Sin tratamiento, la supervivencia se sitúa entre los 10-15 años. Estos pacientes tienen mayor tendencia a padecer otras neoplasias, como el linfoma no Hodgkin y melanoma; en cambio tienen menor tendencia a padecer un cáncer de pulmón (293-297).

Sarcoma de Kaposi endémico (Africano). Desde 1960 se ha observado un inusual incremento de esta neoplasia, que en algunas áreas del África subsahariana alcanza el 12,8%. Clínicamente se puede manifestar de cuatro formas distintas:

- a. Nódulos cutáneos de evolución benigna, que remedan la apariencia de la forma clásica. Afecta a adultos jóvenes, con predominio del sexo masculino (13-17/1).
- b. Localización cutánea agresiva con invasión del hueso subyacente y con un pronóstico fatal a los 5-7 años del diagnóstico.
- c. Forma florida mucocutánea y visceral.
- d. Forma fulminante linfadenopática, con rápida diseminación del proceso a los ganglios linfáticos y a los órganos internos, con ausencia de lesiones cutáneas. Suele ocurrir en niños menores de 3 años (298).

Sarcoma de Kaposi iatrógeno asociado a la inmunosupresión. Se ha asociado a pacientes sometidos a transplantes de órganos y a pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor por cualquier otro motivo durante un largo periodo de tiempo. En los pacientes transplantados, suele aparecer, en promedio, a los 16,5 meses después del trasplante (294). El curso puede ser crónico, rápidamente progresivo, o remitir espontáneamente, dependiendo de la duración del tratamiento inmunosupresor. En la patogenia de este proceso parece precisa la colaboración del HVH8, pero no es suficiente, ya que el tumor aparece después del tratamiento inmunosupresor (295).

Sarcoma de Kaposi epidémico asociado al sida. En 1989, el 15% de casos de sida en EEUU debutaron con un SK. El paciente con sida tiene 20.000 veces más probabilidades de padecer el proceso que la población normal y 300 veces más que pacientes inmunocomprometidos por otras causas. También se observó que aparecía en el 21% de los homosexuales VIH+, y tan sólo en el 1% de los hemofílicos que habían contraído la enfermedad. En estos pacientes la afectación del macizo craneofacial, y en concreto de la cavidad oral, es un signo diferencial con las otras formas de SK (296). A continuación se exponen las manifestaciones clínicas en la cavidad oral, que consisten en la aparición de unas lesiones, generalmente máculas, placas o nódulos, en cualquier lugar de la mucosa oral, con un predominio claro a nivel de paladar. Aparecen con menor frecuencia en la encía adherida, dorso lingual, suelo de la boca, paladar blando y mucho más infrecuente en región maseterina o parotídea (297,298). De estas localizaciones, hay que considerar que, algunas de ellas, son extensiones por vecindad de otras zonas, como puede ser el paladar blando a partir del paladar duro. Estos datos de localización revelan una predilección del tumor por la mucosa queratinizada. Aunque sólo ocurre en el 25% de los casos, esta localización oral puede ser la primera, y menos frecuentemente la única, en el 5% de los casos (299).

Al inicio se presenta una simple mácula o pápula de color violáceo, pardo o azul, que no provoca sintomatología. En estadios más avanzados pueden aparecer ulceración, sangrado, dolor, halitosis, disfagia, disfonía e incluso dificultad respiratoria. De forma extraordinaria se han presentado formas intraóseas, que cursan con movilidad dentaria y posible parestesia por invasión perineural (300). La evolución del proceso depende del tratamiento que reciba el paciente de su infección por el VIH, así como del estado inmunitario del paciente, que, como siempre, será el que marcará el pronóstico de este y de todos los procesos asociados.

Clasificación. Siguiendo a Blanco y Gándara (301), utilizaremos la clasificación de Mitsuyasu y Groopman (302), que clasifica el proceso en estadios y subestadios (tabla XXV).

Tabla XXV. Clasificación del SK asociado a sida

<u>Estadio</u>	
I	Forma cutánea limitada, menos de 10 lesiones o afectación de una sola región anatómica
II	Forma cutánea diseminada, más de 10 lesiones, o afectación de más de 1 región anatómica
III	Forma visceral pura (ganglios, tubo digestivo)
IV	Forma cutánea y visceral o afectación pulmonar
<u>Subestadio</u>	
A	Ausencia de síntomas sistémicos
B	Presencia de fiebre de >2 semanas de duración, en ausencia de otra causa responsable o pérdida de peso 10% o diarreas de causa desconocida. Los enfermos con historia de infección oportunista son incluidos en la categoría B

Diagnóstico. Se realizará un diagnóstico de sospecha por el aspecto clínico de la lesión en un paciente con factores de riesgo, pero la certeza se obtendrá con el estudio histopatológico de la lesión. Si es en una lesión precoz, presenta una proliferación focal de vasos sanguíneos y/o linfáticos, de paredes muy delgadas con células endoteliales, pero nunca fusiformes. En la fase tardía o tumoral las células endoteliales son fusiformes y forman nódulos prominentes, con numerosos eritrocitos extravasados y hemosiderófagos. Las células endoteliales fusiformes muestran grados variables de pleomorfismo, lo cual no se observa en las células epiteliales. La presencia de cuerpos eosinófilos junto con los depósitos de hemosiderina son hallazgos importantes para el diagnóstico, por la destrucción y posterior fagocitosis de los glóbulos rojos (303).

