

# Influencia del tiempo bajo terapia antirretroviral altamente activa sobre la prevalencia de lesiones orales asociadas a infección por VIH

Alejandro Ceballos Salobreña,\*  
Luis Alberto Gaitán Cepeda,\*\*  
Laura Ceballos García\*\*\*

- \* Decano de la Facultad de Odontología, y Catedrático de Medicina Oral, Universidad de Granada. Granada, España.  
\*\* Departamento de Patología Clínica y Experimental, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Fac. Odontología. UNAM, México.  
\*\*\* Becaria Facultad de Odontología, Universidad de Granada. Granada, España.

## Resumen

**Objetivos:** Establecer si el tiempo bajo terapia antirretroviral altamente activa (TAAA), incluyendo inhibidores de proteasas del VIH-1, influye en la prevalencia de lesiones orales asociadas a infección por VIH (LO-VIH). **Material y métodos:** Cuatrocientos doce pacientes VIH+/SIDA sometidos a TAAA (pacientes bajo TAAA entre 24 y 28 semanas; y pacientes bajo TAAA  $\geq 104$  semanas), 304 varones, 108 mujeres; provenientes del Hospital Regional de Málaga "Carlos Haya", fueron oralmente examinados y estableciéndose la prevalencia de lesiones orales asociadas a infección por VIH. Se consideró como inmunosupresión profunda a conteos de linfocitos CD4+ < 200/mL y/o cargas virales > 10,000 copias/ $\mu$ L. Se compararon las prevalencias de ambos grupos con las pruebas Chi cuadrado y exacta de Fisher. Se estableció Odds ratio para LO-VIH. **Resultados:** Las prevalencias más altas de LO-VIH, candidosis oral, leucoplasia vellosa, se encontraron en el grupo bajo 104 semanas de TAAA y en los pacientes con cargas virales altas. **Conclusiones:** El tiempo de terapia antirretroviral altamente activa no influye en la prevalencia de lesiones orales, ni en la probabilidad de padecer o no, lesiones orales asociadas a infección por VIH.

**Palabras clave:** SIDA, lesiones orales, terapia antirretroviral altamente activa (TAAA).

## Abstract

**Objective:** To establish if the time under antiretroviral therapy highly active (TAAA), including inhibitors of protease of HIV-1 has an influence in the prevalence of oral lesions associated to infection from HIV (OL-HIV). **Material and methods:** 412 patients HIV+/AIDS under TAAA (patients under TAAA between 24-28 weeks; and patients under TAAA  $\geq 104$  weeks), 304 males, 108 females from the Hospital Regional de Málaga "Carlos Haya" were examined and was established the prevalence of oral lesions associated to infection from HIV. It was considered as deep immunosuppression the count of lymphocyte CD4+ < 200/mL and/or > 10,000 copies/ $\mu$ L. Comparison of the prevalence in both groups with the Chi square and exact Fisher's. Establishing odds ratio for OL-HIV. **Results:** The highest prevalence of OL-HIV, oral candida and leukoplakia vellosa were found in the group under 104 weeks of TAAA and in the patients with high virus charges. **Conclusions:** The time under active TAAA does not influence the prevalence of oral lesions, nor the probability to have or not oral lesions associated to infection with HIV.

**Key words:** AIDS, oral lesions, antiretroviral therapy highly active (TAAA).

## Introducción

La infección por VIH se caracteriza, entre otras cosas, por la presencia de lesiones orales específicas, e.g. candidosis oral (CO), leucoplasia vellosa (LV), herpes labial de curso

atípico.<sup>1</sup> A las lesiones orales asociadas a infección por VIH (LO-VIH) se les atribuye un importante papel pronóstico de la enfermedad ya que, pacientes VIH+/SIDA con inmunosupresión profunda, esto es, con conteos de linfocitos CD4+ menores a 200/mL y/o con cantidad de copias vira-

les de RNA VIH-1/ $\mu$ L mayores a 10,000, presentan mayor cantidad de infecciones orales oportunistas.<sup>2,3</sup> La cantidad de linfocitos CD4+ y cantidad de copias virales de RN de VIH-1 (carga viral) son los marcadores principales de progresión de esta enfermedad.<sup>4</sup> De tal forma, la presencia de infecciones orales oportunistas en sujetos VIH+ sugieren inmunosupresión profunda y agravamiento de la enfermedad.<sup>5</sup> En años recientes la incorporación de los inhibidores de proteasas del VIH-1 al tratamiento de la infección por VIH trajo como consecuencia el establecimiento de terapias antirretrovirales combinadas de inhibidores de proteasas con análogos nucleósidos, denominada terapia antirretroviral altamente activa (TAAA).<sup>6</sup> Se ha reportado que la TAAA ha producido disminución en la morbilidad y mortalidad atribuible a SIDA,<sup>7</sup> incremento en el tiempo de sobrevida,<sup>8</sup> disminución de infecciones oportunistas definitorias de SIDA,<sup>9</sup> mejoramiento de la respuesta inmune,<sup>10</sup> y de especial interés para el presente trabajo, disminución en la prevalencia y manifestaciones clínicas de algunas LO-VIH.<sup>11,12</sup>

