

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

María del Rosario Fernández Calvo

**LESIONES ORALES EN
253 PACIENTES VIH + :
ESTUDIO DE PREVALENCIA Y
CORRELACION SEROLOGICA.**

Director: Prof. Dr. D. Miguel Lucas Tomás
Catedrático de Estomatología Médica
Universidad Complutense de Madrid

Madrid, 1996



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

D. MIGUEL LUCAS TOMÁS, CATEDRÁTICO DE ESTOMATOLOGÍA MÉDICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL, DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

Certifica:

Que Dña. MARÍA DEL ROSARIO FERNÁNDEZ CALVO, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado:
"LESIONES ORALES EN 253 PACIENTES VIH+: ESTUDIO DE PREVALENCIA Y CORRELACIÓN SEROLÓGICA",
que presenta como Tesis Doctoral y que considero apto para ser defendido.

Y para que conste a los efectos pertinentes, firmo el presente certificado en Madrid a 21 de Octubre de 1996.

EL CATEDRÁTICO,



FACULTAD DE MEDICINA
CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

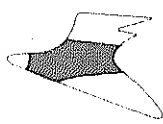
D. JOSE LUIS BALIBREA CANTERO, CATEDRATICO NUMERARIO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID,

C E R T I F I C A

Que la Tesis Doctoral "LESIONES ORALES EN 253 PACIENTES VIH+: ESTUDIO DE
PRREVALENCIA Y CORRELACION SEROLOGICA", realizada por D^a María del Rosario
Fernández Calvo, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para
ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en
Madrid a veinticinco de octubre de mil novecientas noventa y seis.





HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

**D. CARLOS PEREZ ESPUELAS, DIRECTOR GERENTE DEL
HOSPITAL DE LA PRINCESA. MADRID.**

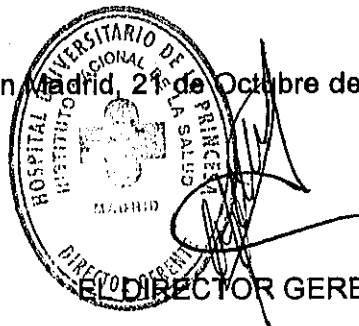
Certifica:

Que Dña. MARÍA DEL ROSARIO FERNÁNDEZ CALVO, ha realizado en el Departamento de Medicina Interna "Enfermedades Infecciosas" el trabajo titulado:

"LESIONES ORALES EN 253 PACIENTES VIH+: ESTUDIO DE PREVALENCIA Y CORRELACIÓN SEROLÓGICA", bajo la supervisión del Dr. Jesús Sanz Sanz, que presenta como Tesis Doctoral.

Y para que conste a los efectos pertinentes, firmo el presente certificado.

En Madrid, 21 de Octubre de 1.996.





HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

**D. JESÚS SANZ SANZ, JEFE DE SECCIÓN
DEL HOSPITAL DE LA PRINCESA (MADRID)**

Certifica:

Que los estudios realizados en la elaboración del trabajo de investigación realizado por la Licenciada Dña. MARÍA DEL ROSARIO FERNÁNDEZ CALVO, base para su Tesis Doctoral, titulada: "LESIONES ORALES EN 253 PACIENTES VIH+ : ESTUDIO DE PREVALENCIA Y CORRELACIÓN SEROLÓGICA", han sido realizados en la Sección que dirijo.

Y para que conste a los efectos, firmo el presente certificado.

En Madrid, 21 de Octubre de 1.996



EL JEFE DE SECCIÓN DEL DEPARTAMENTO

Jesús Sanz

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

- A mi director de Tesis doctoral, D. Miguel Lucas Tomás, por brindarme sus conocimientos en la realización de este trabajo y por mostrarme con su labor profesional el amor a la Medicina y el trato amable y comprensivo con los enfermos, objetivo de todo profesional de la salud.

- Al Dr. Carlos Pérez Espuelas que, al exponerle nuestros objetivos puso a nuestra disposición el Hospital de la Princesa, que sin su ayuda y colaboración, hubiera sido imposible la elaboración de este estudio.

- Al Departamento de Medicina Interna, enfermedades Infecciosas encabezado por el Dr. Jesús Sanz Sanz, que gracias a su colaboración diaria en la exploración y diagnóstico de los pacientes VIH he podido realizar el trabajo.

- Al Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la UCM por su colaboración.

- Al Prof. Carrasco, que ha hecho posible el estudio estadístico de este trabajo en la figura del Dr. Carlos Hortelano.

- A María del Carmen Alonso que gracias a ella esta Tesis ha cobrado esta forma. A Inmaculada Herreros, que ha tenido un importante papel en la elaboración del diseño gráfico de este estudio.

- A todo el personal de la Biblioteca de la Facultad de Odontología de la UCM, por su eficiente y constante trabajo que nos facilita nuestros trabajos de investigación.

- A mis padres, apoyo y estímulo constante en éste y todos los trabajos que realizo.

- A mis amigos, que de una forma u otra, me han brindado su ayuda, haciendo más grata mi labor.

INDICE

-Dedicatoria y Agradecimientos

-I. Introducción

-I.I. Justificación	11
-I.II. Antecedentes y recuerdo histórico	13
-I.III. Características generales de los retrovirus	13
-I.IV. Estructura y genoma	14
-I.V. Biología molecular del VIH-1	15
-I.VI. Ciclo de replicación	16
-I.VI.1. Adsorción, fusión e internalización del virión.....	16
-I.VI.2. Transcripción inversa e integración.....	17
-I.VI.3. Latencia.....	17
-I.VI.4. Expresión génica temprana y tardía.....	18
-I.VI.5. Morfogénesis y salida	18
-I.VII. Patogenia	18
-I.VIII. Pruebas diagnósticas de laboratorio	19
-I.VIII.1. VIH-1: Marcadores serológicos.....	19
-I.VIII.2. Antigenemia.....	20
-I.VIII.3. VIH-1: Criterios de positividad serológica.....	20
-I.VIII.4. VIH-1: Marcadores biológicos de progresión a SIDA	21
-I.VIII.5. VIH-2: Características generales.....	21
-I.VIII.6. Patogenia.....	21
-I.VIII.7. VIH-2: criterios diagnósticos	21
-I.IX. Historia natural de la infección por VIH y del SIDA.....	22
-I.IX.1. Fase precoz o aguda	23
-I.IX.2. Fase intermedia o crónica	23
-I.IX.3. Fase final o de crisis	24

-I.X. Progresión de la infección en los distintos grupos de riesgo	25
-I.X.1. Cofactores de progresión de la infección por VIH a SIDA.....	25
-I.X.1.1. Marcadores biológicos de progresión a SIDA	26
A- Marcadores generales.....	26
B- Marcadores inmunológicos y de actividad viral.....	26
B-1. Marcadores que indican la activación del sistema inmunológico que produce el VIH	27
-I.X.1.2. Marcadores clínicos de progresión a SIDA	29
-I.X.2. Relación entre los marcadores clínicos y biológicos de progresión y el número de linfocitos CD4.....	30
-I.XI. Bases de la profilaxis 1ª y 2ª de las infecciones oportunistas.....	31
-I.XII. Período de incubación	32
-I.XIII. Proporción de personas VIH-seropositivas, progresión a SIDA	32
-I.XIV. Mecanismos de transmisión del VIH.....	34
-I.XIV.1. Epidemiología y transmisión VIH entre los adictos a drogas intravenosas	34
-I.XIV.1.1. Recuerdo histórico.....	34
-I.XIV.1.2. Incidencia y prevalencia.....	35
-I.XIV.1.3. Factores de riesgo para la infección VIH en ADVP	36
-I.XIV.2. Transmisión sexual del VIH	37
-I.XIV.2.1. Aislamiento de VIH	38
-I.XIV.2.2. Infectividad.....	39
-I.XIV.2.3. Estadio de enfermedad VIH y probabilidad de transmisión	39
-I.XIV.2.4. Variación de la cadena viral VIH	40
-I.XIV.2.5. Transmisión homosexual.....	41
-I.XIV.2.5.1. Riesgo de transmisión por comportamientos sexuales entre varones homosexuales.....	41
-I.XIV.2.5.2. Transmisión de mujer a mujer.....	41
-I.XIV.2.6. Transmisión heterosexual entre hombre y mujer	41
-I.XIV.2.6.1. Riesgo por comportamiento sexual entre hombre y mujer.....	41
-I.XIV.2.6.2. Frecuencia de la transmisión de hombre a mujer	42
-I.XIV.2.6.3. Frecuencia de la relación sexual	42
-I.XIV.2.6.4. Variación en la seroprevalencia en parejas femeninas por el grupo de riesgo.....	43
-I.XIV.2.6.5. Transmisión mujer a hombre	44
-I.XIV.2.6.6. Cofactores	44
-I.XIV.2.6.7. Efecto de la zidovudina en la transmisión	45
-I.XIV.2.6.8. Uso de anticonceptivos y de otros posibles cofactores	45
-I.XIV.2.6.9. Transmisión de VIH en prostitutas	46
-I.XIV.2.6.9.1. Riesgo del uso de drogas.....	47
-I.XIV.2.7. Tendencias al futuro	47

-I.XIV.3. Transmisión de VIH en personal sanitario.....	49
-I.XIV.3.1. Factores que influyen en la transmisibilidad.....	50
-I.XIV.3.2. Riesgo acumulado	50
-I.XIV.4. Transmisión de VIH en hemoderivados hemofílicos	50
-I.XIV.4.1. Transmisión VIH-1 en plasma derivado de productos sanguíneos..	52
-I.XIV.5. Transmisión vertical del VIH.....	53
-I.XIV.5.1. Papel de la zidovudina y de la cesárea en la prevención de la transmisión vertical del VIH.....	55
-I.XIV.5.2. Cesárea en la prevención de la transmisión vertical	56
-I.XIV.5.3. SIDA pediátrico.....	57
-I.XIV.5.3.1. Clínica	58
-I.XIV.5.3.2. Diagnóstico.....	60
-I.XIV.5.3.3. Consideraciones finales	62
-I.XV. Intervenciones preventivas en la transmisión	62
-I.XV.1. Transmisión parenteral	62
-I.XV.1.1. Drogadicción por vía parenteral	63
-I.XV.1.2. Transfusión de sangre y/o hemoderivados	63
-I.XV.1.3. Transplantes de órganos y de tejidos.....	64
-I.XV.1.4. Exposición parenteral y/o cutáneo-mucosa accidental	65
-I.XV.1.4.1. Personal sanitario	65
-I.XV.1.4.2. Contactos familiares y laborales ambientales.....	65
-I.XV.2. Transmisión sexual.....	66
-I.XV.2.1. Relaciones homosexuales	66
-I.XV.2.2. Relaciones heterosexuales.....	66
-I.XV.3. Transmisión vertical.....	67
-I.XV.3.1. Hijo de madre infectada.....	67
-I.XV.3.2. Infección intrauterina	67
-I.XV.3.3. Infección durante el parto	67
-I.XV.3.4. Infección durante la lactancia	67
-I.XVI. Definición de caso de vigilancia del SIDA del CDC.....	68
-I.XVI.1. Cambios en la definición de vigilancia de SIDA.....	68
-I.XVI.2. Cambios en la definición. CDC. 1987	69
-I.XVI.3. Cambios en la definición. CDC. 1993	69
-I.XVI.4. Definición de caso de SIDA por el CDC de 1993 entre personas adultas	70
-I.XVI.5. Guía sugestiva para diagnóstico de presunción de enfermedades indicativas de SIDA	71
-I.XVII. Clasificación y estadios.....	71
-I.XVII.1. Cifra de células CD4+ correspondiente a cada estadio de la infección por VIH y su duración	72

-I.XVII.2. Clasificación o estadios de Walter-Reed.....	72
-I.XVIII. Manifestaciones orales de la enfermedad VIH.....	73
-I.XIX. Criterios diagnósticos para las lesiones orales	74
-I.XIX.1. Grupo 1. Lesiones fuertemente asociadas con la infección VIH..	74
-I.XIX.1.1. <i>CANDIDIASIS</i>	74
-I.XIX.1.1.1. Características clínicas	75
-I.XIX.1.1.1.1. C. Pseudomembranosa.....	75
-I.XIX.1.1.1.2. C. Eritematosa	75
-I.XIX.1.1.1.3. C. Hiperplásica	75
-I.XIX.1.1.1.4. Queilitis angular.....	76
-I.XIX.1.1.2. Diagnóstico diferencial	76
-I.XIX.1.1.3. Diagnóstico	76
-I.XIX.1.1.4. Tratamiento de la C. oral	76
-I.XIX.1.1.4.1. Tratamiento tópico.....	76
-I.XIX.1.1.4.2. Tratamiento sistémico	77
-I.XIX.1.1.4.3. Significado pronóstico	77
-I.XIX.1.2. <i>LEUCOPLASIA VELLOSA</i>	78
-I.XIX.1.2.1. Leucoplasia vellosa y progresión a la enfermedad VIH.....	79
-I.XIX.1.2.2. Patogenia	79
-I.XIX.1.2.3. Aparición clínica y manifestaciones clínicas	79
-I.XIX.1.2.4. Diagnóstico diferencial	80
-I.XIX.1.2.5. Diagnóstico	80
-I.XIX.1.2.6. Tratamiento.....	81
-I.XIX.1.3. <i>SARCOMA DE KAPOSI</i>	81
-I.XIX.1.3.1. Características clínicas	82
-I.XIX.1.3.2. Diagnóstico diferencial	82
-I.XIX.1.3.3. Tratamiento.....	83
-I.XIX.1.4. <i>LINFOMA</i>	84
-I.XIX.1.4.1. Características clínicas	84
-I.XIX.1.4.2. Pronóstico diferencial	84
-I.XIX.1.5. <i>ENFERMEDAD PERIODONTAL</i>	85
-I.XIX.1.5.1. Características clínicas	85
-I.XIX.1.5.2. Diagnóstico diferencial	85
-I.XIX.1.5.3. Tratamiento.....	86
-I.XIX.1.5.4. Diferente curso en la infección por VIH	86
-I.XIX.2. Grupo 2. Lesiones menos asociadas con la infección por VIH...	86
-I.XIX.2.1. <i>MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELULLARE</i>	86
-I.XIX.2.2. <i>CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS</i>	87
-I.XIX.2.3. <i>HERPES SYMPLEX</i>	87
-I.XIX.2.3.1. Características clínicas	87
-I.XIX.2.3.2. Diagnóstico diferencial	87

-I.XIX.2.3.3. Tratamiento.....	87
-I.XIX.2.3.4. Significado pronóstico	88
-I.XIX.2.4. <i>HERPES ZOSTER</i>	88
-I.XIX.2.4.1. Características clínicas	88
-I.XIX.2.4.2. Diagnóstico diferencial	88
-I.XIX.2.4.3. Tratamiento	88
-I.XIX.2.5. <i>LESIONES POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO</i> ..	88
-I.XIX.2.5.1. Características clínicas	88
-I.XIX.2.5.2. Diagnóstico diferencial	89
-I.XIX.2.5.3. Tratamiento	89
-I.XIX.2.6. <i>PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA</i>	89
-I.XIX.2.6.1. Características clínicas	89
-I.XIX.2.6.2. Diagnóstico diferencial.....	89
-I.XIX.2.7. <i>ENF. DE LAS GLANDS. SALIVARES</i>	89
-I.XIX.2.7.1. Tratamiento	90
-I.XIX.3. Grupo 3. Lesiones vistas en la infección por VIH.....	90
-I.XIX.3.1. <i>CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS</i>	91
-I.XIX.3.1.1. Características clínicas	91
-I.XIX.3.1.2. Diagnóstico diferencial.....	91
-I.XIX.3.1.3. Tratamiento	91
-I.XIX.3.2. <i>CITOMEGALOVIRUS</i>	91
-I.XIX.3.3. <i>ULCERACION ORAL</i>	91
-I.XIX.3.3.1. Diagnóstico	92
-I.XIX.3.3.2. Tratamiento	92
-I.XIX.3.4. <i>PATOLOGIA NEUROLÓGICA</i>	92
-I.XIX.3.4.1. Parálisis facial	92
-I.XIX.3.4.2. Neuralgia trigeminal	92
-I.XX. Trastornos hematológicos e infección por el VIH.....	93
-I.XX.1. Anomalías en la médula ósea	93
-I.XX.2. Anomalías en sangre periférica	94
-I.XX.2.1. Anemia y Leucopenia.....	94
-I.XX.3. Trombopenia asociada a la infección por el VIH.....	95
-I.XX.4. Clasificaciones: Trombopenia	97
-I.XX.5. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) asociada a infección por VIH	97
-I.XXI. Tratamiento del VIH	98
-I.XXI.1. Ciclo biológico.....	98
-I.XXI.2. Tratamiento antirretroviral.....	99
-I.XXI.2.1. Zidovudina.....	100
-I.XXI.2.2. Didanosina	104
-I.XXI.2.3. Zalcitabina	106
-I.XXI.2.4. Otros análogos de nucleósidos	107

-I.XXI.2.5. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.....	108
-I.XXI.2.5.1. Inhibidores de la proteasa.....	108
-I.XXI.2.6. Terapia combinada.....	109
-I.XXI.2.7. Otros fármacos en el tratamiento VIH.....	110
-I.XXI.2.7.1. Fosfonoformato (foscarnet).....	110
-I.XXI.2.7.2. Interferón α	111
-I.XXI.3. Resistencia a los antirretrovirales.....	111
-I.XXII. Tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas.....	114
-I.XXII.1. Neumonía por pneumocystis carinii.....	114
-I.XXII.2. Toxoplasmosis cerebral.....	117
-I.XXII.3. Tuberculosis.....	118
-I.XXII.4. Infecciones por <i>Candida Albicans</i>	119
-I.XXII.5. Infecciones por <i>Criptococcus Neoformans</i>	120
-I.XXII.6. Infección diseminada por citomegalovirus.....	121
-I.XXIII. Tratamiento de las neoplasias asociadas al SIDA.....	121
-I.XXIII.1. Sarcoma de Kaposi.....	122
-I.XXIII.2. Linfomas no-hodgkinianos.....	123
-I.XXIV. Efectos adversos de fármacos empleados en la infección VIH.....	124
-I.XXV. Período de incubación.....	132
-I.XXV.1. Epidemiología VIH-1.....	132
-I.XXV.2. Epidemiología VIH-2.....	133
-I.XXVI. Mecanismos patogénicos.....	136
-I.XXVII. Grados anuales de progresión a SIDA en estudios prospectivos de infección VIH.....	136
-I.XXVIII. Patrones de transmisión de VIH.....	138
-I.XXIX. SIDA en Europa.....	139
-I.XXX. SIDA en España.....	140
-I.XXXI. SIDA/VIH en la Comunidad de Madrid.....	141
-I.XXXI.1. Casos de SIDA en la Comunidad de Madrid.....	142
-II. Objetivos.....	144

-III. Material y Método	146
-III. Material	147
-III.I. Material Humano	147
-III.II. Características de la muestra.....	149
-III. Método	152
-III.I. Historial Clínico	152
-III.II. Exploración Sistémica.....	152
-III.II.1. Exploración Clínica (Oral).....	152
-III.III. Pruebas Complementarias	156
-III.III.1. Pruebas Analíticas	156
-III.III.2. Pruebas Diagnósticas.....	156
-III.IV. Cuaderno de recogida de datos (CRD)	156
-III.V. Estudio Estadístico	162
-IV. Resultados	169
-IV.I. Historial Clínico.....	170
-IV.I.1. Edad y Sexo	170
-IV.I.2. Peso, Estado Civil, Raza, Grupo de Riesgo y Comportamiento Sexual.....	171
-IV.I.3. Hábitos Tóxicos	173
-IV.II. Exploración Clínica.....	173
-IV.II.1. Exploración Sistémica.....	173
-IV.II.1.1. Aparato Cardiovascular.....	174
-IV.II.1.2. Aparato Respiratorio	175
-IV.II.1.3. Sistema Nervioso	175
-IV.II.1.4. Infecciones Víricas asociadas	175
-IV.II.1.5. Infecciones Bacterianas.....	176
-IV.II.1.6. Otras infecciones.....	176
-IV.II.2. Exploración Oral	176
-IV.II.2.1. Lesión Oral.....	177
-IV.II.2.1.1. Estadística Descriptiva (Lesión Oral).....	177
-IV.II.2.1.2. Estadística Analítica (Lesión Oral)	185
-IV.II.2.2. Clasificación de Lesiones Orales	189
-IV.II.2.2.1. Estadística Descriptiva (Lesión Oral A)	190
-IV.II.2.2.2. Estadística Analítica (Lesión Oral A).....	196
-IV.II.2.2.3. Estadística Descriptiva (Lesión Oral B)	202
-IV.II.2.2.4. Estadística Analítica (Lesión Oral B)	207
-IV.II.2.2.5. Estadística Descriptiva (Lesión Oral C)	211
-IV.II.2.2.6. Estadística Analítica (Lesión Oral C).....	215
-IV.II.2.2.7. Estadística Descriptiva (Lesión Oral D)	218
-IV.II.2.2.8. Estadística Analítica (Lesión Oral D).....	221
-IV.II.2.2.9. Resumen Lesiones Orales A, B, C, D.....	225