Tratamiento. La programación del tratamiento se planificará dependiendo de si el paciente tiene afectación local o sistémica. En la mayoría de ocasiones la aplicación tópica intralesional de agentes quimioterápicos será suficiente, pero, si existe afectación sistémica, será precisa la utilización de fármacos sistémicos. Dado que el estado inmunitario influye directamente en la aparición del proceso, es fundamental lograr un incremento de los niveles de CD4, con lo que las lesiones

llegan a remitir por completo. En estos pacientes es prioritario mantener una terapia efectiva tipo TAAA, que en algunos casos se ha descrito como suficiente para tratar estos procesos (304), y que en todo caso aumenta la supervivencia de estos pacientes (305). En los pacientes con SK y una infección activa por HVH8, cuyo diagnóstico puede realizarse por la búsqueda de su carga viral, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) (306), está justificada la utilización de antivíricos específicos. Hay que tener en cuenta la alta resistencia al aciclovir y penciclovir, pero la sensibilidad a ganciclovir, foscarnet®, cidofovir y adefovir (307). Estos fármacos ejercen un efecto preventivo, que contribuye a evitar la aparición de infección por citomegalovirus o herpes zoster. Al inicio de la terapia de TAAA, es frecuente que el proceso que provoca el inhibidor de la proteasa, con su efecto inflamatorio e incremento de los CD8, provoque un aumento de la patología oportunista, como reacción al tratamiento (308).

Tratamiento local

Estos tratamientos inducen una respuesta inflamatoria discreta, logrando una reducción o desaparición de la masa tumoral, pero con una alta tendencia a la recidiva.

Los tratamientos propuestos son los siguientes:

- a. **Crioterapia.** Se utiliza nitrógeno líquido en las lesiones cutáneas. Se realizan tres sesiones con un periodo de latencia entre sesiones de tres semanas. Responde en un 85% de forma total o parcial a las 11 semanas (depende del recuento de CD4). Como efecto secundario presenta sangrado y dolor (309).
- b. **Radioterapia.** Es la primera forma de tratamiento local y responde en un 80% de casos. Se utiliza cuando las lesiones o los síntomas así lo demandan: linfadenopatía dolorosa localizada, lesiones intraorales extensas, linfedema en extremidades inferiores y en los casos en que ha fracasado la crioterapia o la quimioterapia intralesional. Las dosis administradas son de 2-3 Gy por sesión, con un total de 10 sesiones, cuando la lesión se presenta en zonas delicadas, como la conjuntiva. Cuando las lesiones se localizan en la piel, se realizan 6-8 sesiones de 8 Gy cada una. Se ha observado que se toleran

mucho mejor dosis fraccionadas, que dosis más altas en una o dos intervenciones. Así se evitan las temibles mucositis, que afectan tanto la calidad de vida de estos pacientes (310).

- c. **Láser y cirugía convencional.** Se utiliza el láser de CO₂, sobre todo en los casos en que existen problemas localizados de tipo tumoral, que impiden una deglución y ventilación correcta. Así está indicado en lesiones de ojos, cavidad oral, genitales, etc. Siempre que sea posible se desestimará la cirugía convencional, por el riesgo de sangrado que presentan las lesiones (311).
- d. **Quimioterapia intralesional.** En las lesiones cutáneas se han utilizado vincristina o vinblastina intralesional, con una eficacia del 60-92%. La dosis que se utiliza es de 0,1-0,5mg/cm². Se aplican como mucho dos sesiones, separadas 3 semanas, encontrando el máximo efecto a los 4-5 meses. La hiperpigmentación en las zonas inyectadas es el efecto secundario más importante (312). Últimamente se ha utilizado ácido 9-cis-retinoico, con efecto favorable en el 34% de los pacientes a nivel cutáneo; cuando se utiliza a nivel intraoral, la eficacia se eleva al 37% (313,314).
- e. **Otros tratamientos experimentales.** Preparaciones que contienen beta-hCG (gonadotropina coriónica), son capaces de inhibir el crecimiento *in vitro* de células de SK, aunque no todos los autores coinciden en las aplicaciones clínicas (315).

Tratamiento sistémico

Se plantea cuando existen lesiones diseminadas y los tratamientos locales no se pueden contemplar:

- a. **Interferón alfa.** Posee múltiples efectos en las células en proliferación, en la angiogénesis, en la función inmune y en la expresión génica; además inhibe la replicación del VIH, inhibe la reactivación del HVH8, incrementa los fenómenos naturales de control citotóxico. También produce disminución de los factores de crecimiento fibroblástico, que son muy importantes en la patogénesis del SK (316). La dosis que se utiliza oscila entre 20 y 30 millones de UI/m², se administra por vía subcutánea, tres veces por semana; se refiere una mejoría en el 30% de pacientes. La eficacia del tratamiento es superior

cuando el número de CD4 es $< 200/\text{mm}^3$. El pegilato de interferón alfa 2-b, es un fármaco de mayor eficacia, ya que posee una vida media superior (317). Existen actualmente una serie de estudios que justifican la utilización de bajas dosis de interferón alfa (dosis entre 1 y 10 millones de UI/m², siendo muy bien tolerado y con una respuesta muy alta, si se asocia con antirretrovirales. Un estudio se basó en la búsqueda de efectos secundarios, recuento de CD4 y supervivencia, siendo todos los parámetros positivos y a favor de la utilización de bajas dosis (318). Este tratamiento, cuando se utiliza a dosis convencionales, produce en la mayoría de pacientes efectos secundarios en forma de síndrome gripal, hepatitis y en algunos casos cuadro de aplasia medular.