A la fecha se desconoce si la relación reportada entre infecciones oportunistas orales y marcadores paraclínicos de progresión de la enfermedad por infección por VIH (conteos de linfocitos CD4+ <200/mL y cargas virales >10,000 copias de RNA VIH/ $\mu$ L), se mantiene o se modifica en función del tiempo de TAAA. Bajo la hipótesis de que a mayor tiempo de TAAA, mayor mejoramiento del estatus inmunológico y por lo tanto menor prevalencia de LO-VIH, el principal objetivo del presente trabajo es comparar las prevalencias de lesiones orales asociadas a infección por VIH, de sujetos

VIH+/SIDA bajo corto tiempo de TAAA, contra pacientes bajo un tiempo prolongado de TAAA.

## **Material y métodos**

Pacientes VIH+/SIDA, con diagnóstico confirmado de infección por VIH por medio de las pruebas de ELISA y Western Blot, provenientes del Hospital Regional de Málaga "Carlos Haya", sometidos a terapia antirretroviral altamente activa, incluyendo un inhibidor de proteasa del VIH-1 (saquinavir), fueron incluidos en este trabajo. Dependiendo del tiempo bajo TAAA se formaron dos grupos: Grupo de corto periodo bajo TAAA, formado por pacientes cuyo tiempo de terapia al momento del estudio oscilara entre 24 y 28 semanas; y grupo de largo plazo bajo TAAA, formado por pacientes bajo TAAA por un espacio mínimo de 104 semanas (2 años). Se tomaron los siguientes datos de cada uno de los pacientes: sexo, edad, vía de contagio, cantidad de linfocitos CD4+/mL y cantidad de copias de RNA viral de VIH-1/ $\mu$ L (carga viral). Estos dos últimos datos deberían tener como máximo 15 días de haberse tomado al momento de su examen oral. Se formaron los siguien-

tes subgrupos demográficos: De acuerdo a la cantidad de linfocitos CD4+: grado 1, formado por pacientes VIH+ asintomáticos y con conteos de linfocitos CD4+ > 500/mL; grado 2 formado por pacientes con recuento de linfocitos CD4+ entre 200 y 500/mL; y grado 3 formado por pacientes con recuento de linfocitos CD4+ <200/mL. De acuerdo a su carga viral los pacientes de ambos grupos fueron divididos en: grupo 1, formado por pacientes cuya carga viral al momento de su examen oral fuera <50 copias/ $\mu$ L, incluyendo aquellos pacientes con valores indetectables; grupo 2, formado por pacientes con cargas virales entre 50 y 10,000 copias/ $\mu$ L; y grupo 3, formado por pacientes con cargas virales >10,000 copias/ $\mu$ L.

Todos los pacientes, de ambos grupos, fueron revisados oralmente de manera exhaustiva por un experto en patología y medicina oral (ACS), diagnosticando las lesiones orales asociadas a infección por VIH de acuerdo a los parámetros establecidos por la EC-Clearinghouse.<sup>13</sup> Las variedades clínicas de candidosis oral se diagnosticaron de acuerdo a los lineamientos establecidos por Holmstrup y Axel.<sup>14</sup> Se establecieron las prevalencias de LO-VIH en ambos grupos y en cada uno de los subgrupos demográficos correspondientes. Las comparaciones entre las prevalencias de ambos grupos en función del tiempo de terapia, así como en cada uno de los subgrupos demográficos, fueron sometidos a las pruebas estadísticas de Chi cuadrado y exacta de Fisher, utilizando para tal fin el programa computarizado SPSS. Adicionalmente, para establecer si el tiempo de terapia influye en el riesgo de presentar lesiones orales en los grupos con mayor deterioro inmunológico, se obtuvo Odds ratio para LO-VIH.