-IV.II.2.3. Otra Clasificación de Lesiones Orales	233
-IV.II.2.3.1. Estadística Descriptiva (Lesión Oral E)	233
-IV.II.2.3.2. Estadística Analítica (Lesión Oral E)	239
-IV.II.2.3.3. Estadística Descriptiva (Lesión Oral F)	243
-IV.II.2.3.4. Estadística Analítica (Lesión Oral F)	246
-IV.II.2.3.5. Estadística Descriptiva (Lesión Oral G)	249
-IV.II.2.3.6. Estadística Analítica (Lesión Oral G)	252
-IV.II.2.3.7. Resumen Lesiones Orales E, F, G	256
-IV.III. Exploraciones Complementarias	260
-IV.III.1. Datos de laboratorio recopilados	260
-IV.III.2. Descriptiva basal de datos de laboratorio	263
-IV.III.3. Descriptiva basal de datos de laboratorio en Lesión Oral	266
-IV.III.3.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio	266
-IV.III.3.2. Homogeneidad de parámetros	267
-IV.III.3.3. Cambios en parámetros	268
-IV.III.4. Descriptiva basal de datos de laboratorio en Lesión Oral A	269
-IV.III.4.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio	269
-IV.III.4.2. Homogeneidad de parámetros	270
-IV.III.4.3. Cambios en parámetros	270
-IV.III.5. Descriptiva basal de datos de laboratorio en Lesión Oral B	271
-IV.III.5.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio	271
-IV.III.5.2. Homogeneidad de parámetros	272
-IV.III.5.3. Cambios en parámetros	273
-IV.III.6. Descriptiva basal de datos de laboratorio en Lesión Oral C	273
-IV.III.6.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio	273
-IV.III.6.2. Homogeneidad de parámetros	274
-IV.III.6.3. Cambios en parámetros	275
-IV.III.7. Descriptiva basal de datos de laboratorio en Lesión Oral D	276
-IV.III.7.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio	276
-IV.III.7.2. Homogeneidad de parámetros	277
-IV.III.7.3. Cambios en parámetros	277
-IV.III.8. Descriptiva basal de datos de laboratorio en Lesión Oral E	277
-IV.III.8.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio	277
-IV.III.8.2. Homogeneidad de parámetros	278
-IV.III.8.3. Cambios en parámetros	279
-IV.III.9. Descriptiva basal de datos de laboratorio en	
Lesión Oral F y G	279
-IV.III.9.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio	279
-IV.III.9.2. Homogeneidad de parámetros	279
-IV.III.9.3. Cambios en parámetros	279
-IV.IV. Tratamiento	280
-IV.V. Otros	281
-IV.VI. Evolución	282

-IV.VI.1. Progresadores Lentos	283
-IV.VI.2. Estables Persistentes	286
-IV.VI.3. Progresadores Rápidos	285
-V. Discusión	290
-V.I. Respuesta a la infección VIH como predictor de progresión a la enfermedad	291
-V.II. Progresión rápida y lenta de la enfermedad.....	295
-V.II.1. Parámetros hematológicos	301
-V.III. Cofactores de progresión.....	305
-V.III.1. Valores serológicos	317
-V.III.2. Factores adicionales	323
-V.III.3. Cofactores posiblemente virales	327
- V.III.3.1. Hepatitis	329
-V.III.4. Otros síntomas predictores de SIDA.....	330
-V.III.5.Importancia del tratamiento	332
-V.IV. Cambios en las tendenciasde incidencia en España	334
-VI. Conclusiones	341
-VII. Bibliografía.....	343
-VIII. Índice de Tablas y Gráficas	368
-IX. Índice de Fotografías	374

I. INTRODUCCION

I. I. JUSTIFICACION

Una de las regiones más afectadas de cabeza y cuello donde ocurren las patologías relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la cavidad oral.

El amplio espectro de enfermedades orales incluye infecciones, procesos inflamatorios benignos, neoplásicos y otros procesos degenerativos.

En la literatura hay muchos estudios recogidos determinando la prevalencia de estas manifestaciones orales en la población VIH-seropositiva, pero la correlación con parámetros de laboratorio es mínima. **Barr et al.** ¹, examinaron la candidiasis oral y la leucoplasia vellosa, las dos lesiones orales más frecuentes asociadas al VIH en relación con el recuento linfocitario de células T, los niveles antigénicos p24 del core y las variaciones en el flujo salivar.

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los desórdenes en los procesos hematopoyéticos, tales como citopenias en las células mediadoras de la inmunidad y las alteraciones en los mecanismos de coagulación pueden ser descritos todos ellos en los pacientes VIH.

Estas alteraciones pueden ocurrir como un resultado de la propia infección, una secuela de infecciones oportunistas o de neoplasias incluso, o como consecuencia de tratamientos empleados para la infección VIH y sus condiciones asociadas.

La progresión de la infección según los diferentes grupos de riesgo como establecieron **Barone R. et al.** ², está condicionada por la evolución natural de la enfermedad y otros cofactores tales como infecciones oportunistas, edad, factores genéticos, inóculo y vía de infección del VIH entre otros, y han de desecharse por la terapia antirretroviral precoz que varía todos estos datos que en un inicio eran de interés

en los estudios longitudinales. En España, seguimos el patrón de la Europa Mediterránea, junto con Francia e Italia, como países con mayor número de casos entre los que destaca el grupo de riesgo de adicción a drogas vía parenteral.

Dentro de los marcadores biológicos que determinan la progresión a la enfermedad de los individuos infectados por VIH hay que diferenciar los de carácter general como la anemia (progresiva cuando la hemoglobina $<12,5$ g/dl, hematocrito $<40\%$), leucopenia ($<4,0 \times 10^9$ /l) o linfopenia ($<1,0 \times 10^9$ /l); se ha observado progresión con VSG > 30 mm a la primera hora. Otros marcadores inmunológicos y de actividad viral son: linfocitos T4, siendo el mejor marcador biológico de progresión cuando el número de linfocitos T4, su porcentaje o el cociente T4/T8 es menor de $200/\text{mm}^3$, 25% ó $0,3$ respectivamente. El Antígeno p24 sigue un curso bifásico en la infección, se detecta al inicio y al final de la infección. No se detecta cuando el paciente tiene >500 linfocitos T4/ mm^3 .

Los marcadores que indican la activación del sistema inmunológico que produce el VIH son la β -2 microglobulina, proteína que está presente en la superficie de todas las células nucleadas, incluyendo los linfocitos y macrófagos. Su incremento sérico, refleja la activación de estas células. En los homosexuales infectados por VIH se ha observado progresión de la infección cuando los niveles plasmáticos son $>5\mu\text{g/ml}$ ($\text{VN}<3\mu\text{g/ml}$). Los resultados en drogadictos son variables.

El aumento de los linfocitos T8, refleja la activación del sistema inmunológico. Otros marcadores serológicos como el título de anticuerpos frente al CMV indican progresión, la Ig A elevada indica una hiperactividad de los linfocitos T8. La frecuencia en la aparición de determinadas lesiones orales de carácter infeccioso en los pacientes con infección VIH, hace pensar en la importancia de las células mediadoras de la inmunidad en su papel de protección contra la infección superficial de la mucosa oral; como ocurre en la candidiasis, una de las lesiones orales más frecuentes en esta población.

En los pacientes cuyas cifras de CD4+ oscilan entre $200-500/\text{mm}^3$, la candidiasis recurrente se presenta como un problema habitual, así como la presencia de leucoplasia vellosa.

En otras ocasiones, la aparición precoz de leucoplasia vellosa junto con determinados valores de parámetros de laboratorio como la β -2 microglobulina indican la rápida progresión a la enfermedad, siendo así según ciertos estudios del 50% a los 16 meses de diagnóstico y del 80% a los 30 meses².

Las manifestaciones orales de la enfermedad por VIH son frecuentes y la mayoría de las veces es la forma inicial de hacerse sintomática la enfermedad. Esto puede ser la manifestación de una situación bioquímica, inmunológica o hematológica subyacente.

El poder establecer una asociación significativa entre estos dos factores puede ser de un gran interés en el análisis de los datos clínicos que obtenemos para el mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

I.II. ANTECEDENTES Y RECUERDO HISTORICO

A partir de la demostración por **Temin y Mizutani** ³, y **Baltimore** ⁴ de la existencia de la transcriptasa inversa, se inició durante la década de los setenta la búsqueda de los retrovirus humanos, que culmina en 1980 con el aislamiento del virus de la leucemia de células T del adulto (HTLV-I) como el primer retrovirus humano ⁵. En este sentido, fue importante la descripción previa del cuadro clínico de la enfermedad, realizada por **Takatsuki et al.** en el sudoeste del Japón, con una distribución geográfica que hacía pensar en la posibilidad de que fuera debida a un agente transmisible. Desde otro punto de vista, también fue fundamental el descubrimiento de la interleukina 2 o factor de crecimiento de células T, que permitió mantener estas células en cultivo durante largos períodos de tiempo.

En 1982 se aisló otro virus muy relacionado, pero diferente, el HTLV-II, a partir de un enfermo afectado de leucemia de células peludas y que hoy todavía podemos considerar un virus huérfano, en el sentido de que no se ha identificado con seguridad ninguna enfermedad asociada con su infección. Sin embargo, la infección por este virus parece estar ampliamente diseminada en usuarios de drogas por vía intravenosa.

En 1983 ⁶ y en 1984 ⁷ se aislaron los virus denominados virus asociados a la linfadenopatía (LAV) y virus humano linfotrópico III (HTLV-III), hoy día conocido como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Finalmente, en 1986 ⁸ se aisló el VIH-2.

I.III. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS RETROVIRUS

Los retrovirus son un grupo heterogéneo de virus RNA que son considerados un grupo taxonómico independiente en razón de su exclusivo modo de replicación. Tras entrar en la célula diana, se sintetiza una copia de DNA a partir del RNA viral, por acción de una enzima clave, la *transcriptasa* Y. El nuevo DNA se integra entonces en el genoma de la célula huésped, donde permanece quiescente como provirus hasta que un estímulo adecuado induce la transcripción del RNA viral y su posterior traducción en proteínas. El ensamblaje de éstas conduce a la liberación extracelular de viriones. La clasificación de los retrovirus puede hacerse según su morfología, patogenicidad y mecanismo de transmisión ⁹.

El VIH-1, el clásico agente etiológico del SIDA, pertenece a la familia de los *Lentivirus*. Un segundo virus, el VIH-2, también pertenece a ella y puede producir SIDA. Otros retrovirus de la familia de los *Lentivirus* han sido identificados en animales, en los que provocan enfermedades neurológicas (visna), anemias e inmunodeficiencia.

La familia de los Oncovirus incluye los retrovirus humanos HTLV-I, HTLV-II y quizás el HTLV-V, así como el virus de simio STLV-I y el bovino BLV, todos ellos agentes de leucemias. Se caracterizan por tener un gen denominado tax y producir sintomatología sólo tras un largo período de latencia. La proteína codificada por la tax está implicada en el efecto linfoproliferativo de estos virus, a través de la síntesis de interleucina 2 y de su receptor.

I.IV. ESTRUCTURA Y GENOMA

Los retrovirus humanos son virus con envoltura que poseen dos cadenas de RNA monocatenario. Los viriones son esféricos y tienen una membrana externa lipídica, derivada de la membrana celular, en la que se insertan las proteínas de la envoltura viral.

El nucleoide (core) está formado por varias proteínas, que están codificadas por dos genes, el gag y el pol. La proteína nuclear p17 forma la matriz central, mientras que la p24 forma una estructura rígida central. Las proteínas de la envoltura se proyectan como espículas sobre la superficie externa viral, en un número próximo a 100. Estas espículas están formadas por dos porciones, una externa y una transmembrana. La proteína externa sirve para reconocer el receptor de células diana, generalmente el CD4+ de los linfocitos colaboradores ¹⁰.

Todos los retrovirus poseen una secuencia denominada LTR (long terminal repeat) que se repite a cada extremo del genoma viral, el cual posee cerca de 10.000 nucleótidos. Entre estos límites se encuentran por lo menos 3 genes estructurales (gag, pol, env) y 6 genes reguladores. El gen gag codifica las proteínas nucleares estructurales, y el gen pol la transcriptasa inversa, la proteasa y una endonucleasa que participa en la integración del provirus. El gen env codifica las glicoproteínas de la envoltura. La transcripción y traducción de gag y pol se hace en forma de poliproteínas que son fragmentadas posteriormente por acción de la proteasa viral (pro).

Los genes reguladores codifican proteínas implicadas en la replicación viral. En el caso del VIH-1, estos genes pueden dividirse en 3 categorías. La primera incluye a tat (transactivador), rev (regulador de la expresión de proteínas) y nef (factor regulador negativo). En la segunda categoría están vif (factor de inactividad viral) y vpu, proteína viral u, la cual es exclusiva del VIH-1, o vpx, proteína viral x, en el VIH-2. Estos genes

participan en la eficiencia de transmisión del virus. La tercera categoría de genes reguladores viene representada por vpr (proteína viral r), cuya función no es bien conocida, si bien parece ser esencial para la replicación en macrófagos. El HTLV-I y el HTLV-II contienen dos genes reguladores, tax (transactivador) y rex (gen regulador x), ambos implicados en la regulación de la expresión viral.

El grado de actividad de los genes reguladores viene condicionado por el estado de activación de la célula huésped, de modo que la estimulación fisiológicamente producida por moléculas como la caquectina (TNF) o la interleucina-1 (IL-1), o por antígenos internos específicos, puede poner en marcha la replicación viral. La región LTR del genoma viral parece mediar esta activación.

I.V. BIOLOGIA MOLECULAR DEL VIH-1

El VIH-1 está formado por una partícula esférica de 80 a 100 nm, con una estructura en tres capas: interna o nucleoide que contiene el RNA y la nucleoproteína con las enzimas, una cápside icosaédrica y una envoltura derivada de la célula huésped donde se insertan las glicoproteínas en 72 proyecciones externas y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II derivadas de la célula huésped.

El genoma es un RNA de cadena única constituido por dos hebras idénticas, de polaridad positiva, y que como virus retroide encapsida la fase RNA y se replica mediante la acción de un enzima contenida en el virión, la transcriptasa inversa, a través de una fase DNA, provirus, que se integra en el genoma de la célula huésped.

A partir de este provirus se transcriben RNA mensajeros que van a codificar las proteínas correspondientes y que, uniéndose al RNA viral constituyen la partícula que emerge por gemación a través de la membrana celular, incorporando lípidos de la misma y las glicoproteínas de la envoltura, que a su vez incorporan azúcares derivados de la célula huésped.

La característica más importante de estos virus es la riqueza de genes y proteínas reguladoras, que van a condicionar la complejidad de la interacción virus-célula y de ahí la patogenia de la enfermedad. Así como otros retrovirus poseen los genes estructurales gag, pol y env, los VIH poseen ocho genes reguladores, en contraste con los HTLV que sólo poseen tres, a su vez más complejos que los retrovirus anteriormente conocidos.

I.VI. CICLO DE REPLICACION

Siguiendo a **Greene** ¹¹ podemos distinguir varias fases en el ciclo de replicación: adsorción, fusión e internalización del virión, transcripción inversa e integración, latencia, expresión temprana de genes reguladores, expresión tardía de genes estructurales y enzimáticos y morfogénesis y salida del virión.

I.VI.1- ADSORCION, FUSION E INTERNALIZACION DEL VIRION

Es la fase de interacción entre el antígeno de entrada gp120 con el receptor CD4+ de los linfocitos T4 y otras células debida a una afinidad muy alta. Otros receptores son los Fc de las inmunoglobulinas y los receptores de complemento, usados por complejos antígeno-anticuerpo con o sin fijación de complemento.

Otras células susceptibles son : monocitos/macrófagos, microglía, linfocitos T8, células de Langerhans, linfocitos B de línea celular transformados por virus de Epstein-Barr, células de carcinoma de colon, fibroblastos, células de línea de glioma, células gliales primarias, etc. Algunas de ellas expresan receptor CD4+, pero su expresión en otras es discutido, y otras células claramente no lo expresan, al menos en condiciones normales.

Las células afectadas son aquellas que expresan el receptor CD4+ directamente, como los linfocitos T4, o bien aquellas que, como los T8, no lo expresan en condiciones normales, pero sí tras la infección con un virus como el herpes 6 (HHV-6), como han demostrado recientemente **Lusso et al.** ¹².

Teniendo en cuenta la alta difusión del HHV-6 en la especie humana, esta interacción podría ser muy frecuente. Otro virus herpes, el citomegalovirus (CMV), es capaz de inducir la expresión de receptores Fc de las inmunoglobulinas, haciendo susceptibles a fibroblastos humanos.

Otro condicionante del tropismo estaría localizado en una zona de la gp120 situado fuera de la región conocida como de unión a CD4+, como en el caso de los fagocitos mononucleares.

Debemos tener en cuenta que mutaciones puntuales en la gp120 van a alterar el tropismo de estos virus, como han demostrado recientemente **Shioda et al.** ¹³. De ahí que la alta variabilidad genética de estos virus, especialmente en los genes env, pueda condicionar también el tropismo.

Las zonas de la gp120 que intervienen en la unión al receptor CD4+ se sitúan en tres regiones contiguas cerca del extremo carboxiterminal, constituyendo una secuencia de aminoácidos conservada en la que se unirían las tres conformacionalmente en una zona única.

La región responsable de la fusión de membranas se encuentra en la gp41, cerca del extremo aminoterminal, y sería similar a las proteínas F de los paramixovirus, la cual interaccionaría con una zona de la membrana celular próxima a CD4+ después de producirse el contacto de una secuencia lipofílica del centro de gp41 con la membrana celular.

De esta forma, la unión y fusión se producirían por yuxtaposición de las dos membranas debido a una gran afinidad. Esta unión produciría un cambio conformacional, permitiendo al extremo hidrofóbico aminoterminal de la gp41 insertarse en la membrana celular, iniciando la fusión.

I.VI.2- TRANSCRIPCIÓN INVERSA E INTEGRACIÓN

Tras la entrada se inicia la replicación por la transcriptasa inversa, medida por la transcriptasa inversa contenida en el virión, con lo que se genera la primera cadena de DNA a partir del RNA viral. La síntesis de la segunda cadena precisa también la acción de la ribonucleasa H, que degrada parcialmente el molde RNA original. Así, se genera el DNA de doble cadena, que se integra en el DNA celular mediante la enzima integrasa viral, aun cuando gran cantidad de DNA viral sin integrar suele persistir en la célula.

Recientemente, **Robinson y Zinkus**¹⁴ han descrito que la acumulación de DNA viral sin integrar en la célula sería el resultado de la penetración de múltiples viriones, distinguiendo cuatro formas de DNA: DNA de alto peso molecular integrado, un dúplex lineal de 9,6 kb, un DNA circular covalentemente cerrado de 5 kb y una serie de secuencias virales incompletas de distinto tamaño que pueden representar transcritos nacientes o productos de degradación de DNA.

En el caso de las células T, la acumulación de DNA no integrado se produciría, como hemos señalado, por entrada múltiple de viriones antes de que la expresión de las glicoproteínas de la envoltura establezca la resistencia de la célula a la superinfección, y no por la transcriptasa inversa de RNA de nueva síntesis.

El linfocito T infectado, aproximadamente el 1% de los CD4+, contiene una copia única de DNA viral, la cual proviene, muy probablemente, de la transcripción inversa del RNA del virus infectante.

En monocitos y macrófagos, en contraposición a lo que ocurre en linfocitos T, se produce un montaje intracelular de viriones que maduran en vacuolas citoplásmicas, y de ahí que estas células tengan la potencialidad de retrotranscribir RNA de nueva síntesis.

El tipo de cepa infectante alta-rápida o lenta-baja, no inductora de sincitios o inductora de éstos, que varía según el momento de la infección, va a condicionar el tiempo de instauración de la resistencia a la superinfección y, derivados de ello, la cantidad y tipo de DNA que se van a apreciar en la célula infectada en distintos momentos¹⁵.

I.VI.3.- LATENCIA

Se produce tras la infección e integración del provirus. Aproximadamente el 1% de los linfocitos CD4+ están infectados, y un 1% expresan RNA viral. La activación celular a partir del estímulo por antígenos, citocinas y mitógenos estimula el provirus latente a través de la producción de factores de transcripción del huésped, como el NF-kB, Spl y factor TATA (TFIID), como hemos comentado anteriormente.

En células T en reposo se puede encontrar una forma de VIH-1 que sería un nucleóide retrotranscrito de forma incompleta.

La presencia del provirus o de formas incompletas de transcripción no produce enfermedad ni alteraciones patológicas, por lo que, si se pudiera controlar su activación, se podría controlar el efecto patológico del virus.

I.VI.4.- EXPRESION GENICA TEMPRANA Y TARDIA

La primera comprende los genes reguladores tat y vpr y la tardía, los genes estructurales y enzimáticos gag, pol y env, así como el gen regulador rev, que actúa postranscripcionalmente facilitando el transporte de los RNA mensajeros al citoplasma.