- b. **Poliquimioterapia.** Se utilizan regímenes terapéuticos muy agresivos, con la combinación de adriamicina, bleomicina, alcaloides de la vinca y etopóxido. Este último actualmente se utiliza a bajas dosis (50mg/d). Cuando el paciente es refractario a los otros tratamientos se obtienen buenos resultados, sobre todo cuando hay lesiones cutáneas extensas y afectación visceral en pacientes inmunocomprometidos (319). El sarcoma de Kaposi asociado al sida responde bien a la doxorubicina sola o en combinación con otros de los quimioterápicos descritos. Puede provocar cardiotoxicidad, supresión medular, estomatitis, mucositis, náuseas, vómitos y alopecia.
- c. **Antraciclinas en forma liposomada.** Las cápsulas de polietilenglicol logran estabilizar la sustancia que hay en su interior, en este caso la daunorrubicina. Alargan el tiempo de circulación y por ende su vida media. Este producto en forma liposomada tiene una vida media de 50 horas, cuando en condiciones basales es de 10 minutos. Al lograr un tamaño óptimo (alrededor de 85nm) aumenta la predilección de extravasación en el árbol vascular del tumor, sobre todo en las uniones *gap* del endotelio, característico de la neovascularización tumoral. En estudios de utilización del producto en forma liposomada (20mg/m²) versus bleomicina (15mg/m²)+ vincristina (2mg/m²), fue eficaz la primera en un 58,7%, frente a la combinación, que logró sólo remisión en 23,3%; sin embargo, se asociaba con más efectos secundarios, como la neuropatía periférica (320,321).

d. **Paclitaxel.** Es un producto con acción antitumoral, que provoca una estabilización microtubular de la membrana de la célula tumoral. Inhibe la división celular e induce la muerte celular. Tiene una buena tolerancia y se utiliza en casos de SK pulmonar y en los casos de resistencia a las antraciclinas; en estos casos se ha demostrado una eficacia con regresión total del tumor en un 56%. El periodo libre de enfermedad fue de 10,4 meses y la media de supervivencia de 15,4 meses. Los efectos secundarios descritos son neutropenia, alopecia, fiebre y *rash* cutáneo (322).

e. **Otros tratamientos experimentales.**

-*Talidomida:* Posee una alta actividad antiangiogénica. Asimismo es capaz de disminuir la carga viral del HVH8, las dosis utilizadas varían entre 200-1000mg/d durante 8 semanas y el nivel de respuesta está en el 40%. Los efectos secundarios hallados son somnolencia y depresión (323,324).

-*Inhibidores de la angiogénesis:* La angiogénesis es un complicado proceso que involucra diferentes tipos celulares. En los tumores sólidos siempre ocurre una activación endotelial junto a una proliferación celular. Todo ello viene regulado por múltiples intermediarios, siendo el más importante el factor de crecimiento vascular (FCV); los productos en estudio buscan inhibir el receptor de este factor (325).

LINFOMA NO HODGKIN

Cualquier estructura anatómica que posea tejido linfático puede sufrir una degeneración linfomatosa. En los pacientes con sida es más frecuente la afectación del sistema nervioso central. Cuando se presenta en la cavidad oral, las glándulas salivales y los ganglios linfáticos regionales pueden ser las estructuras más afectadas, siendo en ocasiones su aparición la primera manifestación. No es muy probable, ya que se acompaña, en los pacientes diagnosticados, de una inmunosupresión grave (326). La mayoría de linfomas son de tipo no Hodgkin, de alto grado de malignidad, de localización predominante extraganglionar. Suelen ser de células B, con subtipos histológicos muy poco diferenciados, de comportamiento agresivo y pobre respuesta al tratamiento. El riesgo de esta entidad en pacientes con sida es 10 a 15 veces superior al que presenta la población sana de la misma edad y 1000 veces más alta

para linfomas específicos, como el de Burkitt, que constituye el 25% de los casos de linfomas asociados al sida (327). Se ha calculado que entre un 4-10% de los pacientes con sida desarrollarán un linfoma durante el curso de la enfermedad. Ello es cuestionable actualmente, dada la eficacia de la TAAA, que permite una disminución de la incidencia del proceso, así como una mejoría en la supervivencia si aparece el linfoma (305,328). Las clasificaciones de este proceso son muy complejas, ya que debe referirse el tipo histológico, que no suele ser puro sino una mezcla de varios tipos. Se expone la clasificación de Kiel, para encuadrar los diferentes tipos de linfomas no Hodgkin (tabla XXVI), citada por Wolvius (329).