## **Resultados**

**Datos demográficos.** Fueron incluidos en este estudio 412 pacientes, 304 varones y 108 mujeres, con un promedio de edad de 36.2 años (de 7.5) y un rango de edad de 21 a 66 años. De acuerdo a su vía de contagio, 195 pacientes fueron adictos a las drogas intravenosas (ADIV), 130 tuvieron como vía de contagio la vía heterosexual; 78 pacientes fueron varones que han tenido sexo con varones (VSV); 6 hemofílicos/transfundidos y en 3 pacientes no se pudo determinar la vía de contagio. Con respecto a los marcadores paraclínicos, 102 pacientes pertenecieron al grado 1, mientras que 168 se ubicaron en el grupo grado 2 y 142 de los pacientes tuvieron conteos de linfocitos CD4+ <200/mL. De acuerdo a su carga viral los 412 pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: 152 tuvieron cargas virales <50 copias / $\mu$ L o con valores indetectables; 138 tuvieron cargas virales entre 50 y 10,000 copias/ $\mu$ L; y 122 presentaron cargas virales >10,000 copias/ $\mu$ L (*Cuadro I*).

**Cuadro I.** Datos demográficos de los pacientes involucrados en el presente estudio.

|                                     | Total<br>(n= 412) | 24<br>Semanas<br>bajo TAAA<br>(n= 154) | 104<br>Semanas<br>bajo TAAA<br>(n= 258) |
|-------------------------------------|-------------------|--|---|
| Género                              |                   |  |   |
| Varones                             | 304               | 110                                    | 194                                     |
| Mujeres                             | 108               | 44                                     | 64                                      |
| Vía de contagio                     |                   |  |   |
| Adiv.                               | 195               | 69                                     | 126                                     |
| Heterosex.                          | 131               | 53                                     | 77                                      |
| VSV                                 | 78                | 29                                     | 49                                      |
| Hemofílico/hemotras.                | 6                 | 3                                      | 3                                       |
| No determinado                      | 3                 |  | 3                                       |
| Cantidad de Linfocitos - CD4+/μL    |                   |  |   |
| Grado 1                             | 102               | 35                                     | 67                                      |
| Grado 2                             | 168               | 61                                     | 107                                     |
| Grado 3                             | 142               | 58                                     | 84                                      |
| Cantidad de copias de rana VIH-1/μL |                   |  |   |
| Grupo 1                             | 152               | 58                                     | 94                                      |
| Grupo 2                             | 138               | 49                                     | 89                                      |
| Grupo 3                             | 122               | 47                                     | 75                                      |

Adiv= Adictos a las drogas por vía intravenosa; Heterosex= Heterosexuales; VSV= Varones que han tenido sexo con varones; Grado 1 = > 500; Grado 2 = > 200 - < 500; Grado 3 = < 200; Grupo 1 = < 50, incluyendo valores indetectables; Grupo 2 = > 50 - < 10,000; Grupo 3 = > 10,000.

Grupo de corto periodo bajo TAAA (24-28 semanas). Este grupo estuvo compuesto por 154 sujetos, 110 hombres y 44 mujeres con un promedio de edad de 36.01 años (Sd 7.48) y un rango de edad de 23 a 66 años, 69 ADIV, 53 fueron heterosexuales y 29 VSV; mientras que 3 pacientes fueron hemofílicos/hemotrasfundidos. La distribución de los subgrupos demográficos de acuerdo a su cantidad de linfocitos CD4+/mL y cargas virales se muestra en el *cuadro I*. Las prevalencias de lesiones orales asociadas a la infección por VIH+ de este grupo fueron parcialmente reportados previamente.<sup>15</sup> Brevemente, se obtuvo una prevalencia de LO-VIH del 53.2%. La candidosis oral fue la infección oral oportunista más prevalente con 34.4%, seguida de LV con una prevalencia del 26.6%. La totalidad de las frecuencias y prevalencias de las lesiones orales diagnosticadas en los diferentes subgrupos demográficos se muestra en el *cuadro II*. No se diagnosticó ningún caso de Sarcoma de Kaposi, ni de Herpes Zoster facial. La relación con los marcadores paraclínicos de progresión de la enfermedad, mostró que LO-VIH, CO y LV presentaron sus prevalencias más altas en el grupo de los pacientes con conteos de linfocitos CD4+ <200/mL y/o con cargas virales >10,000 copias/μL. La relación entre prevalencias altas de LO-VIH y LV, y cargas virales >10,000 copias/μL fueron estadísticamente significativos ( $p<0.05$ ). La melanosis oral así como el agrandamiento parotídeo no tuvieron ninguna relación con alguno de los subgrupos demográficos.