I.VI.5.- MORFOGENESIS Y SALIDA

El montaje se lleva a cabo por partes; la ribonucleoproteína se agrega en el citoplasma formando el nucleoide con el RNA, y las proteínas gag y pol. Posteriormente se desplazan a la membrana celular, donde se recubren de la membrana lipídica y las glicoproteínas de superficie adheridas a la misma. En el momento de la salida, favorecida por la proteína Vpu, se producen la miristilación de la proteína p17 y, después de desprenderse de la célula, la rotura de los precursores de la nucleocápside y las enzimas por medio de la proteasa, produciendo así el virión infeccioso favorecido por la proteína codificada por el gen vif.

I.VII. PATOGENIA

Un amplio espectro de enfermedades han sido relacionadas con la infección por los retrovirus humanos conocidos. Pueden agruparse de acuerdo con tres mecanismos, según cuál sea el resultado final de la infección sobre la célula diana (el linfocito CD4+). En primer lugar, la infección viral puede estimular la proliferación de las células linfoides, desarrollándose síndromes linfoproliferativos. Así ocurre en la leucemia de células T del adulto, producida por el HTLV-1. En segundo lugar, la alteración funcional de las células inmunes infectadas puede producir la pérdida de la vigilancia inmunológica y la aparición de fenómenos autoinmunes. Por último, la infección por retrovirus preferentemente citopáticos puede condicionar una depleción linfocitaria progresiva y una inmunodeficiencia adquirida, como en el SIDA. Los tres mecanismos de patogenicidad descritos no son excluyentes y, con mayor o menor relevancia, concurren en un mismo paciente infectado por cualquiera de los retrovirus descritos. Sin embargo, la patogenia de cada virus opera por un mecanismo preferente, y según ello es posible clasificarlos en oncogénicos y citopáticos.

I.VIII. PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

Los métodos utilizados para reconocer las infecciones por retrovirus humanos pueden clasificarse en directos e indirectos, según persigan demostrar la presencia de virus o de sus constituyentes, o bien la respuesta de anticuerpos específicos por parte del huésped.

La seropositividad se define por la demostración de anticuerpos frente a las proteínas virales, resultando repetidamente reactivas las pruebas de screening y, a la vez, una metodología confirmatoria (la más frecuente es el Western blot). El *enzimoinmunoanálisis* (EIA) es el más utilizado como prueba de detección. Los antígenos empleados provienen del lisado viral de un cultivo (EIA de primera generación) o se trata de proteínas recombinantes (EIA de segunda generación) o péptidos sintéticos (EIA de tercera generación) que reproducen epítomos muy inmunogénicos del virus. Los EIA de segunda y tercera generación son más específicos que los de primera generación. Estos pueden presentar falsos positivos en pacientes con enfermedades autoinmunes o un HLA característico. Las pruebas de EIA pueden estar diseñadas de modo indirecto o competitivo, según el mecanismo por el cual se reconozca la presencia de anticuerpos en la muestra problema. Los EIA indirectos son más sensibles y los EIA competitivos más específicos.

Se han comercializado pruebas de detección rápida de anticuerpos, que utilizan péptidos recombinantes o sintéticos-especialmente en el caso del VIH-1 y que muestran una excelente sensibilidad y especificidad. La aglutinación con partículas de látex sensibilizadas es el proceder más utilizado. Una de estas pruebas ha sido aprobada recientemente por la FDA para situaciones urgentes, como la práctica de transplantes. La disponibilidad de estas pruebas, más baratas y de más fácil manejo que los EIA, también puede ser importante para los países del Tercer Mundo, aunque su menor sensibilidad debe ser especialmente considerado en esos casos.

El *Western blot* es la metodología más empleada para la confirmación de resultados obtenidos con pruebas de detección. De modo ventajoso, permite discriminar frente a qué antígenos virales se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra analizada. Otras metodologías de confirmación, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o el análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA) presentan una subjetividad y complejidad, respectivamente, que dificultan su utilización como pruebas confirmatorias.

I.VIII.1. VIH-1: MARCADORES SEROLOGICOS

La exposición inicial al VIH-1 (primoinfección) se manifiesta por la aparición en 2-3 semanas de un cuadro seudogripal (mononucleosis-like) hasta en un 70% de los pacientes, aunque a menudo pasa desapercibida. El espectro de manifestaciones clínicas puede ser muy variado en la primoinfección, habiéndose descrito cuadros de encefalitis o candidiasis esofágica en algunos casos. En los sujetos con sintomatología más importante o prolongada durante la primoinfección, la progresión a SIDA parece ser más rápida ¹⁶.

Los modelos de infección por VIH transfusional sugieren que la seroconversión ocurre en el 90% de los receptores de sangre contaminada. Los anticuerpos pueden detectarse a las 3-6 semanas de la transfusión en la mayoría de casos. Sin embargo en individuos afectados por otras vías, como la sexual, se han descrito períodos de ventana más largos- incluso de años- antes de la seroconversión ¹⁷.

Existe una secuencia temporal de aparición de los diferentes marcadores serológicos de infección VIH-I tras la primoinfección ^{18, 19}.

1.VIII.2. ANTIGENEMIA

La presencia de proteínas virales puede reconocerse en líquidos biológicos (suero, plasma, LCR) durante la primoinfección en ausencia de otros marcadores serológicos. En donantes no se ha demostrado un beneficio de la investigación rutinaria de antigenemia junto con la de anticuerpos para reducir el riesgo de transmisión de sangre contaminada.

1.VIII.3. VIH-1: CRITERIOS DE POSITIVIDAD SEROLOGICA

Una prueba de EIA reactiva en una ocasión debe ser repetida en la misma muestra antes de considerarla positiva. Todas las muestras con EIA repetidamente positivas deben ser analizadas mediante una prueba confirmatoria, generalmente el Western blot. Diversos estudios han demostrado que la sensibilidad y especificidad de las pruebas de EIA comerciales es superior al 98%, si bien el número de falsos positivos en grupos de bajo riesgo de infección (como los donantes) puede ser considerable. Estos falsos positivos se han descrito en sujetos con enfermedades autoinmunes, historia de múltiples gestaciones o de politransfusiones y por la presencia de anticuerpos frente a algunos antígenos HLA de clase II. La utilización de pruebas de EIA diseñadas con antígenos recombinantes o péptidos sintéticos proporciona un menor número de reacciones cruzadas y la sensibilidad parece conservarse y aún ser mayor.

En 1987 la FDA propuso unos criterios de positividad del Western blot muy restrictivos: sólo serían consideradas positivas las muestras con bandas frente al menos una proteína de cada uno de los 3 genes estructurales. La especificidad de los criterios de la FDA es muy elevada, pero tienen como desventaja su escasa sensibilidad. Por ejemplo, muchos pacientes con SIDA presentan una pérdida de anti-p24, de modo que son considerados indeterminados serológicamente. Más tarde, los CDC revisaron los criterios de positividad, definiéndolos por la presencia de al menos dos de las tres bandas correspondientes a los genes estructurales que codifican las proteínas p24, gp41 y gp120 o gp160. Estos criterios ofrecen una mayor sensibilidad, conservándose la especificidad. Finalmente, la OMS publicó en 1990 un sistema de interpretación del Western blot por el cual la positividad se establece cuando están presentes al menos dos bandas de la envoltura.

I.VIII.4. VIH-1: MARCADORES BIOLÓGICOS DE PROGRESIÓN

Los individuos infectados por el VIH-1 desarrollan las infecciones y neoplasias oportunistas que definen el SIDA a los 8-10 años de la primoinfección. Diversos factores pueden modificar la historia natural de la enfermedad, incluyendo otros agentes infecciosos, el tabaquismo, la edad, la persistencia en la adicción a drogas intravenosas, circunstancias psicosociales y factores génicos del huésped. Asimismo, diferentes parámetros biológicos pueden ayudar a predecir el ritmo de progresión de la enfermedad en pacientes asintomáticos. El conocimiento de los sujetos que tienen un peor pronóstico puede aconsejar la introducción de tratamientos antivirales y la profilaxis de infecciones oportunistas de modo precoz en este subgrupo de pacientes.

Las variables de laboratorio que se han demostrado de valor pronóstico en homosexuales y en hemofílicos pueden no ser adecuadas para predecir el curso de la enfermedad en drogadictos ²⁰.

I.VIII.5. VIH-2: CARACTERÍSTICAS GENERALES

En 1985 se identificó un patrón atípico de anticuerpos frente al VIH-1 en prostitutas de Senegal asintomáticas. Sin embargo, estas muestras reconocían los antígenos del virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV). En 1986, Clavel ²¹ aisló un nuevo virus, inicialmente denominado LAV-2 y posteriormente VIH-2, en pacientes africanos occidentales con clínica de inmunodeficiencia. Por entonces se comunicó el aislamiento de un nuevo virus, al que se denominó HTLV-IV, en prostitutas de Senegal, si bien pronto se hizo evidente que en realidad era una cepa del SIV más que un virus humano.

I.VIII.6. PATOGENIA

El VIH-2 es menos virulento que el VIH-1, pero también ocasiona inmunodeficiencia y SIDA ²¹. Al igual que el VIH-1 es neurotrópico y puede producir manifestaciones neurológicas.

I.VIII.7. VIH-2: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La secuencia de aminoácidos de las proteínas del VIH-2 es próxima a la del VIH-1, y para los péptidos de gag y pol es del 58 y 59%, respectivamente. Por el contrario, las proteínas codificadas por env difieren en más del 65% de aminoácidos. Esto explica que haya reactividad cruzada entre los anticuerpos dirigidos frente a proteínas de ambos virus, especialmente frente a proteínas nucleares. De hecho, las pruebas de EIA para la detección de anticuerpos VIH-1 utilizadas en los bancos de sangre reconocen un 60-91% de los sueros VIH-2 positivos. En los pacientes con SIDA por VIH-2, la pérdida de anticuerpos frente al core, propia de estos estadios avanzados, puede reducir en buena parte la reactividad cruzada y hacer indetectables estas muestras

por las pruebas serológicas del VIH-1. La reactividad serológica también puede ocurrir con anticuerpos frente a la envoltura, en especial en el Western blot y con la banda del precursor de la envoltura. La reactividad cruzada parece ser más frecuente en las muestras VIH-2 positivas frente a proteínas del VIH-1 que viceversa. Las pruebas de EIA de tipo competitivo presentan un menor grado de reacciones cruzadas que las de tipo indirecto, y las pruebas de EIA diseñadas con péptidos sintéticos discriminan mejor la infección por uno u otro virus.

Los criterios de positividad de la OMS para el Western blot del VIH-2 exigen la presencia de al menos dos bandas de la envoltura. En individuos con infección confirmada por VIH-1 puede ser difícil establecer la positividad serológica para VIH-2 por la presencia de reactividad cruzada. Esta circunstancia de coinfección ha podido ser confirmada de modo definitivo mediante otras tecnologías como el cultivo o la amplificación por PCR.

Se han desarrollado pruebas de EIA para la detección simultánea de anticuerpos frente al VIH-1 y VIH-2. Su sensibilidad y especificidad para reconocer anticuerpos VIH-1 es similar a la que tienen las pruebas de EIA exclusivas para VIH-1. Además, permiten detectar todas las muestras VIH-2. Por tanto, son las pruebas de elección para el análisis de los bancos de sangre.

La exposición al VIH-2 puede asociarse a un cuadro pseudogripal, de modo similar a lo que ocurre con la infección VIH-2. La prueba de detección de antigenemia para VIH puede servir para reconocer la primoinfección por VIH-2, en razón de la similitud que presentan las proteínas del core de ambos virus.

I.IX. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIH Y DEL SIDA

La infección por el VIH se transmite por la sangre, las relaciones sexuales y de forma vertical de madre a hijo. Cuando una persona se infecta por el VIH, a las 2-4 semanas puede presentar una primoinfección sintomática, que en estudios prospectivos se observa en el 50-70% de las seroconversiones, generalmente como un síndrome mononucleósico o una meningoencefalitis, los cuales se autolimitan en 2-3 semanas, y posteriormente el paciente queda asintomático o con un síndrome linfadenopático durante varios años. El tiempo que tarda un paciente en desarrollar el SIDA y las manifestaciones clínicas que presentará varía de persona a persona. La respuesta serológica que origina esta infección se detecta por lo general en los 3 primeros meses, aunque en algunas ocasiones, el período ventana puede ser más prolongado. Cuando el VIH penetra en el organismo puede infectar a varios tipos de células. Los linfocitos T4 son la principal célula diana, ya que expresan en su superficie el receptor CD4+, pero

también pueden ser infectadas otras células, expresen o no los receptores CD4+: los monocitos/macrófagos, los linfocitos T8 y otras células hematopoyéticas, células del SNC (oligodendrocitos), de la piel (células de Langerhans) y de los epitelios renal e intestinal, entre otras. La destrucción progresiva de y/o estas células y/o la pérdida de sus funciones permiten explicar la mayor parte de las manifestaciones clínicas de esta infección. La destrucción de linfocitos T₄ produce una inmunosupresión celular severa que favorecerá la aparición de la mayoría de las infecciones oportunistas y neoplasias características del SIDA. La infección del SNC produce una encefalitis subaguda que originará el complejo de demencia del SIDA. Por uno u otro mecanismo se producirá el fallecimiento del paciente.

Datos recientes basados en cultivos virales cuantitativos de plasma y células mononucleares de sangre periférica apoyan la hipótesis de que el VIH-1, desde el momento en que infecta a un paciente, prolifera de una forma continua, aunque a velocidades diferentes según el estadio evolutivo de la infección.

Habría que distinguir:

a) una fase precoz o aguda de varias semanas de evolución; b) una fase intermedia o crónica, con replicación viral activa, aunque a velocidad baja, de varios años de duración, y c) una fase final o de crisis que clínicamente correspondería a lo que denominamos complejo relacionado con el SIDA (CRS) y luego SIDA.

I.IX.1. FASE PRECOZ O AGUDA

A partir del momento en el que se adquiere la infección por VIH, su evolución es relativamente independiente del mecanismo de transmisión, aunque la dosis infectante y sobre todo la virulencia intrínseca de la cepa y quizá también la capacidad de respuesta del huésped podrían tener importancia. El paciente infectado persistirá asintomático o presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido hasta en un 30-40% de los casos, aunque a menudo pase inadvertido^{10, 22}. Paulatinamente, a los 20-30 días del contagio, en la mayor parte de pacientes irá apareciendo antígeno p24 circulante (2-6 semanas). El cultivo viral muestra títulos muy altos en plasma, y una elevada proporción de linfocitos CD4 están infectados (hasta 1 de cada 10-100 linfocitos). Luego irán apareciendo los diferentes tipos de anticuerpos (1-3 meses) e inmunidad celular, lo que coincidirá con la desaparición del antígeno p24 y un descenso drástico del título de virus circulantes y de células infectadas^{10, 23}. A lo largo de este proceso agudo puede haber una inmunodepresión transitoria, capaz incluso de facilitar la aparición o reactivación de determinadas infecciones oportunistas, como candidiasis esofágica o infecciones asintomáticas por CMV^{22, 24}.

I.IX.2. FASE INTERMEDIA O CRONICA

Durante esta fase, que generalmente dura varios años, la actividad proliferativa viral persiste, aunque a bajo nivel.

En la práctica totalidad de pacientes se puede cultivar el VIH-1 tanto en plasma como en células mononucleares, y la actividad replicativa viral estaría limitada no por anticuerpos (el nivel de anticuerpos neutralizantes siempre es muy bajo), sino por linfocitos T citotóxicos activados y específicos. Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatías, plaquetopenia (sobre todo en drogadictos) o mínimos trastornos neurológicos fácilmente detectables si se utilizan pruebas electrofisiológicas ²⁵. La probabilidad actual de que la infección progrese hacia estadios más avanzados ²⁶ se acerca en adultos al 50% a los 10 años de haberse producido la infección (al 80% en los niños), y no parece haber diferencias importantes entre los distintos subgrupos de pacientes afectados.

La probabilidad de aislar virus a partir del plasma de pacientes infectados y la sobrecarga de virus intracelular guardan una estrecha correlación con el recuento de linfocitos CD4+ ²⁷. Diversos estudios demuestran que la administración de zidovudina (AZT) a pacientes con menos de 500 linfocitos CD4/mm³ clínicamente asintomáticos o con uno o dos síntomas relacionados con la infección por VIH-1 puede retrasar la progresión de la enfermedad ²⁸.

I.IX.3. FASE FINAL O DE CRISIS

El incremento de la actividad replicativa del virus coincide clínicamente con la aparición de una severa alteración del estado general (*wasting syndrome*), de infecciones oportunistas, de ciertos tipos de neoplasias o de trastornos neurológicos, y a partir de este momento decimos que el paciente tiene SIDA. El pronóstico a partir de este momento, al menos en los pacientes no tratados con antirretrovirales, solía ser malo, y la probabilidad de sobrevivir a los 2 años del diagnóstico de SIDA no acostumbraba ser superior al 30-50% y era inferior al 10-20% a los 4 años del diagnóstico. La edad, la actividad de riesgo a través de la cual se adquirió la infección por el VIH-1 y la forma de presentación influyen en la supervivencia. Otros factores, como la presencia de diarrea, la hipoalbuminemia, los trastornos neurológicos, la hipoxemia, la anemia, la leucopenia, la linfopenia y la plaquetopenia, y los niveles altos de neopterina también empeoran el pronóstico. Por el momento, la AZT ha sido el único fármaco antirretroviral que en un ensayo prospectivo controlado y randomizado ha sido capaz de mejorar la supervivencia del 50-75% a los 365 días, y parece que estas expectativas aparentemente buenas se mantienen al menos 2-3 años ^{29, 30} a pesar de la progresiva aparición de resistencias parciales o totales a la AZT ³¹ sobre todo a partir del año de haberse iniciado el tratamiento. El pronóstico es más favorable cuando a las 8-12 semanas de haber iniciado el tratamiento asciende la cifra de linfocitos CD4+ y rebaja el nivel de β_2 -microglobulina sérica ³².

I.X. PROGRESION DE LA INFECCION EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE RIESGO

Desde el inicio de la epidemia se están efectuando numerosos estudios prospectivos entre los distintos grupos de riesgo.

Los principales estudios prospectivos en los que se conoce la fecha de infección por el VIH y que analizan las tasas de progresión a SIDA ocurren en homosexuales, drogadictos, hemofílicos y pacientes transfundidos. En los homosexuales, el estudio más importante es el de San Francisco ^{33,34}, que ha seguido durante 12 años a un colectivo de homosexuales, siendo la tasa de SIDA y la mortalidad acumuladas a los 12 años del 62 y 56%, respectivamente. Menos de un 25% de los pacientes permanecían asintomáticos, y sólo la mitad de ellos presentaban más de 500 linfocitos T4/mm³. Los estudios efectuados en estos pacientes asintomáticos sin deterioro inmunológico han puesto de manifiesto unas cifras elevadas de linfocitos T8 y una disminución de la actividad de las células agresoras naturales natural-killer. Los pacientes hemofílicos tienen una tasa global de progresión infantil y mayor a partir de los 35 años. En los pacientes transfundidos la tasa de progresión a SIDA es del 49% a los 7 años, siendo más rápida en aquellos pacientes que desarrollaron un síndrome retroviral agudo en el momento de la infección. Finalmente, existen pocos estudios y con escaso seguimiento en el colectivo de los drogadictos. Datos de un estudio multicéntrico italiano muestran una tasa de progresión a SIDA del 18% a los 4 años. En nuestro medio la tasa de progresión es bastante similar; del 23% a los 6 años. El tiempo medio de progresión a SIDA en los diferentes grupos de riesgo infectados por el VIH oscila entre los 8 y los 10 años.

En resumen, se acepta que las tasas de progresión a SIDA son bajas en los primeros 2-4 años de la infección, y aumentan considerablemente a partir de los 5 años, siendo del 50% a los 10 años de seguimiento.

Un análisis matemático basado en el colectivo de homosexuales de San Francisco, concluye que, a los 16 años de la infección por VIH, un 65-100% de pacientes habrán desarrollado el SIDA. Sin embargo, dado que en la actualidad ya se efectúa un tratamiento antirretroviral precoz en los pacientes infectados por el VIH con deterioro inmunológico (<500 linfocitos T4/mm³) y se realiza la profilaxis primaria de determinadas infecciones, estos estudios no se podrán continuar, ya que se ha modificado la historia natural de la infección.

I.X.1. COFACTORES DE PROGRESION DE LA INFECCION POR VIH A SIDA

Numerosos estudios están intentando identificar los cofactores que permiten explicar por qué la progresión de la infección por el VIH es más rápida en unos pacientes que en otros, y por qué algunas manifestaciones del SIDA, como el sarcoma de Kaposi, se observan sólo en determinados colectivos. La hipótesis más aceptada es la activación del sistema inmunológico y del VIH por otros virus, como el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr, el herpes simple tipo 1 y 2, el virus del herpes tipo 6, el virus de la hepatitis B (HBV), el HTLV-I u otros virus. También se

han propuesto como cofactores de progresión el inóculo y la vía de infección por el VIH, la infección con más de una cepa del VIH, la infección por parásitos entéricos, la infección por *Mycoplasma*, la exposición a antígenos alogénicos, tales como el semen o la sangre, la malnutrición, el uso de drogas, la edad de los pacientes (los mayores de 35 años progresan con mayor rapidez) y factores genéticos.

El hecho de que el sarcoma de Kaposi predomine en homosexuales se ha relacionado con varios cofactores, especulándose que podría estar relacionado con la infección por CMV, el uso de nitritos (poppers), el uso de drogas, factores genéticos (HLA-DR5), y enfermedades de transmisión sexual.