Tabla XXVI. Clasificación de Kiel de los linfomas no Hodgkin de células B

<p><u>LINFOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfocítico (Leucemia crónica linfocítica, leucemia prolinfocítica, tricoleucemia) 2. Linfoplasmablástico 3. Plasmablástico 4. Centrobástico- centrocítico 5. Monocítico
<p><u>LINFOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Centrobástico (monomórfico, polimórfico, multilobulado, centrocitoide) 2. Inmunoblástico 3. Linfoma de Burkitt 4. Anaplásico de células grandes 5. Linfoblástico 6. Otros tipos

De todas las formas descritas en la clasificación de Kiel tienen especial preponderancia, por su frecuencia, los linfomas plasmablásticos. Esta entidad, que se notificó por primera vez en 1997 (330), ha incrementado su presencia, habiéndose diagnosticado como lesión primaria en la cavidad oral. Este caso requiere un diagnóstico diferencial histopatológico con el SK, ya que tiene una predilección especial por el paladar y la encía adherida. La rápida progresión y diseminación a las cadenas ganglionares loco-regionales y la ausencia de HVH8 como factor implicado en su génesis pueden orientar el proceso (331,332).

En el linfoma de Burkitt, se ha implicado el virus de Epstein-Barr como posible cofactor en la génesis de este tumor. Se postula que la inmunosupresión provocada por el VIH puede producir una expresión de los clones en las células B, transformadas por el VEB, seguido de traslocaciones de genes. Estos degenerarían hasta la formación de un tumor, gracias a la inmunosupresión concomitante y especialmente a la disfunción linfocitaria (333).

En la cavidad oral los lugares más frecuentes de asentamiento de linfomas son la mucosa gingival, vestibular y palatina, con afectación frecuente del hueso maxilar inferior. Las lesiones en boca consisten en una tumefacción, con cierta tendencia a la ulceración. Debe realizarse diagnóstico diferencial con abscesos dentarios, sarcoma de Kaposi, GUNA o úlceras de otro origen. Tienen tendencia a la diseminación, tanto local como a distancia, lo que supone un mal pronóstico y una supervivencia corta desde el momento del diagnóstico; en la mayoría de casos no supera los 3 meses. El tratamiento es complicado, debido a la inmunodeficiencia subyacente y a la frecuencia de aparición de infecciones oportunistas concomitantes. Se suele recurrir a radioterapia, quimioterapia o la combinación de ambas. Actualmente se propone la utilización de dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona en los pacientes que están recibiendo TAAA. Este protocolo es mejor tolerado e induce una respuesta positiva del proceso, con un aumento de la supervivencia y una mejoría en la calidad de vida (334).

CARCINOMA ESPINOCELULAR

Se cuestiona que exista una incidencia diferente a la de la población general; lo cierto es que en estos pacientes se evidencia estadísticamente una mayor incidencia (335). Intervienen como cofactores la inmunosupresión, alcohol, tabaco, mala higiene oral, infecciones víricas como hepatitis B y C, papilomavirus, herpes simple, sífilis y candidiasis (336). La coinfección con virus del papiloma humano, en concreto con el tipo 16, parece un factor predisponente a este tipo de tumor (267), aunque hay estudios que también implican otros virus (337-339).

La histopatología de estos tumores es variable y con un grado de indiferenciación celular más o menos evidente y con tendencia precoz a las

metástasis a distancia. En este tipo de tumores, la localización intraoral es la menos frecuente, primando la localización anal. Cuando asienta en la boca, las localizaciones son variadas, pudiendo afectar a la lengua, como lugar más frecuente, aunque se han descrito localizaciones en la encía (340) e intraósea (341). Todas las lesiones de aspecto tumoral o ulceroso en la cavidad oral deben ser analizadas en profundidad, ya que existen múltiples virus que pueden ofrecer una clínica semejante, sin ser lesiones neoplásicas (342). Una vez diagnosticada la lesión, que siempre requerirá una biopsia con el consiguiente análisis histopatológico, se procederá a decidir qué tratamiento es el más idóneo. Si las lesiones son de labio y muy localizadas, puede plantearse la braquiterapia. En las lesiones intraorales, la cirugía en combinación con radioterapia o esta última utilizada de forma aislada son los tratamientos de elección. La quimioterapia ha demostrado poca efectividad en este tipo de tumores (343). El pronóstico de estos tumores dependerá del sustrato inmunológico que presente el paciente, la respuesta que ofrezca al tratamiento antirretroviral, así como los factores propios del tumor, como son localización, tamaño, grado de diferenciación y existencia o no de diseminación local o a distancia.

2.6.3. OTRAS MANIFESTACIONES ORALES

ALTERACIONES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La primera descripción de esta patología se remonta al año 1985 (344) y posteriormente se ha observado como una situación clínica frecuente (345). Las alteraciones en las glándulas salivales repercuten en las funciones que tiene la saliva como bactericida y fungicida. Asimismo, la disminución del fluido salival provoca un cuadro característico de este proceso, la xerostomía, que repercute negativamente en el mantenimiento de un medio bucal favorable. Las alteraciones de las glándulas salivales asociadas al VIH pueden presentarse en cualquier grupo de riesgo, en cualquier edad y en diferentes estadios de la enfermedad (346). La incidencia de patología según los autores varía entre el 5 y el 61% (347). La presencia de xerostomía en estos pacientes debe analizarse como un cuadro clínico multifactorial, ya que la ingesta de múltiples fármacos y la concomitancia con infecciones intraorales como la candidiasis se suman al posible efecto de patología glandular.