Grupo bajo largo plazo de TAAA (104 semanas). Este grupo se conformó con 258 pacientes VIH+/SIDA, 194 varones y 64 mujeres, con un promedio de edad de 36.4

años (sd 7.62) y un rango de edad entre 21 y 66 años. La vía de contagio en 126 casos fue la ADIV; 77 pacientes tuvieron como vía de contagio la heterosexual y 49 fueron VSV. Tres pacientes fueron hemofílicos/hemotrasfundidos y en 3 no se pudo determinar la vía de contagio. La distribución de pacientes de acuerdo a su cantidad de linfocitos CD4+ y cargas virales se muestra en el *cuadro I*.

De los 258 pacientes incluidos en este grupo de terapia antirretroviral altamente activa por largo plazo, 172 presentaron algún tipo de LO-VIH, para una prevalencia de 66.7%. La candidosis oral fue la lesión más frecuente presentándose en 101 pacientes, prevalencia del 39.1%, seguido por leucoplasia vellosa con 69 casos (30.2% de prevalencia). Diecinueve pacientes fueron diagnosticados con melanosis oral para una prevalencia del 7.3%, mientras que 10 presentaron agrandamiento parotídeo (prevalencia de 3.8%). Únicamente 5 pacientes presentaron lesiones herpéticas para una prevalencia del 1.9%. El total de lesiones orales diagnosticadas se presentan en el *cuadro II*. En estos pacientes sometidos a TAAA por largo plazo, de acuerdo a los marcadores paraclínicos de progresión de la enfermedad la prevalencia de LO-VIH más alta se ubicó en los pacientes con conteos de linfocitos CD4+ <200 y en los pacientes con cargas virales >10,000 copias/μL, siendo estadísticamente significativa la relación entre mayor cantidad de LO-VIH y cargas virales altas ( $p<0.05$ ). Los sujetos con conteos de linfocitos CD4+/mL tuvieron las más altas prevalencias de CO (46.4%), LV (32.1%) y herpes simple (4.7%), sin embargo, en ningún caso fueron estadísticamente significativas estas asociaciones. Los

pacientes con cargas virales > 10,000 copias sometidos a TAAA por largo plazo mostraron las más altas prevalencias para CO (56%), LV (38.6%), melanosis bucal (10.6%), agrandamiento parotídeo (6.6%) y herpes simple (2.6%). La asociación entre pacientes con cargas virales > 10,000 copias/ $\mu$ L y CO, así como con LV, fueron estadísticamente

**Cuadro II.** Prevalencia de lesiones orales en dos grupos de pacientes VIH+ bajo tiempos diferentes de TAAA.

| Lesión oral | 24 Semanas<br>bajo TAAA<br>(n = 154) | 104 Semanas<br>bajo TAAA<br>(n = 258) |
|-------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| LO - VIH    | 82<br>(53.2%)                        | 172<br>(66.7%)                        |
| CO          | 53<br>(34.3%)                        | 101<br>(39.1%)                        |
| LV          | 41<br>(26.6%)                        | 69<br>(30.2%)                         |
| HS          | 3<br>(1.9%)                          | 5<br>(1.9%)                           |
| MO          | 16<br>(10.3%)                        | 19<br>(7.3%)                          |
| AP          | 8<br>(5.1%)                          | 10<br>(3.8%)                          |

n= Número de casos; (%) = Prevalencia en porcentaje; LO-VIH = Lesiones orales asociadas a infección por VIH; CO = Candidosis oral; LV = Leucoplasia vellosa; HS = Herpes simple; MO = Melanosis oral; AP = Agrandamiento parotídeo.

significativos. La distribución de las diferentes lesiones orales diagnosticados en el total de subgrupos demográficos se muestra en el cuadro III.

Cuando se comparan las prevalencias de las lesiones orales diagnosticadas de ambos grupos, se muestra que el grupo de pacientes bajo tiempo prolongado de TAAA presenta prevalencias más altas de LO-VIH, CO, LV. Por otra parte, fue mayor la prevalencia de melanosis oral y agrandamiento parotídeo en el grupo con 24 semanas bajo TAAA. La presencia de herpes simple fue prácticamente la misma en ambos grupos. Dada la importancia pronostica y de progresión de la enfermedad que presentan las lesiones orales asociadas a infección por VIH, se compararon específicamente los subgrupos demográficos correspondientes a inmunosupresión profunda (sujetos con conteos de linfocitos CD4+ <200/mL y pacientes con cargas virales >10,000 copias/ $\mu$ L). El análisis de la comparación entre estos subgrupos mostró que los sujetos con conteos de linfocitos CD4+ < 200/mL con 24 semanas de TAAA presentaron prevalencias de LO-VIH y de CO más bajas que los sujetos con las mismas características de inmunosupresión pero con un tiempo de TAAA. La prevalencia de LV en estos pacientes con inmunosupresión profunda es prácticamente la misma en los dos grupos, 32.7% en el grupo de TAAA de corto plazo y 32.1% en el grupo de sujetos bajo TAAA por tiempo prolongado. En el caso de pacientes con cargas virales > 10,000 copias/ $\mu$ L, también se observó una mayor prevalencia de LO-VIH y de CO en sujetos bajo tiempo pro-