I.X.1.1. MARCADORES BIOLÓGICOS DE PROGRESIÓN A SIDA

Desde el inicio de la epidemia de SIDA se están realizando numerosos estudios con el fin de identificar marcadores biológicos que indiquen qué pacientes infectados por el VIH van a desarrollar el SIDA.

Los principales marcadores biológicos estudiados para detectar la progresión de la infección VIH a SIDA son:

A. Marcadores generales

• Hemoglobina-leucocitos-linfocitos

Se ha observado que la infección por VIH puede progresar a SIDA cuando aparece anemia (hemoglobina <12,5 g/dl, hematócrito <40%), leucopenia (<4,0 x 10⁹/l) o linfopenia (<1,0 x 10⁹/l).

• VSG

Se ha observado progresión con VSG > 30 mm a la primera hora.

• Test de hipersensibilidad retardada

La aparición de anergia cutánea (Multitest negativo) es un factor de progresión y refleja de forma global la inmunosupresión celular del paciente.

B. Marcadores inmunológicos y de actividad viral

• Linfocitos T4

Es la célula diana de la infección por VIH. Es el mejor marcador biológico de progresión de la infección. Refleja el estado citopático que tiene el VIH sobre los linfocitos T4. Se ha observado progresión de la infección cuando el número de linfocitos T4, su porcentaje o el cociente T4/T8 es menor de 200/mm³, 25% o 0,3, respectivamente (VN, 1000 +/- 400/mm³, 51 +/- 5%, 2,1 +/- 0,9)

• Antígeno p24

La antigenemia sigue un curso bifásico en la infección por VIH. Se detecta al inicio (infección aguda) y al final (SIDA). No se detecta cuando un paciente tiene una cifra de linfocitos T4 > 500/mm³. Su aparición en un paciente asintomático es un marcador biológico de progresión. Puede aumentarse el rendimiento de las técnicas

tratando previamente el suero con ácido clorhídrico, ya que se libera el antígeno unido a los inmunocomplejos circulantes.

•Antígenos frente a las proteínas del core (p17, p24)

Los anticuerpos frente a las proteínas del core (p17, p24) desaparecen en estadios avanzados de la infección por VIH. Pueden determinarse de forma cualitativa o cuantitativa (titulación). Su desaparición es un marcador biológico de progresión.

B.1. Marcadores que indican la activación del sistema inmunológico que produce el VIH

•β-2 microglobulina

Proteína de bajo peso molecular, que constituye la cadena ligera del complejo de histocompatibilidad mayor de clase I. Está presente en la superficie de todas las células nucleadas, incluyendo linfocitos y macrófagos. Su incremento sérico refleja la activación de estas células. En los homosexuales infectados por VIH se ha observado progresión de la infección cuando los niveles plasmáticos son $>5\mu\text{g/ml}$ (VN $<3\mu\text{g/ml}$). Los resultados con drogadictos son variables.

Los niveles séricos también aumentan en la insuficiencia renal, otras infecciones virales, enfermedades inmunológicas y procesos linfoproliferativos.

•Neopterina

Es un metabolito del trifosfato de guanosina. Es producida por los monocitos y macrófagos estimulados con interferón y producido por los linfocitos T activados. En los homosexuales infectados por el VIH se han observado progresión de la infección con niveles plasmáticos $> 20\text{nmol/ml}$ (VN $<10\text{nmol/l}$). También puede determinarse en orina, existiendo una buena correlación con los niveles séricos. Los resultados en drogadictos son variables.

•Receptores de interleucina-2

Los receptores de interleucina-2 circulantes reflejan la activación de los linfocitos T y/o monocitos, y posiblemente de los linfocitos B. Guarda correlación con la β-2 microglobulina y la neopterina. (VN en seronegativos, 53 ± 19 U/ml, y en seropositivos asintomáticos, 102 ± 59 U/ml).

•Linfocitos T8

Su aumento refleja la activación del sistema inmunológico (VN, $500 \pm 150/\text{mm}^3$, $24 \pm 5\%$).

•Ig A

Su incremento refleja la activación que sufren los linfocitos B (VN, 60-290 mg/dl).

•Otros marcadores

El incremento del título de anticuerpos frente a CMV, el aumento de interferón γ y del factor de crecimiento tumoral.

Estos marcadores reflejan de forma directa e indirecta la acción que ejerce el VIH sobre el sistema inmunológico del paciente, y se han utilizado de forma independiente o en combinaciones.

Los linfocitos T4 constituyen la principal célula diana de la infección por el VIH, causando este virus una destrucción progresiva, severa e irreversible de estas células,

que origina la aparición de la mayoría de infecciones oportunistas cuando su cifra es inferior a 200 linfocitos/mm³. Por tanto el número y porcentaje de linfocitos T4 y el cociente de linfocitos T4/T8 son los marcadores biológicos más utilizados, no sólo porque son los que mejor indican la progresión de esta infección, sino porque indican el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (<500 linfocitos T4/mm³) y la profilaxis primaria de determinadas infecciones oportunistas (por lo general <200/mm³).

Estudios seriados de las subpoblaciones linfocitarias en hemofílicos seguidos 11 años indican que en los pacientes no tratados se produce un descenso constante del número de linfocitos T4, aunque con fluctuaciones, con una pérdida media de censos más pronunciados (superiores a 100 linfocitos T4/mm³) y en los que tienen una cifra absoluta inferior a 200 células/mm³.

Otro grupo de marcadores reflejan la activación del sistema inmunológico que produce la infección por el VIH. Está constituido por los linfocitos T8 y la β -2 microglobulina, la neopterina, el interferón γ , los receptores de interleucina 2 y los niveles de IgA. La desaparición de los anticuerpos dirigidos frente a las proteínas del core también es un marcador de progresión.

Finalmente, un tercer grupo de marcadores indica la propia actividad viral del VIH (antigenemia p24 circulante, cultivo viral, PCR). La antigenemia p24 se detecta en la primoinfección y en las fases avanzadas de la infección (<200 linfocitos T4/mm³), siendo la incidencia de SIDA en estos pacientes 4-20 veces mayor. La incidencia de antigenemia es muy baja (7%) en pacientes con más de 600 linfocitos T4/mm³ y muy alta (75%) en los que tienen menos de 200/mm³. Su aparición en un paciente asintomático origina un descenso más rápido del número de linfocitos T4 y mayor progresión a SIDA, probablemente porque refleja una mayor destrucción celular. En los pacientes sin antigenemia se ha calculado un descenso anual de linfocitos T4 del 12% que llega a ser de un 30% en los que la tienen. Asimismo, la incidencia acumulativa de SIDA a los 4 años en pacientes sin antigenemia con una cifra de linfocitos de T4 superior a 400, de 200 a 399 e inferior a 200/mm³ fue del 21, 63 y 86%, respectivamente, mientras que en los pacientes con antigenemia p24 circulante fue del 58, 81 y 100%, respectivamente.

Recientemente, se ha comprobado que al tratar el suero de estos pacientes con ácido clorhídrico y neutralizándolo con hidróxido sódico se detecta el antígeno p24 con más frecuencia (12% con el método convencional) y 51% con el nuevo método, ya que se libera el antígeno unido a los inmunocomplejos circulantes.

Deben efectuarse estudios prospectivos para evaluar el valor, como marcador de progresión y terapéutico, de esta nueva técnica. El cultivo viral utilizando plasma o células mononucleares de sangre periférica se correlaciona con la severidad de la infección. El cultivo es positivo en el 0, 18 y 90% de los pacientes con más de 400, 200-299 y menos de 200 linfocitos T4/mm³, respectivamente, siendo la dosis infectiva en los pacientes asintomáticos 100 veces inferior a la de los pacientes con SIDA. Sólo se detecta antigenemia p24 en el 45% de los pacientes con viremia. La PCR también puede ser de utilidad en un futuro inmediato al detectar el DNA del VIH en los linfocitos T4.

La mayoría de estos estudios se han realizado en el colectivo homosexual, por lo que la extrapolación de los resultados a otros grupos de riesgo debe efectuarse con cautela.

En este colectivo, Moss et al.³⁵ han identificado mediante análisis multivariados 5 marcadores biológicos que de forma independiente indican la progresión de la infección por VIH a SIDA: menos de 200 linfocitos T4/mm³, menos del 25% de linfocitos T4, niveles de β -2 microglobulina de más de 3 μ g/ml, presencia de antígeno VIH (p24) y hematocrito menor del 40%. Además, al combinar tres de estas variables (β -2 microglobulina, antígeno VIH y número de linfocitos T4) se puede saber si un paciente tiene un riesgo alto o bajo de progresión a SIDA a los 3 años. Recientemente, Fahey et al.³⁶ han publicado un estudio en el que efectúan un análisis uni y multivariado de 8 marcadores biológicos, y concluyen que los mejores marcadores de progresión son los linfocitos T4 (expresados en número, porcentaje o cociente T4/T8) en combinación con los niveles séricos de neopterina o de β -2 microglobulina. Existen menos estudios en pacientes hemofílicos, pero los resultados son similares. El descenso del número de linfocitos T4 y la aparición de antigenemia p24 son altamente predictivos de desarrollo de SIDA (incidencia a los 2 años del 67%, IC:31-100). Finalmente, hay pocas publicaciones sobre drogadictos. El número de linfocitos T4 es el mejor marcador de progresión de la infección, siendo variables los resultados con β -2 microglobulina y neopterina.

Todos estos datos confirman la necesidad de utilizar de forma rutinaria, en el manejo clínico de los pacientes infectados por el VIH, la determinación de las subpoblaciones linfocitarias conjuntamente con la β -2 microglobulina, la neopterina y/o la determinación del antígeno p24 en los pacientes con menos de 600 linfocitos T4/mm³ (con cifras superiores no se detecta), con el fin de conocer el estadio clínico en el que se encuentra la infección por el VIH y de iniciar el tratamiento antirretroviral y la profilaxis de determinadas infecciones oportunistas.

I.X.1.2. MARCADORES CLINICOS DE PROGRESION A SIDA

Los pacientes con una primoinfección por VIH sintomática progresan más rápidamente a SIDA. Si el paciente está asintomático, los marcadores clínicos de progresión de la infección por el VIH a SIDA son el muguet oral, la leucoplasia vellosa y los síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, astenia crónica, diarrea crónica y pérdida de más del 10% de peso)^{26, 35, 37}. La linfadenopatía persistente, que en un principio se consideró un predictor clínico, en la actualidad no se considera. Sin embargo, la desaparición de las adenopatías por foliculosis se asocia a una progresión de la infección. El herpes zoster es un marcador precoz, diagnosticado 2-7 años (media: 5) antes del SIDA, pero con escaso poder predictivo; la tasa de progresión a SIDA a los 2 años es baja (25%). El muguet y la leucoplasia vellosa aparecen más tarde que el herpes zoster, y la tasa de progresión a SIDA a los 2 años es del 40%³⁵. Los síntomas constitucionales son las manifestaciones más tardías, e indican una inminente

progresión a SIDA. De hecho, todos los pacientes que las presentan lo desarrollan en menos de 2 años.

En consecuencia, se debe preguntar a todo paciente infectado por el VIH de forma sistemática sobre la sintomatología, y se buscará de forma intencionada en la exploración física el muguet y la leucoplasia vellosa, dos entidades características de la infección por VIH, ya que indican que la infección se encuentra en fase intermedia o avanzada y que estos pacientes son candidatos al tratamiento antirretroviral.

I.X.2. RELACION ENTRE LOS MARCADORES CLINICOS Y BIOLÓGICOS DE PROGRESION Y EL NUMERO DE LINFOCITOS CD4

Con mucha frecuencia se visitan pacientes infectados por el VIH y no se dispone del recuento de sus subpoblaciones linfocitarias (T4/T8). Por ello pueden ser útiles aquellos estudios que indiquen qué variables clínicas o biológicas sencillas se asocian con un número bajo de linfocitos T4, ya que permitirán identificar a los pacientes que pueden precisar tratamiento antirretroviral (<500 linfocitos T4/mm³) y profilaxis primaria frente a *P. carinii*.

Los resultados de un estudio realizado en San Francisco en 207 varones homosexuales infectados por el VIH que relacionó marcadores clínicos y biológicos con la cifra de linfocitos T4 se vió que los pacientes con candidiasis oral, leucoplasia vellosa, dermatitis seborreica, niveles elevados de β -2 microglobulina sérica (>4 mg/l) y antigenemia p24 tuvieron unas cifras significativamente menores de linfocitos T4. La probabilidad de que estos parámetros identificaran a pacientes con menos de 200 linfocitos T4/mm³ fue baja (25-63%), pero estas mismas variables fueron útiles para identificar a la mayoría de pacientes con menos de 500 linfocitos T4/mm³ (76-88%). Por otra parte, la ausencia de estos parámetros sólo identificó un 45-50% de pacientes con más de 500 linfocitos T4/mm³, pero excluyó a la mayoría de los pacientes ($>90\%$) con menos de 200 linfocitos T4/mm³. En este estudio no se pudo valorar el papel de la antigenemia p24, ya que el número de pacientes con una determinación positiva fue bajo. De todas formas, ante lo comentado debe tenerse en cuenta que la presencia de antígeno p24 en el suero se asocia por lo general a un número de linfocitos T4 bajo (<200 T4/mm³).

En otro estudio ³⁸ se relacionó la cifra absoluta de linfocitos totales con el número de linfocitos T4. Las conclusiones fueron que todos los pacientes con menos de 1500 linfocitos totales tenían menos de 500 linfocitos T4/mm³, y que los pacientes asintomáticos o tratados con zidovudina durante menos de 6 meses y que tenían más de 1500 linfocitos T4 presentaban en más del 90% de casos más de 200 linfocitos T4/mm³.

I.XI. BASES DE LA PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

La infección por el VIH origina una inmunodepresión celular al causar una depleción crónica y progresiva del número de linfocitos T4, apareciendo la mayoría de infecciones oportunistas cuando la inmunosupresión es severa. Su cronología dependerá del balance entre la virulencia del microorganismo y el grado de inmunosupresión del paciente. Así, la tuberculosis y la candidiasis suelen observarse³⁹,⁴⁰ por encima de los 200 linfocitos T4/mm³, mientras que la neumonía por *P.carinii* y la Toxoplasmosis cerebral se observan por debajo de 200 linfocitos T4/mm³ y las infecciones por *C.neoformans*, *M. avium-intracellulare* y Citomegalovirus aparecen por debajo de 100 linfocitos T4/mm³. Esto explica que la Tuberculosis y la Candidiasis aparezcan antes y las infecciones por *Criptotocos*, *M.avium-intracellulare* y Citomegalovirus se observen en fases más avanzadas de la infección. El origen de estas infecciones es el siguiente:

1. Reactivación de una infección latente adquirida años antes. Es la causa más frecuente. En la mayoría de los casos, la primoinfección fue asintomática. Las infecciones por *M.tuberculosis*, *T.gondii*, *P.carinii*, virus del grupo herpes (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple, herpes zoster) y otros (virus JC) son los procesos más frecuentes.

2. Infección exógena. Estos pacientes pueden adquirir infecciones *de novo* por los mismos mecanismos que el huésped inmunocompetente. Se adquieren, por ejemplo, por vía digestiva las infecciones por *I.belli* y *Cryptosporidium*, y por vía respiratoria la criptococosis.

3. Proliferación de microorganismos saprofitos de piel y mucosas. Las candidiasis oral, esofágica y vaginal son los ejemplos más característicos de este mecanismo.

En consecuencia, como la mayoría de infecciones son una reactivación de una infección latente adquirida años antes, podemos conocer qué infecciones ha tenido el paciente realizando el PPD y solicitando las serologías para dichos microorganismos. Se han demostrado útiles la profilaxis con isoniácida de los pacientes PPD (5UT) positivos, y la profilaxis primaria frente a *P.carinii* en los pacientes con menos de 200 linfocitos T4/mm³ (o menos de un 20%).

En Estados Unidos también se realiza profilaxis primaria frente a *H.capsulatum* en aquellos pacientes con una intradermoreacción con histoplasmina positiva y menos de 200 linfocitos T4/mm³

Se están realizando estudios para valorar la eficacia de la profilaxis primaria frente a *T.gondii* y otras infecciones oportunistas que se observan en fases más avanzadas (criptococosis, citomegalovirus, *M.avium-intracellulare*).

Si un paciente desarrolla una infección oportunista, la respuesta al tratamiento en fase aguda suele ser buena. Sin embargo, debido a que en estos pacientes persiste la inmunodepresión celular y a las características de este tipo de microorganismos (gérmenes intracelulares, ausencia de fármacos activos frente a las formas quísticas de

protozoos y sobre el provirus integrado en el DNA celular), la tasa de recidivas es muy alta, lo que obliga a efectuar un tratamiento de mantenimiento de por vida.

I.XII. PERIODO DE INCUBACION

El tiempo que transcurre desde la infección latente a la manifestación del severo daño inmunológico atraviesa un variado espectro de posibilidades, desde un año o incluso menos en algunas personas, hasta 14 años en otras. Este período conocido como "período de incubación" ha sido el objetivo de muchos estudios de la historia natural de la infección VIH en los 13 años desde que la epidemia de SIDA fue reconocida. Muchas características de la progresión de la infección hasta el estadio final son mucho mejor atendidas que las características en fases tempranas, debido a los estudios prospectivos de personas seropositivas, a estudios retrospectivos de identificación de datos de infección mientras fue posible, tales como pacientes transfundidos *de sangre total o compuestos derivados sanguíneos*, y a las observaciones realizadas en personas VIH-negativas que realizaron seroconversión en el estudio.

Estimaciones medias del período de incubación, para hombres homosexuales han conducido a un rango aproximativo de consenso.

Las valoraciones anuales de progresión a SIDA han sido referidas de un número de estudios prospectivos en varios grupos de transmisión y el grado de pérdida de linfocitos CD4 ha sido también estudiada en diferentes grupos de transmisión.

Una amplia variedad de cofactores potenciales que pudieran influir el grado de progresión de la enfermedad se han estudiado aunque con resultados variados, pero no decisivos.

La evidencia afirma que la respuesta inicial inmune en el período más cercano después de la infección puede jugar un papel crítico en determinar el subsiguiente curso de la enfermedad VIH.

Finalmente, varias pruebas de laboratorio se han descrito para predecir el desarrollo de la enfermedad en personas asintomáticas.

I.XIII. PROPORCION DE PERSONAS VIH-SEROPOSITIVAS, PROGRESION A SIDA

Los estudios de historia natural muestran que, cerca de todas las personas VIH-positivas tienen unos valores de linfocitos CD4 por debajo de los normales de las

personas seronegativas y muestran una progresiva pérdida de estas células a lo largo del tiempo de infección.

Los niveles de linfocitos CD4 decrecen inmediatamente después de la seroconversión, los valores van descendiendo, lenta pero mantenidamente hasta que aparece la enfermedad, cuando algo aparece, lo acelera de nuevo, aunque la evidencia para la aceleración en un estado tardío de enfermedad es mixta.

Hay una gran variedad de comportamiento individual dentro del patrón general.

Hay personas que son excepciones a esta regla general: algunos caracterizados como no progresores indefinidamente o que tal vez estén en el extremo de la distribución de la progresión de la enfermedad y desarrollarán finalmente SIDA.

El pronóstico en el tiempo para las personas seropositivas que no han mostrado pérdida progresiva de linfocitos CD4 será sólo definitivamente conocida con seguimiento a largo plazo, pero algunas observaciones sugieren que es más común que haya pérdida de linfocitos CD4 y progresen a SIDA.

En un principio, durante el seguimiento en el estudio de "SAN FRANCISCO MEN'S HEALTH STUDY", muchos de los hombres con mínima o ninguna pérdida de linfocitos CD4 mostraron empeoramiento de otros valores predictivos a SIDA, tales como los niveles de anticuerpos anti p24, β -2 microglobulina o neopterinina. En segundo lugar, no hay claramente pruebas documentadas de personas que parezcan haber aclarado la infección VIH +.

Los casos referentes a seroconversión de VIH-positivos a negativos aparecen como artefactos de laboratorio en un examen más cerrado, generalmente dan positivos en la primera prueba diagnóstica de ELISA y en la confirmación del Western-blot se negativiza ⁴¹.

En tercer lugar, incluso las personas VIH-seropositivas con niveles cercanos a los normales de linfocitos CD4 muestran anomalías linfocíticas funcionales que sugieren un deterioro a largo plazo en la función inmune.

La experiencia del estudio del Hospital General de San Francisco, en el que solo 1/288 hombres seropositivos (0.3 %) con niveles bases de CD4 sobre 700/mm³ a lo largo del seguimiento, indica que con el suficiente seguimiento a todas las personas VIH-positivas mostrarían un descenso de CD4.

Si estas personas pueden o no en el tiempo sucumbir a la enfermedad VIH, la capacidad de su respuesta inmune para luchar con el virus es de gran interés científico.

Estudios de personas con respuestas fuertes inmunes al VIH pueden sugerir estrategias de hacer una vacuna efectiva y conducir a una investigación más profunda dentro de la patogenia VIH.