Las lesiones que pueden aparecer en estos pacientes según Schiödt (348), se recogen en la tabla XXVII.

Tabla XXVII. Alteraciones de las glándulas salivales asociadas al VIH

NEOPLASIAS -Sarcoma de Kaposi en parótida -Linfoma de parótida y/o ganglios linfáticos parotídeos
LESIONES BENIGNAS -Lesión linfoepitelial benigna o enfermedad de Mikulicz -Hiperplasia linfoide quística de la parótida -Síndrome de linfocitosis (CD8) difusa infiltrativa -Linfadenopatía de la parótida -Quistes parotídeos multicéntricos y adenopatías cervicales -Parotidomegalia -Complejo seco -Síndrome de Sjögren

Esta clasificación se ha simplificado, así que la presencia de tumefacción glandular con o sin xerostomía se denomina enfermedad de las glándulas salivales asociadas al VIH (349).

Las lesiones que se pueden encontrar a nivel estructural en las glándulas salivales son de tres tipos (350):

- 1. Hiperplasia folicular:** Se suele hallar en los ganglios linfáticos yugulares profundos y en algunos de los ganglios periparotídeos. Consiste en una proliferación de nódulos linfáticos en una etapa precoz de la enfermedad.
- 2. Lesión linfoepitelial benigna:** Es una hiperplasia folicular atípica. Está representada por un agrandamiento glandular nodular o difuso, con atrofia del parénquima glandular y una infiltración de linfocitos, predominantemente CD8, y reemplazo de los ductos salivales por islotes sólidos de epitelio y células mioepiteliales. Todo este conjunto de alteraciones se observa parcial o completamente en los ganglios linfáticos intraparotídeos.
- 3. Quistes linfoepiteliales benignos:** Son estructuras de paredes quísticas, formadas por epitelio escamoso estratificado, aunque también se han evidenciado epitelios cuboides, columnares, ciliados, epitelio productor de mucina y, con menor frecuencia, epitelio escamoso con diferenciación sebácea. Las paredes quísticas también contienen numerosas agregaciones de tejido linfoide, con o sin folículos en centros germinales, y los islotes epimioepiteliales, que son característicos de las lesiones linfoepiteliales. A este nivel se pueden encontrar algunos cambios degenerativos, depósitos de hemosiderina, cristales de colesterol, macrófagos, células escamosas metaplásicas, histiocitos multinucleares, células acinares degeneradas del parénquima glandular y una activa fagocitosis de restos nucleares. A diferencia de la lesión linfoepitelial benigna, el parénquima tiene un aspecto normal. La lámina basal está bien desarrollada, separando el epitelio de las células del estroma subyacente. En éste se observan fibroblastos, linfocitos y células plasmáticas. Se ha descrito igualmente fibrosis subepitelial, ausencia de queratina y de puentes intercelulares y una invaginación del epitelio dentro del tejido linfoide adyacente o del estroma fibroso, formando pequeños nidos epiteliales (351).

El diagnóstico de estos procesos, aparte de un minucioso examen físico del paciente que permite valorar la adenomegalia y la sequedad oral, precisa de un diagnóstico de certeza en forma de pruebas complementarias, como son la punción aspiración con aguja fina (PAAF), tomografía axial computerizada y práctica de resonancia magnética nuclear. En todos estos casos, ante la sospecha de malignización de las lesiones, por la evidencia de células malignas en la PAAF, se procederá a la extirpación superficial o total de la glándula y su análisis histopatológico correspondiente.

La clínica de las alteraciones de las glándulas salivales se caracteriza por dos cuadros típicos:

- 1. Xerostomía:** El cuadro puede variar en cuanto a intensidad, desde una discreta sequedad de boca a cuadros que comportan exfoliación del epitelio labial, con presencia de candidiasis intraoral o queilitis angular. El paciente suele referir ardor de boca, con dificultad de tragar el alimento e incluso de emitir sonidos. A la exploración se evidencia una mucosa seca y brillante. Si el proceso es crónico, se pueden evidenciar lesiones en la mucosa compatibles con candidiasis y la presencia de destrucción dentaria, sobre todo cervical. El origen de la xerostomía puede estar relacionado con la disfunción glandular, sumado a infecciones bacterianas o virales de la glándula, estrés, anemia, deshidratación, uso de drogas, hiperglicemia (352), aunque también puede ser un efecto secundario de la multiterapia que recibe el paciente VIH+ (353-355).
- 2. Adenomegalia:** Antes de la descripción del sida, eran raros los casos de agrandamiento parotídeo, siendo las causas más frecuentes los tumores, la tuberculosis y la sarcoidosis, en la edad adulta, y la parotiditis epidémica en la edad infantil. Este cuadro, en el paciente adulto VIH+, es asintomático. De inicio unilateral, con tendencia a la simetría, la causa del crecimiento es una hiperplasia linfoepitelial benigna. En alguna ocasión se han visto crecimientos glandulares en pacientes seropositivos con otro origen, como tumores metastásicos de melanomas, linfomas o carcinomas epidermoides de

cabeza o cuello; en otros casos puede observarse un tumor primario, como el sarcoma de Kaposi (297).