**Cuadro III.** Comparación de las prevalencias de lesiones orales entre dos grupos de pacientes VIH+/SIDA, con tiempos diferentes bajo TAAA, en relación a su cantidad de linfocitos CD4+ $\mu$ L.

| Lesión<br>oral | 24 Semanas bajo TAAA<br>(n = 154) |                              |                   | p    | 104 Semanas bajo TAAA<br>(n = 258) |                               |                   | p |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------|------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|---|
|                | > 500<br>(n = 35)                 | > 200 -<br>< 500<br>(n = 61) | < 200<br>(n = 58) |      | > 500<br>(n = 67)                  | > 200 -<br>< 500<br>(n = 107) | < 200<br>(n = 84) |   |
| LO-VIH         | 18<br>(51.4%)                     | 31<br>(51%)                  | 36<br>(62%)       | *    | 41<br>(61.1%)                      | 67<br>(62.1%)                 | 64<br>(76.1%)     | * |
| CO             | 12<br>(34.2%)                     | 15<br>(25%)                  | 26<br>(44.8%)     | 0.06 | 23<br>(34.3%)                      | 39<br>(36.4%)                 | 39<br>(46.2%)     | * |
| LV             | 9<br>(25.7%)                      | 13<br>(21%)                  | 19<br>(32.7%)     | *    | 17<br>(25.3%)                      | 27<br>(23.3%)                 | 27<br>(32.1%)     | * |
| HS             |                                   | 1<br>(1.6%)                  | 2<br>(3.4%)       |      | 1<br>(0.9%)                        | 4<br>(4.7%)                   |                   |   |
| MO             | 6<br>(17.1%)                      | 4<br>(7%)                    | 6<br>(10.3%)      | *    | 6<br>(8.9%)                        | 6<br>(5.6%)                   | 7<br>(8.3%)       | * |
| AP             | 2<br>(5.6%)                       | 2<br>(3%)                    | 4<br>(6.8%)       | *    | 3<br>(4.4%)                        | 4<br>(3.7%)                   | 3<br>(3.5%)       |   |

LO-VIH = Lesiones orales asociadas a infección por VIH; CO = Candidosis oral; LV = Leucoplasia vellosa; HS = Herpes simple; MO = Melanosis oral; AP = Agrandamiento parotídeo. \* = No significativo.

**Cuadro IV.** Comparación de las prevalencias de lesiones orales de dos grupos de pacientes VIH +/SIDA con tiempos diferentes bajo TAAA, en relación a su cantidad de copias de RNA VIH-1/ $\mu$ L.

| Lesión oral | 24 semanas bajo TAAA<br>(n = 154) |                             |                      | p     | 104 semanas bajo TAAA<br>(n = 258) |                             |                      | p      |
|-------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------|
|             | VID - < 50<br>(n = 58)            | > 50 - < 10,000<br>(n = 49) | > 10,000<br>(n = 47) |       | VID - < 50<br>(n = 94)             | > 50 - < 10,000<br>(n = 89) | > 10,000<br>(n = 75) |        |
| LO-VIH      | 24<br>(41.3%)                     | 25<br>(51%)                 | 35<br>(74.4%)        | 0.002 | 50<br>(53.1%)                      | 57<br>(64%)                 | 65<br>(86.6%)        | 0.0001 |
| CO          | 13<br>(22.4%)                     | 15<br>(31%)                 | 25<br>(53.1%)        | 0.003 | 25<br>(26.5%)                      | 34<br>(38.2%)               | 43<br>(56%)          | 0.001  |
| LV          | 11<br>(18.9%)                     | 12<br>(24%)                 | 18<br>(38.7%)        | 0.07  | 19<br>(20.2%)                      | 21<br>(23.5%)               | 29<br>(38.6%)        | 0.01   |
| HS          |                                   | 1<br>(2%)                   | 2<br>(4.2%)          |       | 1<br>(1%)                          | 2<br>(2.2%)                 | 2<br>(2.6%)          | *      |
| MO          | 6<br>(10.3%)                      | 4<br>(8%)                   | 6<br>(12.7%)         |       | 6<br>(6.3%)                        | 5<br>(5.6%)                 | 8<br>(10.6%)         | *      |
| AP          | 2<br>(3.5%)                       | 2<br>(4%)                   | 4<br>(8.5%)          | *     | 3<br>(3.1%)                        | 2<br>(2.2%)                 | 5<br>(6.6%)          | *      |

LO-VIH = Lesiones orales asociadas a infección por VIH; CO = Candidosis oral; LV = Leucoplasia vellosa; HS = Herpes simple; MO = Melanosis oral; AP = Agrandamiento parotídeo. \* = No significativo.

longado de TAAA, y de la misma forma la prevalencia de LV permaneció prácticamente igual (*Cuadro II*).