Un número de grupos de investigación están examinando diferentes aspectos de la respuesta inmune y la variabilidad de VIH en estas personas, como que no ha sido determinado si la falta de progresión de la enfermedad está conducida o guiada más por la variación en la respuesta inmune del huésped o por la variación en el virus.

I.XIV. MECANISMOS DE TRANSMISION DEL VIH

•I.XIV.1. EPIDEMIOLOGIA Y TRANSMISION VIH ENTRE LOS ADICTOS A DROGAS INTRAVENOSAS

La infección VIH relacionada con los adictos a drogas vía parenteral suponen una fracción importante y un crecimiento del total de casos de EE.UU. El VIH se ha propagado rápidamente a través del uso de drogas parenterales también en partes de Europa y de Asia. Los factores de riesgo para la infección entre los ADVP (adictos a drogas por vía parenteral), incluyen características demográficas y las prácticas que aumentan la exposición parenteral a infectar la sangre y la transmisión sexual.

I.XIV.1.1. RECUERDO HISTORICO

En 1981, en el inicio de la epidemia, se convirtió aparentemente en la expansión entre los ADVP en el area metropolitana de Nueva York. Las infecciones oportunistas idénticas a las de los varones homosexuales con el síndrome recientemente conocido denominado SIDA estaban siendo diagnosticadas en adictos a drogas parenterales sin historia de homosexualidad. En un breve corto espacio de tiempo comenzaron a aparecer las mismas infecciones oportunistas en las parejas femeninas de los ADVP.

Esta evidencia sugirió que el Sd. de inmunodeficiencia estaba siendo causado por un agente similar o idéntico a aquel de los varones homosexuales con SIDA y que se transmitía a través de la vía parenteral y en este caso sexualmente.

Los investigadores identificaron el VIH como agente responsable del SIDA como un estado avanzado de enfermedad y rápidamente determinaron que el VIH podría ser aislado de sangre contaminada, de jeringuillas, material de inoculación, y de este modo ampliaba las posibilidades de contagio para los ADVP ⁴².

El uso de drogas parenterales se relata como un factor de riesgo sustancial y con rapidez de propagación de americanos diagnosticados de infección por VIH y es responsable de alto grado en la transmisión HTX (heterosexual) y perinatal.

En los EE.UU el grupo de ADVP relacionado con la enfermedad VIH ha caído en descenso.

El tiempo medio desde la infección VIH hasta la enfermedad manifiesta se estima que es aproximadamente 10 años ⁴³.

Cambios en la demografía de SIDA, tiende a aumentar los casos por transmisión por drogas parenterales.

En los EE.UU y en los países de PATRON I (países industrializados donde los casos corrientes son primariamente entre varones HMX (homosexuales) y ADVP), la transmisión del VIH entre y desde los representantes de ADVP representa una mayor peligrosidad en la transmisión que la que puede ser el grupo HMX y los receptores de hemoderivados.

I.XIV.1.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El aislamiento del VIH y el desarrollo de los test serológicos para la infección han permitido que los estudios de seroprevalencia se puedan realizar en poblaciones de riesgo de ADVP asintomáticos.

Estos pacientes son objeto de los cambios serios metodológicos inherentes a todos los estudios descriptivos de ADVP, la mayoría notables en establecer con dificultad la prevalencia del uso de droga parenteral en una comunidad dada como denominador para los cálculos de incidencia y de prevalencia. Sin embargo, la epidemiología y los determinantes de la transmisión VIH entre los ADVP están bien caracterizados en los EE.UU y en el extranjero. Una vez introducido en una comunidad de ADVP, el VIH se ha extendido con alarmante rapidez en algunas regiones, infectando a la mayoría de las personas a nivel local, en un período de pocos meses a pocos años. Este patrón sugiere que la transmisión VIH vía parenteral puede ser altamente eficiente comparada de modo particular a la transmisión sexual en el mundo desarrollado ⁴⁴.

Los datos de la incidencia de VIH están más dispersos pero sugieren que la nueva infección con VIH, mientras no se valoren los datos cuando pase una década, ya es frecuente entre los ADVP americanos.

En San Francisco, el cociente anual estimado (índice) de seroconversión está en un 3,5% para HMX y BSX (bisexuales) hombres ADVP y 2,0% para mujeres y hombres HTX y ADVP ⁴⁵.

La seroconversión global en índice entre los ADVP de San Francisco descendió desde el 7% por año hasta posteriormente 1985 a 2,4% hacia la mitad de 1987, pero desde entonces ha permanecido prácticamente constante ³⁵.

Hay artículos que describen patrones similares de la velocidad rápida y localizada de VIH entre los ADVP en Europa. En Edimburgo, Escocia, la seroprevalencia se elevó rápidamente al 51% en el inicio de los 80, con la mayoría de las seroconversiones que ocurrían con un período de 2 años. En Italia, Milán, la seroprevalencia se incrementó desde 5% a casi el 50% de ADVP en menos de tres años y ha alcanzado el 62% en el inicio de 1987 ⁴⁶, la incidencia de infección VIH nueva es estimada actualmente de ser 4% por año ⁴⁷. Índices comparables de seroprevalencia VIH y de incidencia fueron observados en otros centros urbanos del Norte de Italia y España al final de los años 80 ⁴⁶.

La velocidad de propagación del VIH entre los ADVP ha sido incluso más temprana en Asia, donde la seroincidencia puede ser una orden de una magnitud más alta. En Bangkok, Tailandia, la seroprevalencia entre los ADVP fue estimada como un 1% al final de 1987, pero se ha elevado al 15% en Marzo de 1988 y al 43% en Diciembre del mismo año, con una seroconversión por término medio de 4% al mes ⁴⁸.

Los datos que se presentaron en la VIII Conferencia Internacional sobre SIDA (Amsterdam, 1992) sugieren epidemias igualmente dramáticas de VIH en ADVP en otros países del Sur y Sudeste de Asia. Los autores estiman que el aumento en la seroprevalencia VIH en Yangon, Myanmar del 2% de ADVP en el inicio de 1990 al 68% a finales del 90 y ahora es sobre 77%. En Manipur provincia de la India, el VIH no se observó entre ADVP hasta Octubre de 1989, y 8 meses más tarde 55% fueron seropositivos ⁴⁹.

I.XIV.1.3. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION VIH EN ADVP

La transmisión de VIH entre ADVP ocurre primariamente a través del instrumental contaminado parenteral con sangre infectada-VIH, seguida por la reutilización de un ADVP-no infectado.

Los comportamientos que aumentan la posibilidad, frecuencia y magnitud de la exposición a sangre infectada aumentan el riesgo de infección. Entre los ADVP, un número de características demográficas y de comportamiento están asociadas con un riesgo mayor de adquirir VIH.

La residencia en un area de alta prevalencia es un poderoso factor de riesgo a nivel doméstico (nacional) y de tipo universal.

Dentro de los EE.UU otro factor predictor independiente de la seroprevalencia VIH incluye la minoría racial o étnica, ingresos bajos, sexo varón y diagnóstico de personalidad antisocial como patología ^{50, 51}.

Africo-americanos y ADVP hispanos tienen seroprevalencias más altas que hacen los blancos, no hispanos ADVP en Nueva York, Conneticut y San Francisco ^{46, 52, 53}. Diferencias en el sexo, en el VIH varían geográficamente desde Nueva York donde las seroprevalencias es del 13% mayor entre varones que entre mujeres ADVP, a San Francisco, donde la seroprevalencia entre mujeres y varones ADVP es idéntica ^{52, 54}.

No hay diferencias biológicas en la susceptibilidad a adquirir VIH que se hayan demostrado para sugerir la diferencia de niveles de infección entre los grupos de sexo, étnicos, demográficos y raciales. A pesar de esto, estas características son fidedignas para correlacionar patrones de comportamiento y sociales que aumentan el riesgo de contacto con VIH, tales como el aumento de grandes números de personas que tienen dificultades económicas entre los ADVP y dificultad para conseguir material de uso propio estéril.

Finalmente, la patología antisocial, que puede tener de prevalencia un 40% de ADVP comparado con el 3% de la población general, está asociado con inyecciones cada vez más frecuentes, con mayor frecuencia de compartir jeringuillas, de promiscuidad sexual y mayor uso de cocaína y de alcohol, comportamientos que forman parte más frecuentemente de una constelación general de toma de riesgo en el comportamiento y aumenta la inseguridad personal ⁵¹.

Un número de comportamientos relacionados con el uso de droga están asociados con el riesgo incrementado de adquirir VIH en los EE.UU y Europa. Estos incluyen, la frecuencia de dosis de droga parenteral y lo más importante de todo, el material parenteral. Las variaciones en la manera de compartir jeringuillas es también un factor de riesgo. La frecuencia de las dosis es también por sí mismo un factor de riesgo.

El compartir jeringuillas también es un factor de riesgo adicional. La transmisión sexual a partir de los ADVP o entre ellos mismos constituye una forma muy importante de adquirir el VIH, para las mujeres ADVP en EE.UU, el tener una pareja sexual que también es ADVP es un factor de riesgo independiente que ser infectado por VIH⁵².

En Milán, donde esta información era disponible, las mujeres ADVP con una pareja sexual VIH-seropositivo son más frecuentemente infectadas por VIH que por el riesgo que conllevan en sí mismas.

En contraste, para los ADVP varones, el tener una pareja femenina que también es ADVP no ha sido demostrado como factor de riesgo⁵².

Esto puede demostrarse por la ineficiencia relativa postulada de la transmisión femenina a masculina como una comparación entre la transmisión necesariamente dirigida en los países de patrón I⁵⁵.

Los varones HMX y BSX ADVP están con alto riesgo particular para la infección VIH, no solamente por la vía sexual sino también por la alta prevalencia de VIH en sus grupos de compañeros en los que comparten todo.

•I.XIV.2. TRANSMISION SEXUAL DEL VIH

La transmisión sexual del VIH es la responsable primaria para la expansión en el mundo del SIDA epidémico.

La transmisión sexual ha sido predominantemente homosexual (HMX) en Norteamérica, Europa y Australia, conocidos con el nombre de países PATRON I; y con predominio heterosexual (HTX) en Africa, Sudeste Asiático, partes de Sudamérica y el Caribe conocidos como países PATRON II. Aunque el uso de drogas vía parenteral también juega un papel importante en la transmisión y propagación de la enfermedad VIH y en particular se ha aumentado la transmisión HTX en países desarrollados, el problema de la detención del SIDA epidémico es sobre todo un problema de controlar la transmisión sexual de esta infección. Dificultades históricas en el control de las enfermedades de transmisión sexual (ETS), tales como la sífilis y los papeles controvertidos a nivel social y político implicados, sugieren lo difícil que es controlar la propagación del VIH.

La transmisión sexual del agente causante del SIDA fue lo primero que se sugirió por la aparición en varones HMX en EE.UU. La rápida propagación de SIDA entre estos varones en Nueva York, San Francisco y Los Angeles implicó la transmisión sexual en esta población. En Africa, además implicó la transmisión sexual en esta población. Aquí, el reconocimiento de números equivalentes de hombres y mujeres de casos de SIDA apuntaron a la transmisión heterosexual, aunque el significado de la transmisión heterosexual permaneció controvertida en el tiempo.

Varios de los principales papeles relacionados con la transmisión sexual permanecen escasamente entendidos: 1). El potencial de transmisión para algunas prácticas sexuales necesita aclararse, es decir, si las prácticas sexuales plantean un riesgo significativo de transmisión, 2). La eficacia relativa de transmisión de varones a mujeres frente mujeres a hombres es todavía incierto, 3). La variación en la infección de individuos seropositivos, tales como la susceptibilidad en sus parejas no infectadas, no se ha explicado y el papel de cofactores que pueden aumentar la susceptibilidad a la infección debe conocerse.

I.XIV.2.1. AISLAMIENTO DE VIH

Ha sido aislado de la sangre, líquido seminal, líquido pre-eyaculado, secreciones vaginales, urinarias, líquido cerebroespinal, saliva, lágrimas y leche materna de individuos infectados.

Las secreciones de VIH-DNA han sido detectadas en los flúidos pre-eyaculación.

Es controvertido si el VIH infecta los espermatozoides. En cambio, la demostración reciente por **Semprini et al.** ⁵⁶ que la supresión de células infectadas del semen permitía la inseminación artificial sin la seroconversión en 29 mujeres permitiría argumentar contra los espermatozoides infectados. Excepto para el flúido cerebroespinal (CSF) el VIH en otros flúidos que la sangre se encuentra primariamente en linfocitos, aunque virus extracelular se ha encontrado ocasionalmente ⁵⁷.

La transmisión podría ocurrir teóricamente por comportamiento sexual incluyendo el contacto con alguno de estos flúidos pero la concentración del VIH encontrado en la saliva y en las lágrimas es extremadamente bajo. Más o menos, ningún caso de infección VIH ha sido atribuído a la saliva o a las lágrimas.

El virus se encuentra en concentraciones más aumentadas en el semen que en las concentraciones vaginales que apoya la hipótesis que la transmisión ocurre más precoz y fácilmente de hombres a mujeres que a la inversa ⁵⁸.

La presencia de virus en el flúido seminal y en las secreciones vaginales sugieren que las prácticas más comunes sexuales pueden ser capaces de transmitir el VIH de ambas formas en HMX y HTX.

El comportamiento sexual que implica exposición al sangrado es común que incrementa el riesgo de transmisión. La evidencia de que el VIH directamente infecta las células epiteliales intestinales proporciona otro mecanismo posible de transmisión a través de la vía anal en el acto sexual, sobreañadido por el sangrado a través de rupturas de la mucosa rectal ⁵⁹.

I.XIV.2.2. INFECTIVIDAD

La infección por el VIH es para toda la vida y todas las personas que sean positivas a VIH tienen que ser tenidas en cuenta como potencialmente infectadas. Los estudios de patrones sexuales para individuos afectados, en cambio, han encontrado una amplia variación en la seropositividad, variando de 10 a 20 por ciento en los consortes de hemofílicos infectados por VIH hasta el 20 a 75% en parejas de individuos ya con SIDA ⁶⁰. Esta variación en la seropositividad sugiere una variación amplia en infectividad del individuo infectado VIH.

Alguna variación es debida probablemente a diferencias entre las prácticas sexuales y el número de contactos sexuales pero el comportamiento aislado no parece explicar el grado de variación. Hay individuos que han sido identificados como VIH-infectados por un contacto sexual desprotegido mientras otros individuos han permanecido seronegativos después de cientos de contactos sexuales desprotegidos. Esta variación pudiera ser que fuera causada por variación a la susceptibilidad de la infección entre las parejas, por cambios de graduación en la infectividad en el individuo VIH infectado a lo largo del tiempo, por diferencias en las cadenas VIH, que podrían variar en un individuo portador a lo largo del tiempo, por distribuciones variadas de cofactores que pudieran acrecentar o limitar las posibilidades de transmisión, o por alguna combinación de todas estas posibilidades.

I.XIV.2.3. ESTADIO DE ENFERMEDAD VIH Y PROBABILIDAD DE TRANSMISION

Dos de estas posibilidades aparecen como de particular importancia:

- 1) cofactores, y
- 2) variación en la cadena viral que parece ser relacionada con el estadio de inmunosupresión.

El porcentaje de células periféricas mononucleares infectadas por VIH es bastante bajo aproximadamente en 1 por 10,00 o como poco 1 en 100,00, el número tan pequeño relativo de células infectadas circulantes puede ayudar a explicar la variación en los grados de infección. Ha sido conocido desde época inicial que la probabilidad de infección VIH y su detección en el cultivo o de detección de antígeno en sangre periférica está correlacionado con el status clínico de la persona analizada; el virus se encuentra más frecuentemente en la sangre periférica de pacientes con SIDA o inmunosupresión avanzada que en personas seropositivas asintomáticas con niveles relativamente más altos de linfocitos CD4 ⁶¹. La cantidad de virus recuperable de las muestras de sangre periférica tiende a incrementarse en el tiempo con individuos con enfermedad VIH progresada ⁶². La cadena y carga viral de VIH recuperable de los nódulos linfáticos también nos ha mostrado incrementos con el paso de la infección.

Evidencia indirecta de que estas observaciones de laboratorio podían relacionarse con la infectividad, pueden verse en la tendencia para los grados de

seropositividad VIH para ser más altos en las parejas de pacientes con SIDA o con enfermedad sintomática VIH que en parejas de personas seropositivas asintomáticas ⁶³.

Varios estudios reflejaron una relación entre el estadio de enfermedad VIH y la probabilidad de transmisión heterosexual (ambas: varón a mujer y mujer a varón), transmisión homosexual y transmisión perinatal. **Osmond et al.** ⁶³ encontraron que después de controlar la duración de la relación sexual y la frecuencia de contacto, las parejas sexuales antiguas o actuales masculinas de hombres HMX con SIDA eran más frecuentemente infectados si el contacto sexual había tenido lugar al mismo tiempo o después del índice de diagnóstico de la pareja. **Goedert et al.** ⁶⁴ reflejaron que la seroconversión en el cónyuge de hemofílicos estaba asociada con un descenso del cociente CD4/CD8 en la pareja masculina.

Un estudio africano de cónyuges masculinos y femeninos de pacientes con SIDA, personas sintomáticas VIH positivas y personas asintomáticas VIH-seropositivas, encontraron una tendencia a aumentar la seropositividad en las parejas de los seropositivos sintomáticos ⁶⁵.

Fischl et al. ⁶⁶ en un estudio de parejas masculinas y femeninas observaron una correlación entre la seroconversión de las parejas y la antigenemia VIH p24 en el paciente inicial. El estudio de cohorte del Grupo de Estudios Europeos sobre la transmisión heterosexual de VIH encontró que en 563 parejas, el avanzado estadio de infección VIH en el paciente inicial era un factor de riesgo para la transmisión a la pareja. En este estudio, aunque el estado avanzado de enfermedad aumentó la posibilidad de la indiferencia del sexo en la transmisión, era esto mucho más importante en la predicción mujer-hombre que en la de hombre-mujer respecto a la transmisión. Así el avanzado estadio de la enfermedad pudiera ser más importante en la propagación de VIH desde la mujer que desde el hombre. No todos los estudios, en cambio, confirmaron la asociación entre la inmunosupresión mayor en la pareja inicial e incrementó la posibilidad de seropositividad en la pareja susceptible al riesgo.

I.XIV.2.4. VARIACION DE LA CADENA VIRAL VIH

La variación en el mismo virus es teóricamente un factor de transmisión, pero la variación sustancial en el desarrollo de los aislamientos VIH-1 no han sido todavía relacionados con la variación de infectividad. Si por ejemplo hay diferencias en la infectividad relativa de Norteamérica frente a las cadenas VIH-1 africanas, ello no ha sido demostrado en humanos. La susceptibilidad genética del huésped a la infección pudiera también afectar a la transmisión pero no se ha demostrado evidencia clara en cuanto a la resistencia genética.

I.XIV.2.5. TRANSMISION HOMOSEXUAL

I.XIV.2.5.1. RIESGO DE TRANSMISION POR COMPORTAMIENTOS SEXUALES ENTRE VARONES HOMOSEXUALES

Estudios de hombres homosexuales han reflejado consistentemente que las relaciones anales receptivas y el número de parejas sexuales masculinas son el más significativo factor de riesgo para la transmisión VIH ^{67, 68}.

La eficacia de la transmisión a la pareja receptiva durante la relación anal puede explicarse por el hecho de que el acceso viral al sangrado crea desgarros en la mucosa rectal y puede ser más común con esta práctica que otros tipos de relación sexual.

No es necesario la existencia de trauma para la transmisión, en cambio ha sido observada en las células intestinales de la mucosa como infección directa ⁵⁹.

El estrato de células endoteliales en el recto es más delgado que en la vagina y aunque la barrera de células para la infección todavía no ha sido determinada, los linfocitos que pudieran actuar como barrera para VIH son multitud en la mucosa rectal ⁶⁹.

I.XIV.2.5.2. TRANSMISION DE MUJER A MUJER

Dos artículos de posible transmisión de mujer a mujer han aparecido en la literatura. En el más convincente de los dos ⁷⁰, la transmisión aparentemente ocurre durante un período de 4 a 6 semanas después de que una mujer comenzó una relación con otra mujer que era ADVP y seropositiva. Las actividades sexuales eran a veces traumáticas, resultando con sangrado vaginal y también ocurrían durante la menstruación.

Las prácticas sexuales incluyeron contacto digital y oral con la vagina y contacto oral con el ano.

El segundo caso ⁷¹, era de una mujer de 24:00 años que mantuvo algún contacto heterosexual o uso de droga vía parenteral, pero que reflejó contacto orogenital con un número de parejas femeninas en los años anteriores a las pruebas positivas de anticuerpos VIH.

I.XIV.2.6. TRANSMISION HETEROSEXUAL ENTRE HOMBRE Y MUJER

I.XIV.2.6.1. RIESGO POR COMPORTAMIENTO SEXUAL ENTRE HOMBRE Y MUJER

La relación vaginal puede transmitir el VIH a la pareja, tanto al hombre como a la mujer, pero un número de estudios ha mostrado que el riesgo es más alto a la pareja femenina.

La relación anal, se demostró que es un factor de riesgo para la pareja femenina en estudios heterosexuales ⁷². Como se observó en estudios de hombres HMX, los comportamientos que incrementan la posibilidad de trauma y así acceder al sangrado son comunes de aumentar la probabilidad de la transmisión.