El pronóstico de estas lesiones glandulares, según diversos autores, es la tendencia a la malignización (356). Por ello está indicada la PAAF, de forma repetida, para buscar y hacer un diagnóstico más precoz de esta transformación maligna. Dado que las lesiones suelen ser multiquísticas, para otros autores (353) es preferible el seguimiento ecográfico del proceso y realizar la biopsia sólo ante zonas que por la imagen puedan ser sospechosas. El tratamiento antirretroviral precoz disminuye o evita el crecimiento glandular. También se ha propuesto la aplicación de radioterapia de baja intensidad, con buenos resultados (357). Los detractores refieren que esto puede aumentar la tendencia a padecer linfomas de estas glándulas (358). Si el aumento de tamaño es debido a una masa, el tratamiento, si el estado del paciente lo permite, es la resección quirúrgica, bien sea total o parcial (359).

El tratamiento de la boca seca que acompaña a la patología glandular se basa en incidir sobre los siguientes parámetros que ahora vamos a comentar (360):

- 1. Prevención y tratamiento de la caries dental:** Se recomiendan las visitas periódicas al dentista, para intentar corregir las caries incipientes. Debe recomendarse el uso diario de colutorios ricos en flúor y a la utilización de pastas y cepillos poco abrasivos.
- 2. Tratamiento de la candidiasis oral:** Utilización de formas tópicas sin azúcar, en concreto nistatina. Si hay queilitis comisural, suelen responder a la utilización de clotrimazol en gel. Si el paciente es portador de prótesis, ésta debe desinfectarse sumergiéndola en clorhexidina.
- 3. Incremento de la producción de saliva:** Se inicia con estímulos fisiológicos, como caramelos y chicles sin azúcar. Deben evitarse en lo posible los cítricos muy concentrados, por su poder desmineralizante de los dientes. Farmacológicamente pueden utilizarse la pilocarpina y la cevimelina (361), que son dos agonistas colinérgicos. Debe evitarse su utilización en asmáticos y en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

4. **Uso selectivo de sustitutos de la saliva:** Su utilización es muy engorrosa, ya que el paciente debe colocarlo de forma repetitiva, y en algunos casos no se demuestra mucha diferencia con la utilización de agua, pero es útil en pacientes que presentan ulceraciones, debido a la sequedad.
5. **Hidratación:** Debe ser óptima, utilizando de forma exclusiva el agua corriente, y desaconsejando siempre que sea posible la utilización de agua destilada.

ULCERACIONES ORALES

La aparición de lesiones ulcerosas es relativamente frecuente (362,363) en los pacientes VIH+, pero esta frecuencia de afectación no es superior a la de la población general. Sobre todo si tomamos como referencia la aftosis recurrente, de origen desconocido, que suele afectar de forma habitual al 80% de la población en algún momento de su vida (364-366).

Las ulceraciones que aparecen en estos pacientes, también pueden ser secundarias a otras situaciones:

- **Infecciones virales:** Familia *Herpesviridae* (367) e incluso la infección aguda por VIH.
- **Infecciones bacterianas** (368,369): *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*.
- **Infecciones micóticas:** *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, etc.
- **Tumores:** Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, carcinoma espinocelular.
- **Fármacos:** Citostáticos antineoplásicos, retrovir, cocaína (370) y ketoconazol, entre muchos otros (371).
- **Radioterapia**
- **Otros:** Granulomatosis linfomatoide, enfermedad de Behçet, vasculitis necrotizante, neutropenia, etc.

En estos casos, el manejo terapéutico dependerá del factor causante, siendo importante establecer el diagnóstico diferencial correcto con la aftosis recurrente (372). La úlcera aftosa típica recurrente parece que tiene como origen, en estos pacientes, la alteración del cociente linfocitario CD4/CD8; de tal manera que, cuanto menor es el número de CD4, más frecuente es la aparición de estas lesiones y mayor su tamaño (373). La clínica de la aftosis recurrente es superponible al paciente seronegativo, con algunas salvedades. Tienen tendencia a coalescer las lesiones, haciéndose de mayor tamaño. Son más dolorosas y tardan más tiempo en cicatrizar. Este retraso en la curación, en un paciente con sustrato inmune deficitario, favorece la sobreinfección de estas úlceras por otros gérmenes patógenos, que pueden provocar una complicación grave en el paciente. Por esta razón, cuando aparece un cuadro ulceroso intrabucal, se precisa un diagnóstico rápido, que puede requerir la práctica de una biopsia, para afrontar el tratamiento con las máximas garantías. Un hecho que llama la atención es que esta manifestación no se modifica con la TAAA que se emplea actualmente. Junto a los papilomas, permanece constante su frecuencia de aparición (374,375). La modalidad de estomatitis ulceronecrotica que puede aparecer en estos pacientes, después de estudios inmunohistoquímicos, serológicos e histopatológicos, se ha vinculado a una afección de tipo autoinmune, que guarda cierto parecido con la forma extranodal de la enfermedad de Kikuchi (376), también conocida como enfermedad de Fujimoto o linfadenitis necrosante idiopática. Afecta a mujeres jóvenes (80%), con cuadro febril y adenopatías cervicales dolorosas; la evolución del proceso es la resolución espontánea en 2-3 meses. El tratamiento, en principio, no difiere del realizado en el paciente inmunocompetente, salvo que se complementará, siempre que esté indicado, con la terapia antirretroviral correspondiente. Los tratamientos utilizados son en forma de colutorio que contenga un corticoide. Nuestra experiencia con el acetónido de triamcinolona es positiva (366), siempre que sea utilizado conjuntamente con un antibiótico (sulfato de neomicina) y una sustancia espesante que permite un mayor tiempo de contacto entre la superficie ulcerosa y el producto (goma guar). La corticoterapia sistémica sólo se utilizará cuando la extensión y profundidad de la lesión así lo aconsejen. Actualmente se utiliza la talidomida para controlar este tipo de lesiones en pacientes seropositivos. La primera descripción aparece en 1997