Los resultados de la prueba de Odds ratio realizada entre estos subgrupos representativos de inmunodeficiencia profunda, en ninguna de las lesiones analizadas fueron significativos, indicando que en este subgrupo de pacientes VIH+/SIDA, el tiempo de terapia antirretroviral altamente activa no influye en la probabilidad de padecer o no padecer lesiones orales asociadas a infección por VIH.

## Discusión

Las lesiones orales, de acuerdo a su relación con la infección por VIH, así como a su valor diagnóstico y pronóstico para el curso de la enfermedad, han sido clasificadas en tres principales grupos: Grupo 1: lesiones fuertemente asociadas con la infección por VIH: candidosis oral, leucoplasia vellosa y enfermedad periodontal asociada a VIH. Grupo 2: lesiones menos frecuentemente asociadas con infección por VIH, condiloma acuminado, herpes simple, manchas melánicas. Grupo 3: estomatitis aftosa recurrente.<sup>13</sup> El presente trabajo muestra por primera vez que las lesiones orales con mayor valor pronóstico, candidosis oral y leucoplasia vellosa, mantienen sus lugares de mayor prevalencia dentro de las lesiones orales fuertemente asociadas a infección por VIH, en sujetos bajo TAAA por tiempo prolongado, además muestra que las prevalencias de LO-VIH son mayores en los pacientes con mayor tiempo de TAAA, que en los

sujetos con TAAA por 24 semanas, rechazando la hipótesis de investigación de que a mayor tiempo de TAAA mayor incremento de la respuesta inmunológica y por lo tanto disminución de infecciones oportunistas orales. Además nuestros resultados sugieren que en los pacientes con tiempo prolongado bajo TAAA, las lesiones orales fuertemente asociadas a infección por VIH guardan mayor relación con la carga viral que con la cantidad de linfocitos CD4+/ $\mu$ L.

La información disponible actualmente acerca de la relación entre lesiones orales y terapia antirretroviral altamente activa, no son concluyentes aún. En el presente trabajo, en ambos grupos de estudio la CO fue la infección oral oportunista más prevalente, sin embargo, el valor obtenido por nosotros para el grupo con largo tiempo bajo TAAA fue 39%, siendo más alto que lo reportado en la literatura, para pacientes VIH+ sometidos a TAAA, que incluya un inhibidor de proteasa. Patton<sup>3</sup> reporta una prevalencia de CO de 16.7%, mientras que pacientes españoles presentan una prevalencia para candidosis pseudomembranosa de 9.3% y de 12.2% en pacientes severamente inmunodeprimidos.<sup>12</sup> En el presente trabajo incluimos como candidosis oral a todos los tipos clínicos de candidosis oral, pseudomembranosa, eritematosa, y queilitis angular, mientras que el grupo español sólo incluyó candidosis pseudomembranosa,<sup>12</sup> lo que podría justificar, en parte, las diferencias entre las prevalencias. Además de que existe evidencia reciente que muestra la posibilidad de que pacientes bajo TAAA puedan presentar cambios en

la forma clínica de candidosis, de variedad pseudomembranosa a eritematosa, el cual no pudo ser asociado a incremento en la cantidad de linfocitos CD4+.<sup>16</sup> Independientemente de lo anterior, tanto en pacientes con tiempo prolongado como en aquéllos con corto tiempo bajo TAAA, la CO es la infección oral oportunista más prevalente, lo cual coincide con lo publicado previamente.<sup>17,18</sup>

Ha sido reportado que la TAAA además de producir una disminución substancial de la cantidad de copias de RNA VIH-1, también promueve un incremento en la cantidad de linfocitos CD4,<sup>12</sup> además de que se ha observado una disminución de episodios de CO en sujetos VIH+/SIDA bajo TAAA,<sup>11</sup> por lo que pudiera haberse esperado una disminución en las infecciones oportunistas orales de los pacientes con un tiempo prolongado de TAAA, sin embargo, nuestros resultados muestran lo contrario. Nosotros encontramos que la prevalencia de LO-VIH en los pacientes con 24 semanas de TAAA fue de 53.2%, mientras que en los pacientes con 104 semanas de TAAA fue de 66.7%, esto es el grupo con TAAA por largo plazo, presenta un 25.3% más de lesiones orales asociadas a VIH+ que el grupo con TAAA por corto tiempo.