La relación presumiblemente tendría el mismo riesgo para la pareja femenina como pareja receptiva oral en las parejas de HMX, pero los datos faltan en relaciones heterosexuales. La transmisión por este medio probablemente ocurre; pero es raro, hay un potencial de transmisión por maniobras linguales pero no se han documentado bien

estos casos. El riesgo puede ser presuntamente más bajo que en el sexo oral porque la cantidad de virus presente en las secreciones vaginales es menor que en el semen.

El uso del preservativo se ha mostrado como reductor del potencial de transmisión del VIH entre HTX. Un análisis de varios estudios de transmisión encontraron que la eficacia del preservativo era del 69% sobre todos. Como se discute abajo, está disminuído el fracaso del preservativo colocándolo correctamente, y utilizando sólo el preservativo de látex con un lubricante con base de contenido rico en agua, no grasa.

La reciente aprobación por la FDA de un preservativo para la mujer originará un método de contracepción que también pudiera proteger frente al VIH. Su efectividad contra el VIH permanece por demostrarse, aunque cuando se utiliza correctamente, el poliuretano debería ser una barrera adecuada. Es más difícil para usarlo correctamente que el preservativo masculino, en cambio, y puede proporcionar limitaciones serias. Este proyecto es todavía una importante contribución a los métodos de prevención porque los otros métodos de control de la concepción no protegen a la mujer de la infección VIH, la esponja impregnada con nonoxylona no se puede mantener como detención de la transmisión VIH. Se ha sugerido incluso que el uso de nanoxinol 9 podría incrementar la transmisión VIH a través de la irritación de la mucosa genital. Desafortunadamente, el preservativo femenino es caro, y el costo puede tener mala difusión en los países desarrollados incluso aunque pueda captar su aceptación cultural.

I.XIV.2.6.2. FRECUENCIA DE LA TRANSMISION DE HOMBRE A MUJER

La proporción de parejas femeninas con pruebas positivas en estudios de transmisión varía en valores de hombres infectados del 7% en un estudio de 148 esposas de hemofílicos al 74% en un estudio de 38 africanos pacientes de SIDA. Los bajos grados de infección vistos en algunos estudios de parejas femeninas particularmente en las esposas de varones hemofílicos sugieren que el VIH no es siempre transmitido fácilmente de un varón seropositivo a una mujer, incluso después de frecuentes contactos sexuales sobre un período de años. Muchos de las esposas de hemofílicos tuvieron unas relaciones vaginales regulares con anticonceptivos de barrera durante varios años después de convertirse en conocedoras de la infección VIH en su pareja, pero a pesar de todo, una alta proporción permaneció VIH seronegativo. Por otra parte, algunos individuos aparecían infectados después de una o incluso dos exposiciones. Algunos artículos de casos clínicos también sugieren que los varones infectados pueden infectar parejas femeninas consecutivas sobre un período de años.

I.XIV.2.6.3. FRECUENCIA DE RELACION SEXUAL

Varios estudios fracasaron en un intento de encontrar una asociación entre el riesgo de infección y el número de contactos sexuales con la pareja indicada. Dada la existencia de riesgo constante, la frecuencia de la relación desprotegida debería ser un factor fuerte de riesgo y algunos estudios han encontrado una asociación con el número de contactos y la transmisión ⁷³. La dificultad de identificar la frecuencia de contacto sexual como un riesgo en muchos estudios de transmisión sugieren que aunque el

número de contactos debería aumentar el riesgo, la variabilidad de infectividad puede ser más significativo como determinante del riesgo de transmisión.

I.XIV.2.6.4. VARIACION EN LA SEROPREVALENCIA EN PAREJAS FEMENINAS POR EL GRUPO DE RIESGO

La seroprevalencia en parejas femeninas tiende a diferir por el grupo de riesgo sobre el estudio. Las parejas de hemofílicos, receptores de transfusiones muestran grados de infección relativamente bajos, mientras que la alta seroprevalencia ha sido desarrollada en parejas de ADVP. Una variedad de factores puede influir en los grados de transmisión con diferentes grupos de riesgo. Algunos de esta seroprevalencia más alta en parejas femeninas de ADVP pueden ser debidos a que la mujer no declare el uso de drogas vía parenteral. A causa de que la carga viral está relacionada con el grado de inmunosupresión VIH la cual a su vez está relacionada con la cantidad de tiempo transcurrido durante la infección, de esta forma el paso en el tiempo desde que la pareja infectada lo ha sido, puede incrementar la probabilidad de la transmisión independientemente del número de actos de relaciones sexuales. Así, estudios de parejas pueden diferir porque las parejas infectadas en un principio lo han sido durante diferentes períodos de tiempo por término medio, la frecuencia de las prácticas de alto riesgo sexual, pueden también variar por grupo de riesgo además de las complicaciones de las comparaciones de seroprevalencia. Las parejas de receptores de transfusiones pueden tener grados más bajos porque los receptores de transfusión, son por término medio más mayores de edad y más enfermos que los miembros de otros grupos de riesgo, y por lo tanto menos activos sexualmente.

Los grados de seroprevalencia pueden diferir también por razones de metodología. Por ejemplo algunas parejas llamaron la atención de investigadores porque eran sintomáticos y así tenían una probabilidad más alta de dar positivas en las pruebas que los sujetos asintomáticos. De este modo, las parejas que con un miembro infectado pueden ser tenidas más en cuenta para los investigadores de los departamentos de salud interfería artificialmente los valores de transmisión.

Las diferencias metodológicas también influyen en el análisis de los factores de riesgo. Muchos artículos publicados están basados en estudios seccionales cruzados que examinan ambas parejas: hombre y mujer en un aspecto, en un tiempo dado. En un estudio seccional cruzado no es posible saber con certeza qué pareja se infectó primero. En el caso de hemofílicos y sus mujeres, es índice de infección presumiblemente en el varón expuesto a VIH a través del factor VII o IX infectado.

En el caso de una pareja seropositiva, uno de los cuales es receptor de transfusión, el receptor puede ser presumiblemente infectado primero, pero en un estudio seccional cruzado de parejas seropositivas de otros grupos de riesgo, la presencia de enfermedad o síntomas de enfermedad en una pareja y la ausencia en la otra pareja, no es evidencia de que la pareja sintomática fuera infectada primero. Hay mucha variación individual en el tiempo desde la infección a la enfermedad.

I.XIV.2.6.5. TRANSMISION MUJER A HOMBRE

En la transmisión sexual desde la mujer al hombre, como la transmisión de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), aparecen menos eficientes que la transmisión desde el hombre. La transmisión mujer a hombre parece biológicamente factible por un número de razones: otras ETS son bidireccionales, el VIH puede ser aislado de secreciones vaginales y en un modelo animal, un mono macho fue infectado por SIV con una esponja uretral. Los ejemplos más claros de transmisión de mujer a hombre viene de casos clínicos en los que la mujer adquiere la infección de la transfusión o de un órgano transplantado y su pareja masculina que declara no tener otro factor de riesgo para VIH, secundariamente hace seroconversión, y se observó una cadena secuencial de hombre a mujer de transmisión. La seroprevalencia es por término medio más baja que la que se encuentra en estudios de transmisión hombre a mujer. En los EE.UU los datos sobre la transmisión mujer a hombre se han limitado porque la mayoría de los casos referidos han ocurrido en poblaciones casi o parcialmente de varones: hombres HMX, hemofílicos y ADVP, como resultado, los estudios de parejas homosexuales generalmente comenzaron con un varón infectado como paciente inicial.

Estudios de casos centroafricanos de SIDA en varones reflejaron una alta prevalencia de anticuerpos en prostitutas y contactos con prostitutas como un factor para la infección. Estudios de varones de SIDA sin riesgo conocido en USA y Haiti al igual como se dijo en Africa se ha relatado que el número de parejas heterosexuales es un factor de riesgo para la infección ⁷⁴.

I.XIV.2.6.6. COFACTORES

Como asentimiento precoz, las variaciones en la transmisión son conducidas en parte por variaciones en la infectividad y en la susceptibilidad. En cambio, el factor principal que ocurre para las variaciones en la transmisión es la distribución de factores de riesgo conocidos para aumentar o disminuir la probabilidad de la transmisión.

Enfermedades de transmisión sexual:

Una historia de otras enfermedades de transmisión sexual fue asociada con el riesgo de infección VIH en un número de estudios de países del Oeste y Africa. Una ETS puede aumentar la susceptibilidad a la infección a causa de lesiones genitales que facilitan la entrada viral o por el incremento del número de células diana para el VIH (linfocitos activados o monocitos).

Las úlceras genitales en particular se han identificado como factor de riesgo en Africa. En estudios guiados en clínicas de ETS (enfermedades de transmisión sexual) en Africa, estas úlceras generalmente han sido causadas por la infección de *Haemophilus ducreyi* (chancroide), que es visto con menor frecuencia en países del Oeste. La sífilis y la infección por Herpes simple tipo II que pueden causar úlceras genitales también se han relacionado como posibles cofactores de infección, aunque no todos los estudios están de acuerdo ⁷⁵.

En un estudio africano, tanto la infección por *Clamidia tracomatis* y la presencia de úlceras genitales eran factores de riesgo para la infección VIH y eran independientemente significativos en un análisis multivariable. El *Citomegalovirus* y el *virus de Epstein-Barr* no causan lesiones genitales pero resultan de la activación de células diana, así que estos virus también son cofactores teóricos. Las enfermedades de transmisión sexual pueden jugar así un papel significativo en la transmisión heterosexual en USA, aunque hay una evidencia mezclada para esta hipótesis.

I.XIV.2.6.7. EFECTO DE LA ZIDOVUDINA EN LA TRANSMISION

En un estudio de laboratorio, el uso de la AZT fue asociado con descenso de detección de VIH en semen. En un estudio prospectivo de transmisión de varón a mujer, controlando el estadio de enfermedad, los hombres que tomaban AZT era menos común transmitir el VIH a la pareja femenina que los hombres que no lo estaban recibiendo. Así, la terapia antirretroviral puede reducir la infectividad, pero dado que el efecto del AZT sobre la carga viral y el número de linfocitos CD4 es modesto, el efecto en conjunto sobre la transmisión en los EE.UU no se consideró como para ser significativo.

I.XIV.2.6.8. USO DE ANTICONCEPTIVOS Y OTROS POSIBLES COFACTORES

El uso de anticonceptivos en mujeres y la falta de circuncisión en varones se ha reflejado como cofactores en estudios africanos. Los resultados sobre los efectos de diferentes tipos de anticonceptivos a los preservativos no han sido concluyentes. Los espermicidas han mostrado aumento de la irritación vaginal en algunos estudios y mientras **Plummer et al.** ⁷⁶ mostraron una asociación positiva entre el uso de anticonceptivos orales y la transmisión, la oposición se encontró en un estudio de transmisión hombre a mujer en Italia. Los anticonceptivos orales causan dos efectos como son el adelgazamiento del moco cervical y del vaginal, que pudiera inhibir la transmisión y un aumento de la ectopia cervical, que ha sido asociado con un riesgo aumentado de la transmisión. El uso de un dispositivo intrauterino ha sido relacionado con un alto índice de transmisión de hombre a mujer. Además de los factores discutidos arriba, otros cofactores se han relacionado o han surgido. **Moore et al.** ⁷⁷, reflejaron que la pérdida de peso era un valor significativo para la infección en mujeres de Ruanda, después de controlar otros factores de riesgo como el nivel socioeconómico y la presencia de úlceras genitales **Halsey et al.** ⁷⁸ encontraron una asociación con el fumar que aumenta los valores de infección. Hay una evidencia de que la edad pueda ser un factor de progresión a la enfermedad, pero la edad no ha mostrado influencia en la susceptibilidad a la infección.

En varones HMX el uso de amil o nitratos de butilo, los cuales son drogas de duración corta con relación con la relación sexual, han sido asociadas con VIH y precozmente en la epidemia estas drogas estaban como hipótesis de ser el agente etiológico de SIDA.

Algunos investigadores todavía mantienen la hipótesis que tienen un papel causal en el desarrollo del sarcoma de Kaposi ⁷⁹. Su uso puede ser solamente un marcador de estilo de vida ofreciendo una alta probabilidad de contacto sexual con una persona infectada, pero también tiene el potencial de incrementar la susceptibilidad a infección a través de un efecto biológico como vasodilatación o inmunosupresión. En un reportaje reciente en parejas de homosexuales en Boston, encontraron una fuerte interacción entre el uso de nitritos en relación con el acto sexual anal desprotegido y el riesgo de infección por VIH. Los autores interpretaron este hallazgo sugiriendo que los nitritos utilizados durante la relación anal pueden incrementar las variaciones en la transmisión a través de un efecto biológico, vasodilatación posible y quizás también promoviendo una relación más vigorosa que resultara en desgarros de la mucosa.

I.XIV.2.6.9. TRANSMISION DE VIH EN PROSTITUTAS

En un principio en la epidemia SIDA/VIH, mucha gente temía que las prostitutas se convertirían en un flanco ancho de infección y que lo transmitirían a sus clientes masculinos. Aquel concepto contribuiría a la investigación amplia y a hacer pruebas de todas aquellas trabajadoras en el sexo y en todas partes del mundo y ahora hay una evidencia extensiva en la extensión de la infección y sobre los factores asociados con el riesgo de infección.

El término prostituta es incluido aquí para determinar un diverso grupo de mujeres que cambian o prestan servicios sexuales a cambio de dinero, drogas, o también otras ganancias. Aunque los varones prostituidos pueden ser un alto riesgo de infección, los datos sobre ellos son tan irregulares que no se han hecho estimaciones de riesgo.

La evaluación de las causas y la extensión de la infección VIH entre las prostitutas es un importante objetivo público de salud. Las intervenciones para limitar la velocidad de propagación demandan una apreciación real para el grado de riesgo para las prostitutas, que pueden contraer la infección de sus clientes o de otras parejas sexuales, y para los clientes que se pueden convertir en infectados como resultado de un contacto sexual con una prostituta infectada.

Desafortunadamente, aunque quizás, no es sorprendente, el riesgo exacto de cada uno de estos sucesos es difícil de determinar con seguridad, y probablemente varía con amplitud dependiendo de tales factores como la prevalencia local de la infección HIV, extensión de las prácticas de alto riesgo, especialmente del uso de droga vía parenteral por parte de la prostituta, su cliente o de otras parejas sexuales, extensión del uso del preservativo o de otros métodos de barrera o anticonceptivos espermizidas y la extensión de prácticas sexuales y de qué tipo, que van a estar envueltos estos encuentros profesionales. Para diferentes grupos de prostitutas en los EE.UU y en países Europeos, el grado de infección varía de 0 hasta el más alto de 47,5%.

I.XIV.2.6.9.1. RIESGO DEL USO DE DROGAS

En los EE.UU y en Europa, el riesgo de infección VIH en prostitutas, está significativamente relacionado a comportamiento de riesgo que no es específicamente ocupacional, especialmente el uso ilegal de drogas parenterales. Muchos estudios reflejaron que la infección VIH es altamente correlacionado con el uso de drogas parenterales entre las prostitutas ⁸⁰. Los datos del estudio multicéntrico de los CDC muestran que las variaciones de la infección VIH son 4 veces más altas entre el sexo femenino prostituido que refleja una historia de uso de drogas parenterales (19,9%) que entre aquellos sin esa historia (4,8%). Otros estudios desde Miami ⁸¹ y New York ⁸² no encontraron infección VIH en las prostitutas que no usaban drogas parenterales que trabajan como chicas de llamada.

Más recientemente, el uso de cocaína "crack" formada por las mujeres jóvenes en Nueva York y el cambio de drogas para la relación está asociado con el aumento del número de parejas sexuales que pagan y que no pagan, con incrementados valores de sífilis y de infección VIH ⁸³. Una revisión de 1991, investigó que la utilización de cocaína del "crack" y las enfermedades de transmisión sexual (ETS), incluyendo la infección por VIH, se encontró que, en 5 estudios que reflejaban el uso de crack y la infección VIH, aumentaban la actividad sexual y el número de parejas y se concluía que la prostitución por sí misma estaba asociada con la adquisición de la infección VIH. En cambio, 3 de los 5 estudios miraban a las poblaciones de otros grupos de riesgo, tales como el uso de drogas parenterales o enfermedades inflamatorias pélvicas, que confundieron el análisis ⁸⁴.

I.XIV.2.7. TENDENCIAS DEL FUTURO

Coefficientes bajos de transmisión sexual es el gran cambio para detener la velocidad del VIH en el mundo. Una vacuna efectiva profiláctica sería el mejor arma para el VIH, pero la perspectiva para una vacuna con éxito está oscura. Incluso si una vacuna estuviera en proyecto, pasaría al menos una década hasta que fuera ampliamente efectiva, y existirían las barreras del coste y efectividad en el comportamiento público para detenerlo. Así que al menos en los 10 años próximos no se puede contar con la vacuna para tener un impacto importante en la transmisión VIH.

¿En ausencia de la vacuna qué es lo que va a ocurrir con la transmisión sexual del VIH?. Los proyectos para la próxima década son una alarmante realidad. The WHO ⁸⁵ estima que la variación de las infecciones por VIH en Asia alcanzarán 1×10^6 al año para el 2000 y Mann et al. ⁸⁶ estimaron que el número acumulativo de personas VIH crecerá de 13 millones en 1992 a un mínimo de 38 millones y un máximo de 110 millones hacia el año 2000.

La mayoría de estas infecciones serán debidas a la transmisión sexual y la mayoría de la transmisión sexual fuera de los EE.UU y otros países desarrollados se deberá a la transmisión HTX. En algunos centros urbanos de Africa el SIDA es la causa

que origina la mortalidad de adultos y en algunas áreas del Africa subsahariana entre el 10 y 33% de todos los adultos con actividad sexual están infectados. The WHO estimó que los niños de 1990 en adelante y la mortalidad infantil del Africa subsahariana y de las ciudades principales de América y del Oeste de Europa pudieran incrementar al máximo del 30% a causa de la infección por el VIH. Tres millones de muertes entre mujeres y niños se esperan y otro millón de niños serán huérfanos por la enfermedad VIH.

El cuadro no es lo bastante desolador para los países desarrollados. Una presunción razonable u optimista depende de los proyectos que se adopten y es que las nuevas variaciones de infecciones VIH en los EE.UU es ahora comparable rudamente con el número de casos clínicos de SIDA cada año. Así es posible que en los países desarrollados se mantenga un estado regular epidémico. Con los casos clínicos anuales en los EE.UU ahora se alcanzan sobre los 50.000, esto no es un nivel aceptable de control de la epidemia. El SIDA permanecerá como un problema de salud mayor en los países desarrollados. En cambio, ello no alcanzará probablemente los niveles catastróficos temidos para Africa y Asia.

En los Estados Unidos y el Oeste de Europa, los casos atribuidos a la transmisión heterosexual se espera en continuo crecimiento como una proporción de todos los casos. La mayoría de los casos nuevos en los EE.UU nunca ocurrirán en HMX o Bisexuales para la próxima década.

Modelando la velocidad de la infección VIH se muestra la importancia para el patrón del futuro de la transmisión sexual epidémica de una pequeña población relativamente con riesgo alto (adictos a drogas vía parenteral, prostitutas), frente a una gran población de riesgo bajo. Reduciendo esta propagación sería un factor crucial en afectar la epidemia a largo plazo, e incluso pequeños cambios pueden tener efectos a largo plazo. Estos puntos de consideración hacia intervenciones que puedan hacer blanco a poblaciones de alto riesgo e interrumpir la transmisión VIH con el tiempo a la población de bajo riesgo, es el objetivo actual.

Esto quiere decir, en países desarrollados, acabar con los adictos a drogas por vía parenteral y sus parejas que no son consumidores de drogas. Jóvenes hombres homosexuales que vayan a convertirse en sexualmente activos deberían también ser objeto de nuestro estudio. En países desarrollados donde las enfermedades de transmisión sexual son importantes cofactores, el tratamiento puede detener o enlentecer la transmisión sexual.

Otro blanco serían las prostitutas en países con una alta proporción de que estén infectadas y la domiciliación de parejas femeninas de hombres que frecuenten la prostitución también es una importante estrategia de intervención. El tiempo de estas intervenciones estará como un buen objetivo así como la precocidad en estos programas va unido a la efectividad de ello.

La intervención pública en la forma de educación, aprovisionamiento de preservativos, control de ADVP, de enfermedades de transmisión sexual y tratamiento de los pacientes

ADVP ha sido desdichadamente inadecuado. En los países desarrollados con falta de recursos para estos programas, solamente pequeñas porcentajes de poblaciones de alto riesgo se han alcanzado con algunas de las intervenciones antes señaladas ⁷² y de forma ideal deberían realizarse conjuntamente para tener efecto en las poblaciones objeto de nuestro estudio para la prevención. La única historia con éxito ha sido la incidencia disminuída de la infección VIH entre varones homosexuales en algunas ciudades de EE.UU ^{87, 88} pero incluso este éxito, que está lejos de estar acabado, ya que los hombres después de estar años seronegativos pueden hacer seroconversión, está siendo como una amenaza por una alta prevalencia de sexo inseguro y aumenta la incidencia de VIH entre los jóvenes varones HMX ⁸⁷. Los métodos que capacitan para la lenta transmisión sexual son imperfectos, pero han sido conocidos durante mucho tiempo, podrían ser aplicados sin temor, como los mejores que conocemos.