(377,378), con un mecanismo de acción no muy claro. Parece que tiene efecto inmunosupresor, antiinflamatorio y analgésico, que produce inhibición de la fitohemaglutinina, del factor de necrosis tumoral, de la quimiotaxis neutrófila y la fagocitosis, además de ser antagonista de las prostaglandinas, la histamina y la acetilcolina. Como efecto secundario se ha descrito la teratogenicidad de extremidades en los hijos de mujeres que han tomado este producto durante la gestación (379). Como norma general se admite que no es un tratamiento de primera elección, quedando reservado a los pacientes con úlceras orales refractarios a los tratamientos habituales (380). Un tratamiento novedoso, que puede ser utilizado ante situaciones que no respondan a los tratamientos antes mencionados, consiste en la aplicación tópica de factor estimulador de las colonias de macrófagos, que, según sus autores, es de gran efectividad (381).

PSORIASIS

Es una patología de afectación cutánea que se caracteriza por una hiperproliferación epidérmica, por un desorden en la regulación del recambio de la epidermis y por la producción de citocinas por parte de los queratinocitos y de las células T. Las primeras publicaciones de esta asociación aparecen en 1985 (382). Puede ser un síntoma inicial de la infección por el VIH y puede ser particularmente grave y de difícil tratamiento usando las terapias convencionales. La presencia de esta complicación contribuye significativamente a la morbilidad en el sida, pudiendo ser más incapacitante que el sarcoma de Kaposi (383).

La psoriasis clínicamente puede presentar varias formas (384):

- a. Placas:** Son lesiones sobreelevadas, bien delimitadas, con un tamaño que oscila de 0,5 a 3 cm. Si la enfermedad es activa, las placas tienen tendencia a coalescer, formando grandes áreas. La localización típica son las superficies extensoras de codos, rodillas, sacro, cuero cabelludo, pero con posibilidad de afectación de cualquier lugar del organismo.
- b. En gotas:** Pequeñas pápulas rojas, de predominio en tronco, brazos, cuero cabelludo.

- c. **Eritrodérmica:** Cuando está involucrada toda la piel, que está roja y brillante, las escamas adherentes son finas y superficiales. Esta presentación es muy grave, ya que se pierde la función de la piel, con la consiguiente hipotermia, edema y posible fallo hepático, cardíaco o renal.
- d. **Pustular:** Es una forma de inicio agresivo, con presencia de pus en las lesiones, que luego deriva en otra forma clínica.
- e. **Seborreica:** Las lesiones topográficamente se localizan en las zonas donde asienta el eczema seborreico: alas de la nariz, perioral, áreas intertriginosas y el centro del tórax.

El diagnóstico es clínico y, ante la duda, es preciso practicar una biopsia, donde se observa hiperplasia epitelial, con hiperqueratosis y acantosis; las papilas del tejido conectivo contienen linfocitos, polimorfonucleares e histiocitos, y capilares cubiertos por epitelio delgado, con aumento del estrato espinoso (385).

El tratamiento se basa en tres pilares:

- a. **Agentes tópicos:** Se utilizan los corticosteroides, que han demostrado una eficacia moderada, alquitrán de hulla combinado con ácido salicílico o el ditranol y los análogos de la vitamina D, todos ellos con una eficacia moderada.
- b. **Luz ultravioleta:** Se utilizan las longitudes de onda comprendidas entre 290 y 400nm, que obtienen una mejoría moderada de las lesiones. Existen protocolos de fotoquimioterapia, que asocian luz ultravioleta tipo A y psoralenos con una alta eficacia, pero con el inconveniente de que aumenta el riesgo de sufrir un carcinoma.
- c. **Sistémico:** Se utilizan diferentes fármacos, todos ellos de alta potencia y eficacia, pero con una gran cantidad de efectos secundarios, que abarcan desde la simple intolerancia gastrointestinal a la aparición de una aplasia medular. Los fármacos que se utilizan son el metotrexato, el etretinato (análogo de la vitamina A) y la ciclosporina A (386,387).