Independientemente de las diferencias metodológicas, llama la atención que Cauda et al.<sup>11</sup> reporten 2 pacientes con episodios de CO durante un año de observación en sujetos bajo TAAA, mientras que nosotros observamos en este estudio transversal 101 casos de CO de 258 pacientes bajo TAAA por dos años. En el presente trabajo, en los pacientes con 104 semanas de TAAA, tuvieron un 14.7% más de lesiones candidósicas, que los sujetos pertenecientes al grupo de corto tiempo. En un reporte clínico con 8 pacientes, se mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativa en la tasa de recurrencia de CO antes y después de la TAAA.<sup>19</sup>

Nuestros resultados muestran que el tiempo de TAAA no se asocia con disminución de LO-VIH, y que a pesar de la terapia antirretroviral la prevalencia de LO-VIH es mayor en los pacientes con tiempo mayor bajo TAAA. Otra posible explicación pudiera estar relacionada con los datos demográficos del presente trabajo, que muestran una distribución de pacientes con inmunosupresión profunda similar en ambos grupos (*Cuadro I*) y que aparentemente no está influida por el tiempo bajo TAAA. De tal forma que el grupo de pacientes bajo tiempo prolongado de TAAA al no presentar ni un incremento de sujetos con cantidades de linfocitos >500 ni un decremento de la población con cantidades de linfocitos CD4+ < 200/ $\mu$ L en este grupo, no presentará disminución de su prevalencia de LO-VIH, ya que las LO-VIH están íntimamente relacionadas a inmunosupresión profunda. Se ha propuesto que la TAAA se asocia a mejoría sustancial de los pacientes siempre y cuando se acompañe de aumento en la población de células immunocompetentes y de disminución de la cantidad

de copias virales de VIH.<sup>19</sup> Además de que recientemente se ha propuesto, que a pesar de que la TAAA promueve un incremento cuantitativo de linfocitos CD4 y linfocitos CD8, no necesariamente implica restauración de las funciones inmunes impedidas y por lo tanto un mejoramiento en la respuesta de inmunidad celular.<sup>20</sup>

Las manchas melánicas orales en pacientes VIH+ han sido asociadas al tratamiento con zidovudina (AZT),<sup>21</sup> mientras que la terapia con inhibidores de proteasa del VIH-1 ha sido asociada a lipodistrofia con depósito de grasa en áreas anatómicas determinadas,<sup>21,22</sup> incluyendo la región parotídea.<sup>15</sup> Por su parte se ha sugerido que el agrandamiento parotídeo observado en estos pacientes también pudiera estar relacionado con una reactivación linfoproliferativa estimulada por TAAA.<sup>3</sup> En el presente trabajo las manchas melánicas orales presentaban una prevalencia de 10.3% a las 24 semanas de TAAA, mientras que en los pacientes con 104 semanas de TAAA obtuvimos una prevalencia más baja, 7.3%. El agrandamiento parotídeo presentó una prevalencia de 5.1% a las 24 semanas de TAAA y de 3.8% a las 104 semanas de TAAA. Las prevalencias de agrandamiento parotídeo en los dos grupos de estudio son semejantes al 5.0%, reportado en la literatura.<sup>3</sup> Resulta paradójico que las lesiones orales que se han sugerido están asociadas con el tratamiento antirretroviral, más que a la infección por VIH, fueran menores en los sujetos sometidos a TAAA por un tiempo prolongado. Nosotros, a la fecha, no tenemos alguna justificación para este hecho.

Nuestros resultados muestran una estrecha relación entre inmunosupresión profunda e infecciones oportunistas, específicamente CO, en pacientes VIH+/SIDA bajo TAAA, como también ha sido propuesto por Diz.<sup>12</sup> Además sugieren que las infecciones orales fuertemente asociadas a VIH, específicamente CO y LV mantienen su utilidad pronóstica, independientemente del tiempo bajo de TAAA. Sin embargo, nuestros resultados no mostraron asociación estadísticamente significativa entre conteos de linfocitos CD4+ < 200/ $\mu$ L y prevalencias mayores de lesiones orales en los pacientes bajo TAAA por tiempo prolongado. Por su parte, pacientes con cargas virales altas, > 10,000 copias/ $\mu$ L, sí se relacionan con prevalencias altas de LO-VIH, CO y LV, tanto a las 24 como a las 104 semanas de TAAA, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas. Nuestros resultados sugieren que en los sujetos bajo TAAA de largo plazo, las cargas virales tienen una mayor asociación, como marcadores paraclínicos con valor predictivo, con LO-VIH e infecciones oportunistas orales, que los conteos de linfocitos CD4+. Además hay reportes que sugieren que las cargas virales tienen un mejor valor predictivo que la cantidad de linfocitos CD4+.<sup>24</sup> Por su parte Patton,<sup>3</sup> señaló que las LO-VIH, leucoplasia vellosa y candidosis oral tienen una importante relación con cargas virales altas, > 10,000 y > 20,000, y por lo tanto estas lesiones orales se consideran