•I.XIV.3. LA TRANSMISION DE VIH EN PERSONAL SANITARIO

Es un riesgo ocupacional afortunadamente poco frecuente. Los datos proceden de estudios amplios que indican un 0,2% de riesgo de infección incluso después de un pinchazo o exposición similares percutánea a sangre infectada por VIH. Se publican casos anecdóticos, pues la posibilidad es infrecuente. Además del tipo de exposición otros factores que probablemente aumentan el riesgo de infección, incluyen un gran volumen de sangre inoculada, amplitud de profundidad y superficie.

El riesgo acumulado a un personal sanitario depende de 3 posibilidades: (1) que ocurra la exposición, (2) que la exposición implique al VIH y (3) que se manifieste la enfermedad en ese personal sanitario. De éstos, el primero es el más responsable y sobre el que se puede actuar y varía con la ocupación, experiencia, técnica y control de los procedimientos de infección.

Sobre Octubre de 1992, el CDC recogió 32 casos de personal sanitario infectado y 69 con posible infección como riesgo ocupacional.

-Tabla 1. Personal sanitario con infección VIH, confirmados y posibles por riesgo ocupacional.

Ocupación	Confirmados	Posibles
Personal Odontológico, incluye Dentistas.	0	6
Forenses / Embalsamadores.	0	3
Médicos de urgencias / paramédicos.	0	7
Auxiliares sanitarias.	1	5
Niñeras / asistentas.	1	5
Técnico de laboratorio, clínico.	11	12
Técnico de laboratorio, no clínico.	1	1
Enfermera.	12	14
Médico, no quirúrgico.	4	7
Médico, quirúrgico.	0	2
Fisioterapeuta respiratorio.	1	1
Técnico de cirugía.	1	1
Técnicos, no descritos anteriormente.	0	3

Otras ocupaciones sanitarias.	0	2
TOTAL	32	69

*United States through September 1992.

Adapted from Surveillance for occupationally acquired HIV infection-United States, 1981-1992 ⁸⁹.

I.XIV.3.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TRANSMISIBILIDAD

La inoculación del virus (que está relacionado con el volumen del material implicado, así como el título vírico en la muestra), es un factor de predicción variable. Algunos de los artículos implicados en las exposiciones dramáticas donde volúmenes relativamente de sangre fueron inoculados, también van a intervenir. Los modelos de laboratorio de exposiciones a pinchazos demostraron que, los volúmenes de exposición se incrementan con el tamaño del pinchazo y la profundidad de la penetración ^{89, 90}.

I.XIV.3.2. RIESGO ACUMULADO

El riesgo acumulado de infección VIH asociado con el personal sanitario no está establecido.

La frecuencia de la exposición varía grandemente por la ocupación, experiencia, técnica y mecanismos de control de la infección.

La prevalencia de VIH entre pacientes también varía, pero es generalmente más alto en grandes hospitales públicos urbanos.

Hasta que se hagan evaluaciones longitudinales epidemiológicas de grandes poblaciones de trabajadores sanitarios, de un modo completo, el verdadero riesgo acumulado profesional asociado con los personales sanitarios se mantendrá desconocido.

•I.XIV.4. TRANSMISION DE VIH EN HEMODERIVADOS HEMOFILICOS

La población hemofílica presenta una alta prevalencia de seropositividad frente al VIH, como resultado de la administración, en el pasado, de concentrados de factores antihemofílicos no inactivados. La historia natural de la infección por el VIH en la población hemofílica presenta una serie de particularidades que justifican un estudio independiente para dicha población.

Así la incidencia de neoplasias secundarias (como el sarcoma de Kaposi), es muy inferior a la registrada en otros grupos de riesgo ^{91, 92}.

Otra particularidad estriba en la administración continuada de concentrados de factores antihemofílicos que, interaccionan con el sistema inmunitario del paciente ⁹³.

El tiempo transcurrido entre la infección por el VIH y el desarrollo de SIDA es un factor de importancia epidemiológica crucial. Los cálculos de la distribución del período de incubación del SIDA requieren pacientes cuya fecha de infección sea conocida ⁹⁴.

Los pacientes infectados por hemoderivados, los hemofílicos y los neonatos de transmisión vertical son los únicos en los que la fecha de infección puede ser conocida, lo que permite calcular el período de incubación⁹⁵.

En este sentido, se ha estudiado^{96,97} una población hemofílica que presenta la particularidad de un período de infección muy concreto en el tiempo, situado alrededor del año 1982 en la que se presenta una incidencia acumulada de SIDA y una mortalidad similar a la descrita para otras series de hemofílicos. Aparentemente, estos valores son más favorables que los referidos para otros grupos de riesgo, lo que podría deberse a características epidemiológicas particulares⁹⁸.

Hay una diferencia significativa en el índice de mortalidad en relación con el consumo de factor en los 3 años anteriores al inicio del seguimiento, ya que fue mayor para aquellos pacientes hemofílicos a los que se les administró menor cantidad de factores antihemofílicos (< 800 U/kg por año). Este hallazgo representa, aparentemente, un contrasentido y no ha sido referido anteriormente, por otros autores. Estudios posteriores, específicos, deben confirmar la importancia de esta asociación. En cualquier caso, no obstante, se observa que una menor carga viral (menor tratamiento administrado) no parece representar un elemento de mejor pronóstico.

La infección VIH que sigue a la transfusión sanguínea se ha documentado^{99, 100} desde el primer caso referido desde 1982. Comúnmente el 2% de adultos y el 7,7% de casos pediátricos de SIDA se refirieron a los CDC donde se originaron casos por transfusiones sanguíneas.

Casi todos ellos son debidos a transfusiones sanguíneas antes de que la prueba de Ac VIH se convirtiera en realizable en Marzo de 1985.

Hay más de 12% de personas estimadas que viven con VIH por transfusiones de hemoderivados.

El 90% de personas infectadas por sangre con anticuerpos antiVIH son infectados en el seguimiento⁹⁰. Ninguna persona VIH-infectada, de forma persistente negativa se ha identificado.

La seroconversión no depende del tipo del componente transfundido (excluyendo células rojas lavadas, que transmiten VIH en bajo rango), la edad o sexo del receptor y la razón para la transfusión¹⁰¹.

La infectividad de los componentes de células rojas, disminuye cuando el tiempo de almacenamiento se incrementa. Las células rojas almacenadas contaminadas por el VIH durante menos de 8 días son 96% infecciosas y mientras que las células rojas almacenadas durante más de 3 semanas son 50% de infectividad¹⁰².

De todos los pacientes transfundidos, la mitad murieron con 6 meses después de la transfusión teniendo en cuenta la enfermedad que necesitó la transfusión. La enfermedad VIH-1 debido a la transfusión progresa en el receptor en un grado comparable a aquellos otros infectados durante una duración similar^{103, 104}.

Se encontró un artículo en el que un receptor de transfusión puede desarrollar SIDA más rápidamente si el componente sanguíneo infectado viene de un donante sanguíneo con SIDA poco tiempo después de la donación sanguínea ¹⁰⁵. Otros análisis, en cambio, no confirman este hallazgo ¹⁰⁶. Es más común que los factores del huésped, particularmente la edad del receptor y el estado inmunológico y quizás otros cofactores todavía no definidos influyan en la progresión a SIDA. De forma general, el tiempo principal para la progresión desde la transfusión y la infección VIH se estima hacia 8,2 años para los receptores sanguíneos adultos y con una prevalencia acumulada de 20% de tener SIDA 5 años después de la infección ¹⁰⁷. Este grado de progresión puede ser sobreestimada, desde que está basada primariamente sobre datos de receptores que han sido identificados a causa de que ellos desarrollaron SIDA o porque recibieron sangre de donantes que subsiguientemente desarrollaron SIDA. Los datos excluyen muchos donantes y receptores que no han sido identificados porque todavía permanecen asintomáticos.

I.XIV.4.1. TRANSMISION VIH-1 EN PLASMA DERIVADO DE PRODUCTOS SANGUINEOS

Los productos de agregados de plasma (2,00-30,000 donantes por lote) llevan un gran potencial para la transmisión VIH-1, mejor que los componentes de un solo donante, dependiendo de los mecanismos de manufacturación que se utilicen. Un donante VIH-1 infectado, puede contaminar un lote completo, si el VIH-1 no es neutralizado con suficiente calor, etanol frío, o los dos tratamientos durante la producción. La albúmina y proteínas plasmáticas son extraídas con la máxima concentración de etanol frío y entonces se pasteurizan. Ellas no transmiten el VIH-1. Las inmunoglobulinas tales como el factor Rh, la inmunoglobulina gamma y la inmunoglobulina de hepatitis B se tratan con más bajas concentraciones de etanol frío y pueden no ser pasteurizadas sin una pérdida de actividad. El VIH no se ha cultivado de lotes de inmunoglobulinas dichas que fueron conocidas positivas para anticuerpos VIH ¹⁰⁸.

La presencia de títulos altos de anticuerpos antiVIH en algunos lotes de globulina antihepatitis B y aislados en los receptores (< de 6 meses de duración), bajos títulos de anticuerpos VIH-1 han levantado preguntas sobre la seguridad de estos productos. Ellos, han sido, en cambio, casos indocumentados de VIH-1 como resultado de su uso. Alrededor de 4,5 millones de dosis de IG Rh se han dado desde 1968 sin casos de VIH en los receptores. Aunque los receptores de Ig de hepatitis B pueden ser transitoriamente Ac. VIH-positivos debido a adquisición pasiva de anticuerpos de la preparación de Igs., no hay evidencia de que estén infectados ^{109, 110}.

Antes de 1984, el factor VIII y los concentrados de factor IX infectaron muchos receptores. Los concentrados de factor se producen tempranamente en el procedimiento de fraccionamiento de Cohn.

Los precipitados de factor VIII antes del etanol frío se añaden al proceso y el factor IX se produce en la fracción I de Cohn. Antes de 1984, los concentrados de factor no se trataban con calor y desde el tratamiento con calor causan una pérdida de actividad hemostática.

Como resultado, el VIH no se inactivó, y a *graso modo* un 80% de pacientes con hemofilia A y 50% de pacientes con hemofilia B, son ahora pacientes VIH+.

Una hipótesis esperanzadora que la formación de anticuerpos en hemofílicos fue debido no a la infección, sino para inactivar el virus, no ha sido probado como verdad.

En lugar de eso, estudios epidemiológicos y de cultivo sugieren que los anticuerpos VIH en hemofílicos reflejan infección VIH.

En Marzo de 1989, 7-9% de hemofílicos en los EE.UU han desarrollado enfermedad avanzada VIH, y más de la mitad de éstos ya han muerto. Esto es similar a otras cohortes de personas VIH-infectadas.

Cocientes disminuídos de linfocitos T4/T8 y descensos de valores absolutos de CD4 predicen que un número incrementado de hemofílicos, particularmente de hemofílicos de avanzada edad, desarrollarán enfermedad VIH ^{111, 112}.

Concentrados de factores son mucho más seguros hoy, aunque ellos todavía se preparan de un agrupado de miles de donantes.

Los donantes de plasma son interrogados por sí mismos, se incluyen dentro de los grupos de riesgo para la infección VIH y se hacen pruebas para el VIH-1 y anticuerpo para el antígeno B del core.

Desde 1984, se han desarrollado y aplicado muchos métodos para inactivar el virus. La mayoría de los métodos incluyen tratamiento con calor, aunque algunos tratamientos químicos también son viables.

Ninguna seroconversión de anticuerpos VIH han ocurrido todavía entre personas sin infectar utilizando productos de factor ahora en el mercado.

Se han relatado 18 casos de seroconversión de productos preparados por métodos de calor seco, que no se han utilizado durante más tiempo.

La supervivencia a largo plazo de grandes números de hemofílicos tratados exclusivamente con productos de factor corriente se han iniciado para determinar el riesgo, de tal vez, alguno de estos productos que transmiten el VIH.

Concentrados de factor recombinante y concentrados purificados monoclonales son posibles, y ellos eliminarían la transmisión de infecciones virales en productos de factor.

•I.XIV.5. TRANSMISION VERTICAL DEL VIH

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en niños es un problema de salud pública, sobre todo en aquellos países en los que la infección por VIH-1 tiene lugar fundamentalmente a través del uso de drogas intravenosas o contagio por vía heterosexual. Esto tiene como consecuencia la existencia de un número importante de madres infectadas en edad de procrear y de niños con riesgo de ser infectados, bien por vía transplacentaria o en el momento del parto.

La presencia en suero de anticuerpos de clase IgG frente al VIH-1 en los niños nacidos de madres seropositivas y menores de 18 meses no tiene valor diagnóstico, ya que los anticuerpos de origen materno y que pasan al niño a través de la placenta pueden permanecer en él hasta los 18 o 21 meses ¹¹³. Por este motivo para realizar un diagnóstico precoz es necesario utilizar otras técnicas, como la producción de anticuerpos específicos *in vitro*, el cultivo viral y la reacción en cadena de la polimerasa.

En la actualidad, se admite que la infección vertical por VIH-1 puede expresarse siguiendo dos patrones clínicos ^{114, 115}. Algunos niños empiezan con síntomas en las primeras semanas de vida y desarrollan una inmunodeficiencia grave durante el primer año, con la aparición de un cuadro clínico de SIDA precoz. Más a menudo, los niños están asintomáticos durante meses e incluso años y después, de forma lenta y tardía, aparece la enfermedad con características parecidas a las del adulto. Los factores que pueden influir en la aparición de uno u otro patrón son varios: el momento en que se produce la infección ¹¹⁶, el estadio clínico de la madre durante el embarazo ^{117, 118} y la capacidad de replicación que tenga el virus ¹¹⁹, por citar algunos de ellos. Mientras que en los adultos la disminución de linfocitos CD4+ y las propiedades biológicas del virus son buenos marcadores para conocer la evolución clínica del paciente ^{120, 121}, en los niños hay poca información sobre el pronóstico de estos y de otros posibles marcadores. En otros trabajos se puede comprobar la existencia de un tanto por ciento mayor de linfocitos T CD8+, una cifra porcentual y absoluta inferior de linfocitos T CD4+ y un cociente CD4/CD8 inferior, a los 3 meses de vida, en aquellos niños que al año habían desarrollado la forma precoz de la enfermedad, comparados con los que permanecían asintomáticos a esta edad ¹²².

También, al realizar el cultivo de virus para diagnóstico se encontraron dos patrones de replicación viral; una replicación rápida en el primer trimestre de vida es un dato de mal pronóstico, ya que se asocia con desarrollo de SIDA en el primer año, mientras que los que tienen un patrón lento no desarrollan, en su mayoría, esta forma precoz de enfermedad ¹²². Si bien, el cultivo del virus como técnica diagnóstica tiene los inconvenientes señalados anteriormente, su realización debe llevarse a cabo, dado que informa sobre el pronóstico de la infección vertical y puede ser de ayuda de ensayos terapéuticos futuros.

En un estudio realizado de metanálisis en el que se identificó un pequeño, aunque significativo efecto protector de la cesárea sobre el parto vaginal, fue rechazado posteriormente por otros en los que se demostraba que no había diferencias significativas ¹²³.

Las autoridades sanitarias americanas no han permitido estudios de asignación aleatoria entre mujeres VIH+. Además la obligación ética de ofrecer zidovudina a las mujeres infectadas que cumplan una serie de criterios (ACTG 076), implica una disminución en la medida del efecto de otras intervenciones paralelas, y en consecuencia importantes limitaciones en el diseño de estos estudios.

Información clínica, como las posibles complicaciones de la cesárea en mujeres infectadas (problemas de cicatrización e infecciones nosocomiales) y datos procedentes de estudios observacionales en marcha, contribuirán a corto plazo, a definir mejor las condiciones y criterios de una posible indicación de la cesárea para disminuir el riesgo de contagio del VIH en el niño.

Así, por ejemplo, un análisis reciente de un registro internacional de hijos gemelos de madres infectadas demuestra que, nacer en primer lugar y el parto vaginal están asociados a una mayor tasa de transmisión, que la exposición al canal del parto podría ser responsable de hasta un 50% de las infecciones. Por otro lado, un estudio actualmente en marcha en EE.UU (comunicación personal), demuestra que la desaparición del efecto protector de la cesárea cuando se ajusta por la duración de la rotura de membranas, puede resultar un dato de confusión. Antes de sistematizar cualquier recomendación sanitaria hace falta analizar con detenimiento la información existente y el coste-beneficio de las posibles intervenciones.

Hay que recomendar la realización sistemática y voluntaria de detección de anticuerpos anti-VIH a las mujeres embarazadas, así como el tratamiento con ZDV a las mujeres infectadas que cumplieran los diferentes criterios.

En cualquier caso, la simple detección de los anticuerpos anti VIH a las mujeres embarazadas no garantiza la exactitud en el diagnóstico. Hay un 20% de falsos positivos en el ELISA en una población de baja prevalencia, y hay que hacer seguimiento clínico.

La tasa de transmisión vertical del VIH es del 21%, la introducción del tratamiento con ZDV evitará el contagio de al menos 27 niños al año.

A diferencia de la cesárea, el uso de ZDV parece totalmente necesario y justificado.

Futuros datos sobre la eficacia de ZDV en mujeres con criterios diferentes a los del ACTG 076, y considerar las características individuales de cada parto (posible rotura precoz de membranas) permitirán precisar estas recomendaciones.

I.XIV.5.1. PAPEL DE LA ZIDOVUDINA Y DE LA CESAREA EN LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL VIH

El número de casos declarados de SIDA hasta Junio de 1993 en España fue de: 15.087, de los cuales el 21,6 % son mujeres, en su mayor parte en edad reproductiva. Nuestro país además, tiene la tasa más elevada de nuevos casos en Europa (9,39/100.000 habitantes) en 1991.

Se estima que el tanto por ciento de gestantes infectadas que dieron a luz en nuestro país en el período de 1986-1992 fue del 0,32 % sobre el total de partos, y que existe un progresivo incremento de la población infectada por vía heterosexual.

La tasa de transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo occidental oscila entre el 14% y el 32%.

Ciertos factores han sido asociados a la transmisión vertical como son el estado inmunológico materno (estadio clínico avanzado, recuento de CD4 bajo o presencia de p24), el parto vaginal, la prematuridad y la lactancia materna.

Aunque se desconoce el momento en el que se produce la infección fetal, sólo se detecta el VIH por cultivo ó PCR (polymerase chain reaction) en el 30% al 50% de los niños en el momento del nacimiento, lo que reflejaría la proporción de niños infectados previamente al parto.

Estos datos parecen indicar que en la mayoría de los casos la infección se produciría al final de la gestación o durante el parto.

I.XIV.5.1.1. LA ZIDOVUDINA EN LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

En 1990 se inició en los EE.UU y en Francia un ensayo clínico aleatorio y a doble ciego que interesaba evaluar el efecto de la ZDV en la reducción de la transmisión vertical del VIH mediante tratamiento de las gestantes infectadas y de sus hijos.

La hipótesis de trabajo era que la ZDV disminuiría la carga viral al impedir la replicación del VIH. En el estudio sólo se incluyeron gestantes con CD4 >200 cel/ μ l. Los pacientes fueron tratadas con zidovudina durante la gestación (vía oral desde al menos la semana 34) y durante el parto (vía intravenosa) y los recién nacidos durante las primeras 6 semanas de vida (vía oral).

Los resultados fueron que la tasa de transmisión se redujo del 25,5% en el grupo placebo al 8,3% en el grupo tratado con zidovudina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Aunque exista cierta reticencia a tratar la totalidad de las recién nacidas de madres infectadas por el VIH con un fármaco potencialmente tóxico, estos resultados harán cambiar brevemente la conducta ante las mujeres infectadas y sus recién nacidos en Europa. Se trata de la primera medida profiláctica eficaz para disminuir la tasa de transmisión del VIH.

Estos resultados contrastan con los obtenidos en la profilaxis postexposición profesional en los que no se ha demostrado su eficacia ¹²⁴.

I.XIV.5.1.2. CESAREA EN LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

El papel del tipo de parto en la transmisión vertical del VIH ha sido muy controvertido ¹²⁵⁻¹³⁰.

Villari et al. ¹³¹ han publicado recientemente un metanálisis en el que se evalúan 6 estudios longitudinales hallando una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de transmisión en los hijos nacidos por vía vaginal y los nacidos por cesárea (siendo de un 20 y 14% respectivamente).

Según datos actualizados del Estudio Colaborativo Europeo (ECE) (datos no publicados) las tasas de transmisión fueron del 17,6 y del 11,7% respectivamente. Según estos estudios se deberían realizar entre 16 (Villari ¹³¹) y 10,3 (ECE ¹²⁷) cesáreas para prevenir el riesgo de transmisión.

Los mecanismos que podrían explicar esta reducción en la tasa de transmisión, se relacionarían, por una parte, con la disminución de la transfusión materno-fetal que se produce durante las contracciones uterinas en el parto y que provocan una disrupción de la barrera placentaria y, por otra parte, con la reducción de la exposición a las secreciones vaginales una vez producida la rotura de membranas.