MELANOSIS MUCOCUTÁNEAS

Es una manifestación que se observa con cierta frecuencia desde el inicio de la enfermedad, y ya aparece en las primeras descripciones (388) de las manifestaciones orales del proceso. Cuando aparece una hiperpigmentación se debe determinar si el fenómeno es de tipo idiopático, haciendo un diagnóstico diferencial con la melanosia secundaria a estados infecciosos-inflamatorios por infección viral, bacteriana o micótica y a otros procesos patológicos, como la histoplasmosis, la insuficiencia suprarrenal secundaria a infecciones por tuberculosis o citomegalovirus. Las pigmentaciones en boca aparecen en el dorso y bordes de la lengua, en mucosa yugal y labial. Pueden ser puntiformes, únicas o múltiples, separadas por mucosa sana, o confluir para constituir manchas de mayor tamaño. Las lesiones están constituidas por acumulación de pigmento melánico, el cual se puede observar en la capa basal y dentro de los macrófagos del tejido conjuntivo. En los casos de melanosia idiopática no hay alteración estructural de los melanocitos y no hay asociación con depósitos intraepiteliales de las sustancias farmacológicas, ni tampoco con la formación de complejos fármaco-melanina. Diversos agentes medicamentosos pueden producir estas discromías en mucosa y piel. El AZT puede ser uno de ellos y es característica la formación de una línea melánica en las uñas de manos o pies, que pueden desaparecer al suspender la medicación. Otros agentes implicados en la hiperpigmentación son la clofazimina y el ketoconazol (388). Estas manifestaciones no requieren tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Son favorecidas por la gran cantidad de fármacos que toman los pacientes seropositivos, en cualquier estadio de la enfermedad, ya sea el tratamiento antirretroviral, la profilaxis de la candidiasis, de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, el tratamiento tuberculostático en muchas ocasiones y un sinnúmero de productos para compensar el precario estado de salud de estos pacientes. El fenómeno alérgico puede ser previo o aparecer en el transcurso de la enfermedad. Si es previo éste se agrava. Las reacciones alérgicas suelen ser de tipo cutáneo, en forma de exantemas, y en muchas ocasiones simplemente requieren diagnóstico y control, sin necesidad de retirar el fármaco. Los productos implicados son el trimetoprim-sulfametoxazol, AZT, ddI, clofamida, etc. Las manifestaciones clínicas de estas alteraciones pueden

adoptar forma de urticaria, eritema fijo, eritema multiforme, reacciones liquenoides, erupción ampollar perilabial, glositis, gingivitis, estomatitis, ampollas intrabucuales con ulceraciones secundarias, úlceras, etc. (390).

El tratamiento de elección, como es lógico, sería suprimir o cambiar el fármaco, pero ello no siempre es posible; en caso contrario se puede recurrir a la administración de antihistamínicos o corticoides, a nivel local o sistémico (391).

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA

Entre un 3-9% de pacientes infectados por el VIH presentan una púrpura trombocitopénica. Este cuadro se ha observado en todas las categorías de riesgo y en todos los estadios de la enfermedad (392). La etiopatogenia es de tipo autoinmune, ya que se producen depósitos inmunes sobre los megacariocitos y las plaquetas, con su posterior lisis y fagocitosis por parte de los macrófagos. Clínicamente estos fenómenos se pueden manifestar en piel y en mucosas. En boca aparecen petequias y la posibilidad de gingivorragias espontáneas. En nuestra experiencia este tipo de plaquetopenia requiere un control cuidadoso ante procedimientos agresivos, como exodoncias, pero no requiere transfusión plaquetaria ni de otros elementos formes. Nuestra actuación exige cobertura antibiótica, cirugía con el mínimo trauma posible y sutura sistemática del lecho quirúrgico. En los casos que exista sangrado espontáneo de las estructuras, se requerirá un tratamiento sistémico con corticoides, que suele controlar el proceso. Si esto no fuese posible, se recurriría a la esplenectomía (393-395).

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

No son objeto de nuestro estudio las encefalitis, pero creemos importante resaltar la posibilidad de aparición de polineuritis, es decir afectación del sistema nervioso periférico. En algunos casos puede ser un factor iatrogénico, provocado por la terapia TAAA. Las formas más frecuentes son la polineuropatía inflamatoria aguda o crónica, la mononeuritis múltiple y la polineuropatía distal sensorial. En el aparato estomatognático las afectaciones neurológicas más frecuentes son la parálisis

del VII° par (facial) (396) y con menor frecuencia del V° par (trigémico). La parálisis facial, en estos pacientes es de tipo periférica, que puede ser tipo Bell o idiopática, superponible a la que sufre el resto de la población. Es una afectación con una tendencia a la resolución espontánea o bien después de realizar el tratamiento en forma de corticoides y complejo polivitamínico B (397). En otros casos puede ser secundaria a una infección por el virus varicela-zoster y entonces requerirá el tratamiento específico con aciclovir. Las neuralgias que también pueden presentar estos pacientes, sobre todo cuando se afecta el trigémico, requerirán tratamiento con carbamacepina. La forma habitual de presentación de la parálisis facial es unilateral. Se han descrito casos de afectación bilateral, pero no se corresponde con una parálisis tipo Bell. El caso que citamos era secundario a un linfoma cerebral (398).