marcadores de progresión de la enfermedad y que además, esta relación es independiente de la cantidad de linfocitos CD4 y de la terapia antirretroviral. Nosotros, de acuerdo a nuestros resultados, podemos añadir que también esta relación es independiente del tiempo de terapia antirretroviral altamente activa.

A pesar del dramático cambio que ha mostrado el curso de la infección por VIH con la introducción de la TAAA, al haber obtenido en el presente trabajo prevalencias elevadas de lesiones orales oportunistas en sujetos bajo TAAA, independientemente de su tiempo bajo la terapia, sugiere que debe discutirse si las terapias profilácticas contra infecciones orales oportunistas deben suspenderse o no, aun en sujetos con 2 años bajo TAAA, especialmente en los sujetos con inmunosupresión profunda.

## Bibliografía

1. Scully C, Laskaris G, Pindborg J, Porter SR, Reichert P. Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 158-66.
2. Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin L. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 344-349.
3. Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000; 89: 299-304.
4. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis of HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-1170.
5. Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 173-7.
6. Mallolas J, Arrizabalaga J, Loncha M, Gatell JM, Adán A, Martínez-Chamorro E et al. Cytomegalovirus disease in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 1997; 11(14): 1784-1786.
7. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Furher J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Medicine* 1998; 338(13): 853-860.
8. Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S, Boros S, Urciuoli, Lazzeri V et al. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antirretroviral therapies. *AIDS* 1999; 13: 249-255.
9. Currier JS. Opportunistic infections in the age of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care and STDs* 1998; 12(7): 521-524.
10. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 Protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997; 277(2): 145-153.
11. Cauda R, Tacconelli E, Tumbarello M, Morace G, De Bernardis F, Torosantucci A et al. Role of protease inhibitors in preventing recurrent oral candidosis in patients with HIV infection: a prospective case-control study. *JAIDS* 1999; 21: 20-25.
12. Diz Dios P, Ocampo A, Miralles C, Otero I, Iglesias I, Rayo N. Frequency of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients on protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999; 87(4): 437-441.
13. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus: Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 289-91.
14. Holmstrup P, Axel T. Classification and clinical manifestation of oral yeasts infections. *Acta Odont Scand* 1990; 48: 57-61.
15. Ceballos A, Gaitán L, Ceballos L. Oral lesions in HIV+/AIDS patients under highly active antiretroviral virus. AIDS Patient Care and STDs. In press.
16. Hoegl L, Thoma-Greber E, Rocken M, Kortting HC. Shift from persistent oral pseudomembranous to erythematous candidosis in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient upon combination treatment with an HIV protease inhibitor. *Mycoses* 1998; 41(5-6): 213-7.
17. Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Oral manifestation associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 523-6.
18. Laskaris G, Hadjivassiliou M, Stratigos J. Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV infected patients. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 120-31.
19. Revankar SG, Sanche SE, Dib, Caceres M, Patterson. Effect of highly active antiretroviral therapy on recurrent oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12(18): 2511-2513.
20. Chouquet C, Fowke KR, Mueller BU, Smith S, Zuckerman J, Jankelevitch S et al. Protease inhibitor and triple-drug therapy: cellular immune parameters are not restored in pediatric AIDS patients after 6 months of treatment. *AIDS* 1998; 12: 2397-2406.
21. Ficarra G, Shillitoe EJ, Adler-Storthz K, Gaglioti D, Di Pietro M, Riccardi R. Oral melanotic macules in patients infected with human immunodeficiency virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 748-55.
22. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-870.
23. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Fallon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-875.
24. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett JG, Margolick JB et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users. *JAMA* 1998; 279(1): 35-40.

Reimpresos:

Dr. Luis Alberto Gaitán Cepeda  
Lab. Patología Clínica y Experimental,  
División de Estudios de Posgrado e Investigación,  
Facultad de Odontología, UNAM.  
Circuito Institutos s/n, Ciudad Universitaria,  
Coyoacán 04510, México, D.F.  
E-mail: lgaitan@servidor.unam.mx