Asimismo, la cesárea evitaría la exposición masiva del feto a sangre y secreciones cervicales durante el período expulsivo, especialmente cuando se requiere una episiotomía. Por lo tanto, la cesárea -sobre todo si es electiva- (membranas íntegras y ausencia de dinámica uterina) disminuiría el riesgo de transmisión vertical al reducir la exposición al final de la gestación o durante el parto, pero no la eliminaría al no prevenir la eventual transmisión transplacentaria.

Por todo ello, existe una sospecha fundada de que la cesárea puede tener un papel en la transmisión vertical del VIH.

Sin embargo, el hecho de que todos estos estudios no sean controlados y de que puedan existir sesgos importantes atribuibles tanto al diseño como a la publicación de los resultados, impide establecer de forma definitiva este papel protector.

No hay que olvidar, que la cesárea tiene una morbi-mortalidad y un coste sanitario muy superiores al del parto vaginal y que, por otra parte, el riesgo de inoculación accidental del equipo quirúrgico es también mayor.

Otras alternativas terapéuticas para la disminución de la tasa de transmisión vertical: además de la cesárea, están lavados vaginales, otros antirretrovirales, inmunoterapia activa y pasiva ¹³².

La lactancia materna es una vía eficaz de transmisión del VIH, pero el fácil acceso a la lactancia artificial en nuestro medio elimina dicho problema, siempre y cuando se identifique a las madres infectadas previo al inicio de ésta.

I.XIV.5.2. SIDA PEDIATRICO

En 1982, se describe el primer caso de SIDA pediátrico en un hospital del Bronx de Nueva York; ese mismo año se publican los primeros casos pediátricos y en 1987, se había convertido en la 9ª causa de muerte en niños entre 1 y 9 años de edad en los EE.UU.

La Organización Mundial de la Salud, estimaba que para finales de 1992, cuatro millones de mujeres en edad de procrear estarían infectadas y un millón de niños hijos de estas mujeres, también estarían infectados; asimismo para el año 2000, se prevé unos tres millones de muertes entre niños y mujeres, debido a la infección por VIH, y habrá unos diez millones de niños en todo el mundo infectados. En España el número total de casos de SIDA registrados hasta Junio de 1993 es de 4388; de los cuales 500 corresponden a niños menores de 14 años, esto supone que el porcentaje de SIDA pediátrico en nuestro país supera el estimado a nivel mundial. El SIDA en niños, tiene ciertas peculiaridades tanto en su epidemiología como en la clínica. El gran grupo de riesgo lo forman actualmente los niños recién nacidos de madres portadoras de VIH, quedando como grupos más marginales algún niño hemofílico o transfundido. Con

respecto al VIH, los estudios sobre la posibilidad de transmisión vertical, se empezaron a plantear después de que se declararan los primeros casos de SIDA pediátrico.

El problema que puede acontecer en la mujer embarazada sería similar a la de la Hepatitis B. Por un lado puede darse el caso de una infección aguda en el embarazo que curse con un cuadro más o menos característico o bien que la mujer sea una portadora asintomática del VIH y que incluso esta situación fuera desconocida por ella misma hasta ese momento. En cualquiera de ambas circunstancias el diagnóstico de laboratorio es fundamental para el diagnóstico definitivo de estos casos.

Con respecto a los factores que favorecen la transmisión vertical se encuentran: el estado de enfermedad de la madre, estimándose que las madres en el grupo IV de la clasificación del CDC, tienen 9 veces más probabilidades de infectar que cuando la mujer es asintomática.

- madre con CD4 bajos (CD4 menor de 700 células/mm³)
- edad materna alta
- concentraciones de IgA maternas altas
- infecciones de transmisión sexual concomitantes
- detección de antígeno p24 durante el embarazo en la madre
- presencia de alteraciones a nivel placentario
- la prematuridad, pues se ha visto que antes de las 34 semanas aumenta la incidencia de niños afectados.

Por el contrario, los factores que disminuyen la transmisión materno/fetal son:

- Presencia de anticuerpos frente al epítipo Gp120
- la presencia de anticuerpos neutralizantes en alta concentración.

La infección por VIH en la infancia, presenta un amplio espectro clínico que va desde los niños que permanecen asintomáticos durante 4-5 años para después desarrollar el SIDA, hasta los niños que desarrollan en los primeros meses de vida una forma muy agresiva de la enfermedad que luego les lleva a una muerte antes de cumplir el año. Entre estas dos formas muy extremas, encontramos intermedias con signos y síntomas que describiremos a continuación. La infección por VIH en la infancia comparte alguno de los síntomas con la de los adultos, pero también difiere en otros como es la presencia de infecciones bacterianas recurrentes y la no presencia casi de infecciones oportunistas y/o tumores.

El SIDA pediátrico comparte con el de adultos el de su evolución lenta y progresiva hacia un desenlace fatal en corto o medio plazo.

1.XIV.5.2.1. CLINICA

Existen dos formas clínicas de aparición o comienzo de síntomas. Una de ellas temprana, debido probablemente a la infección intraútero en los primeros meses de embarazo; los síntomas comienzan en el período perinatal o durante los primeros seis meses de vida, desarrollando un SIDA florido en el primer año de vida; suelen presentar

encefalopatía progresiva, infecciones oportunistas y hepatitis; la mortalidad suele ser del 80 al 100% en los doce meses siguientes y otra forma clínica, tardía, sin síntomas hasta después del primer año de vida, con una fase de estabilización y una calidad de vida aceptable, desarrollando el SIDA después de los 24 meses; la mortalidad es variable y suelen sobrevivir entre los 6 y 8 años. Esta forma tardía se cree se presenta en los casos en que la infección se produce en el último período del embarazo o intraparto.

El porcentaje de niños que se encuentran en ambos grupos, oscila según las series, pero como media se habla de un 30% en el primer grupo y un 70% en el segundo. El período de incubación es diferente de unos casos a otros, habiéndose descrito casos de hasta 7 años sin sintomatología alguna. No obstante, en los niños infectados por transmisión vertical suele ser más corto que en adultos y en niños infectados por transfusión sanguínea.

Siguiendo la clasificación del CDC, la mayoría de los niños con infección por VIH presentan signos inespecíficos con adenopatías, hepatoesplenomegalia, bajo peso al nacimiento, pérdida de peso, retraso del crecimiento, dermatitis crónica, fiebre, diarrea y parotiditis (Estadio P2A).

Una de las manifestaciones más frecuentes en estos niños, es el padecimiento de infecciones bacterianas recurrentes graves como son: otitis, neumonías, meningitis, abscesos, celulitis y sepsis. Los gérmenes más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella*.

En niños hospitalizados o tratados con antibióticos son frecuentes las infecciones por gérmenes gram negativos; hay que destacar las otitis posteriores a pseudomona o cándida y las diarreas por salmonelosis que tienden a cronificarse respondiendo mal a los tratamientos y presentando a veces sepsis secundarias (Estadio P2D3).

Uno de los aspectos más característicos de la infección por VIH en los niños, es la presencia de una neumonía intersticial linfoide (NIL), caracterizada por la presencia de un infiltrado reticulonodular bilateral difuso y a veces además, adenopatías hiliares y mediastínicas. Su cuadro clínico es tan característico que desde 1987, se admite como enfermedad indicativa de SIDA en la infancia (Estadio P2C).

La clínica se caracteriza por el desarrollo lento y progresivo de una neumonía intersticial bilateral que no se modifica con los tratamientos antibióticos habituales. Clínicamente es poco sintomática y sólo después de varios años da lugar a una hipoxemia moderada con hipertensión pulmonar y disnea progresiva con espasmo y acropaquias respondiendo bien a corticoides. Esta patología la presentan aproximadamente el 50% de los niños infectados mientras que en los adultos es poco frecuente. Se asocia a la presencia de adenopatías generalizadas, parotiditis y acropaquias. Además el pronóstico de estos niños es mejor que el de los que padecen infecciones oportunistas. Se ha comprobado la presencia de ADN del virus de Epstein-Barr (VEB) así como de ARN del VIH en el tejido pulmonar de los niños con esta patología. Es habitual que presente títulos elevados con respuestas atípicas de anticuerpos antiVEB. No obstante

en la actualidad no se ha definido con exactitud el papel de estos virus en la patogenia de la misma.

Las infecciones oportunistas (Estadio P2D) que suelen presentar con mayor frecuencia los niños infectados por el VIH, son la enfermedad diseminada por citomegalovirus y la esofagitis por *Candida*, la infección crónica por herpes simple, la criptosporidiasis y la neumonía por *pneumocystis carinii*. Se han descrito casos graves por varicela y herpes zoster recidivante. También la infección por el virus de Epstein Barr se encuentra frecuentemente en los niños y se ha detectado genoma de ese virus en los ganglios linfáticos, pulmón y glándulas salivares, así como un número de linfocitos B circulantes infectados por el VEB. La encefalopatía (Estadio P2B) por VIH es muy característica y se presenta con una frecuencia entre el 30 y 50% de los niños infectados. Es una de las manifestaciones más graves y de peor pronóstico que presentan los niños. En muchas ocasiones se presenta como la primera manifestación clínica e infecciosa ¹³³.

I.XIV.5.2.2. DIAGNOSTICO

Al igual que en adultos, la base del diagnóstico en niños está en: 1.- Sospecha de infección basada en el riesgo epidemiológico o la presentación clínica. 2.- Confirmación por las pruebas serológicas. En cambio, el diagnóstico serológico de infección por VIH durante el primer año de vida en pacientes asintomáticos con transmisión perinatal de la enfermedad es difícil por varias razones. Todos los recién nacidos de madre con infección por VIH tienen anticuerpos de tipo IgG debido al paso a través de la placenta. La serología IgG (ELISA, Western-Blot) no discrimina entre los anticuerpos sintetizados por el niño y los transmitidos por la madre. Estos anticuerpos de transmisión pasiva pueden durar hasta 15 meses e incluso más. Además algunos niños negativizan los anticuerpos maternos pero no sintetizan los propios hasta 12 meses después. Otros niños negativizan los anticuerpos persistiendo así durante todo su seguimiento a pesar de existir evidencia de infección detectada por otros métodos.

Habitualmente se realiza detección de anticuerpos IgG mediante ELISA con un test confirmado que suele ser de Western-blot. Una vez confirmada la seropositividad se debe hacer un seguimiento serológico por ELISA para conocer qué pacientes tendrán persistencia de anticuerpos pasados los 15 meses de vida, considerándose, en principio, infectados.

A pesar de no existir infección, algunos pacientes mantienen los anticuerpos algunos meses más. Por ello, es necesario constatar la persistencia de anticuerpos en controles posteriores, antes de considerar al niño definitivamente infectado.

Con objeto de conocer si se trata de infección o de transferencia pasiva de anticuerpos maternos, se han puesto en marcha una serie de procedimientos diagnósticos.

La detección de nuevas bandas de anticuerpos en el Western-blot en determinaciones secuenciales sugiere síntesis propia de anticuerpos en el niño, y por lo tanto infección.

Asimismo, la comparación de bandas de anticuerpos mediante Western-blot entre la madre y el niño, puede sugerir infección, si se detectan anticuerpos presentes en el niño que están ausentes en el suero materno. El patrón de anticuerpos a los 9 meses

puede reflejar datos pronósticos en cuanto a la existencia o no de infección. Se ha demostrado que la presencia de anticuerpos contra todos los componentes virales (gag, pol y env), se correlaciona frecuentemente con persistencia de anticuerpos más allá de los 15 meses, y por tanto, con infección. En cambio, la mayoría de los niños que sólo exhiben anticuerpos contra la envoltura del virus (env), se hacen seronegativos en los meses siguientes.

La IgM específica generalmente está ausente o es positiva de forma transitoria para ser detectada. Además de esta baja sensibilidad, es poco específica y puede estar dirigida contra un número limitado de epítopos.

La detección de antígeno viral (generalmente Agp24) es específica después del tercer mes de vida (en casos aislados, se sospecha que puede haber paso transplacentario de antígeno y dar lugar a un falso positivo), pero es poco sensible, no detectándose cuando hay exceso de anticuerpos como es el caso de transferencia materna, o cuando hay escasa replicación viral. Se ha considerado que su presencia es un factor de mal pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad aunque esto no se ha confirmado en algunos estudios.

El cultivo de virus no puede realizarse fácilmente en la mayoría de los recién nacidos debido a que requiere gran cantidad de sangre y a que precisa de una gran dotación técnica para su realización. Tiene poca sensibilidad en el recién nacido, aunque en edades posteriores esta sensibilidad puede llegar hasta el 90% en condiciones idóneas de realización. Además, en período neonatal puede haber contaminación con sangre materna en el cordón disminuyendo su especificidad.

La demostración de anticuerpos IgG específicos anti-VIH *in vitro* por cultivo de linfocitos de sangre periférica puede ser una prueba útil para el diagnóstico precoz. Esta técnica es más sensible cuando la detección de IgG específica se hace por Western-blot que por ELISA, y su especificidad es alta pasados los dos primeros meses de vida. También se ha sugerido la determinación cuantitativa de subclases de IgG específica de VIH, pero estas técnicas necesitan estudios adicionales para establecer definitivamente su lugar en el diagnóstico precoz de la infección VIH en los primeros meses de vida.

En los últimos años se está utilizando una nueva técnica muy prometedora basada en la detección de genoma proviral en las células mononucleares de sangre periférica, mediante la amplificación de DNA con la técnica de PCR (Polymerase chain reaction). Esta técnica tiene una gran especificidad y enorme sensibilidad detectando cantidades ínfimas de genoma viral, permitiendo, además, la detección de DNA proviral en período latente de infección. En período neonatal la sensibilidad es algo menor que en edades posteriores. Además, en el recién nacido su positividad se correlaciona con un peor pronóstico de la enfermedad.

Con objeto de conocer qué recién nacidos están realmente infectados, sería necesario realizar una combinación de pruebas diagnósticas. El diagnóstico precoz en el período neonatal es de suma importancia porque permitiría instaurar tratamiento precoz en fase asintomática, donde se supone que sería más eficaz. Por el contrario, la falta de detección de la infección al nacimiento, haría posible la vacunación o la administración de inmunoglobulina específica, actualmente en vías de desarrollo ¹³⁴.

I.XIV.5.2.3. CONSIDERACIONES FINALES

España es el país con la mayor tasa de SIDA en hijos de madres seropositivas de Europa (479 casos a 31 de Marzo de 1994, el 2% del total de casos ¹³² que además representan el 85% de los casos de SIDA pediátrico). Así pues, cualquier avance en la prevención de esta vía de transmisión tendría un mayor impacto en nuestro medio. La eficacia demostrada de la zidovudina y de la supresión de la lactancia materna y la probable de la cesárea en la transmisión vertical del VIH, abren de nuevo el debate sobre la conveniencia de practicar cribaje universal a toda la población obstétrica. La identificación precoz de las gestantes infectadas permitiría que dichas pacientes se beneficiasen de la posibilidad de medidas intervencionistas destinadas a disminuir la tasa de transmisión vertical.

El hecho de disponer de medidas preventivas eficaces no elimina totalmente el riesgo de transmisión y, por tanto, la recomendación por parte del clínico frente a una mujer infectada por el VIH con deseo reproductivo debe seguir siendo la de evitar la gestación.

I.XV. INTERVENCIONES PREVENTIVAS EN LA TRANSMISION ¹³⁵

• I.XV.1. TRANSMISION PARENTERAL

- Drogadicción por vía intravenosa
- Transfusión de sangre y/o hemoderivados
- Transplantes de órganos y de tejidos
- Exposición parenteral y/o cutáneo mucosa accidental

Dejando a un lado el riesgo de transmisión sexual, el cese del uso de inyectarse es el camino más valorable para eliminar la posibilidad de que un ADVP seronegativo VIH entre en contacto con un VIH seropositivo que transmitirá la infección.

No existe ningún fármaco eficaz para abandonar el uso de la drogadicción, pero la anfetamina y la cocaína pueden contribuir. Actualmente derivados opiáceos, como la metadona contribuyen a ir amortiguando la necesidad de inyectarse parenteralmente.

La intervención en programas de salud de abandono de la drogadicción, la existencia de una vivienda e incluso trabajo estable, las relaciones familiares pueden contribuir positivamente.

La intervención para prevenir o reducir la propagación del VIH entre los ADVP es de interés de la Sanidad Pública.

Los esfuerzos en prevención son dirigidos en la alineación social, medidas políticas, programas de promoción de la salud y aptitudes hacia el uso de droga y sus usuarios.

• I.XV.1.1. DROGADICCIÓN VIA PARENTERAL

Supone el 20-27% de los casos de SIDA en EE.UU y en Europa, cerca del 60% en España e Italia.

1,3-70% en EE.UU y Europa (marcada variación geográfica), 40-70% en España.

La incidencia anual de casos nuevos es del 5-7%.

-Factores asociados:

Intercambio de jeringuillas, número de inyecciones por mes, consumo asociado de heroína y cocaína, mayor tiempo de adicción, consumo en lugares de riesgo elevado (prisión), clase social baja, marginalidad, promiscuidad y prostitución. Relaciones sexuales con otros drogadictos.

-Prevención:

Facilitar la limpieza, esterilización y acceso a equipos de inyección nuevos, potenciar la inclusión de ADVP en programas de desintoxicación.

Información escolar sobre consumo de drogas.

-Comentarios:

Los programas de cambio de jeringuillas usadas por otras nuevas y la mayor coincidencia del riesgo de infección han disminuido la prevalencia de infección en algunas áreas. Hay mayor eficacia de medidas relacionadas con el cambio de jeringuillas que con la modificación de conductas sexuales en este colectivo.

• I.XV.1.2. TRANSFUSION DE SANGRE Y/O HEMODERIVADOS

-Prevalencia de la infección:

El 1% de los casos de SIDA en EE.UU, 3% en Europa y 5% en España.

20-76% en América y Europa.

-Actividad de riesgo:

Utilización de factores de coagulación elaborados antes de la selección rutinaria para VIH o productos distribuidos sin inactivar el virus. Grado de severidad del trastorno de la regulación.

-Prevención:

Pasteurización del concentrado del factor VIII (60°C durante 10 horas). Inactivación del VIH por medio de detergentes, β propiolactona y rayos ultravioleta.

-Comentarios:

El calentamiento del concentrado liofilizado a 60°C durante 30 horas no es eficaz, y durante 72 horas inactiva el VIH pero no el virus de la hepatitis no A no B.

• I.XV.1.2.1. TRANSFUSION

-Actividad de riesgo:

Sangre, hematíes, plaquetas, leucocitos, plasma.

3-4% de los casos de SIDA en EE.UU y Europa. 1,5% en España.

-Prevalencia:

1/153.000 unidades de sangre anti-VIH negativa está infectada. El 60-95% de los receptores de sangre positiva adquieren la infección. La prevalencia de anti-VIH en donantes voluntarios de sangre: 0,29%.

-Factores asociados:

Riesgo proporcional al número de transfusiones. Mayor incidencia en sangre de donantes remunerados. Infección silente en el 10-23% de individuos de elevado riesgo para el VIH, y en un período de 5 meses a 3 años, detectable sólo por cultivo viral o amplificación del DNA viral (PCR= reacción en cadena de polimerasa). Los títulos virales aumentan en la sangre del donante de forma paralela a la progresión de la enfermedad.

-Prevención:

Mejorar los procedimientos de selección de donantes. Promover autoexclusión en caso de posible riesgo, utilizar donantes conocidos previamente, en especial mujeres. Transfundir pocas unidades y de pocos donantes.

-Comentarios:

Otros hemoderivados (inmunoglobulinas, vacunas), no relacionados con la transmisión parenteral del VIH, aunque es posible la transferencia pasiva y temporal de anti-VIH. En cerca del 90% de los casos puede no detectarse antigenemia antes de la aparición anti-VIH.

• I.XV.1.2.2. DONANTES DE PLASMA RETRIBUIDOS

-Prevalencia:

Infección de casos aislados sin otros factores de riesgo de los habitualmente reconocidos.

-Factores asociados:

Infección asociada a material de extracción y separación de plasma no desechable. Elevada incidencia de donantes con alto riesgo de infección por VIH en los centros privados de extracción de plasma a partir de donantes retribuidos.

-Prevención:

Utilizar material desechable durante todo el proceso. Descartar donantes con conductas de riesgo para el VIH.

-Comentarios:

En la actualidad no se producen casos nuevos de infección en los centros privados de recolección de plasma en nuestro país. La mayoría de donantes retribuidos, con índices de infección por VIH es 30 veces superior al de los donantes altruistas en nuestro país y refieren actitudes de riesgo clásicas (ADVP, HMX y prostitución).

• I.XV.1.3. TRANSPLANTES DE ORGANOS Y TEJIDOS

Se ha descrito infección después de trasplante renal, hepático, cardíaco, pancreático y óseo.

-Prevención

Evaluación de todos los donantes en relación a riesgos para la infección por VIH y análisis de anticuerpos.

-Comentarios:

Actuar del mismo modo en caso de donantes de semen y promover la autoexclusión.

• I.XV.1.4. EXPOSICION PARENTERAL Y/O CUTANEO-MUCOSA ACCIDENTAL

• I.XV.1.4.1. PERSONAL SANITARIO

5% de los casos de SIDA en EE.UU son personal sanitario, 95% con actividades de riesgo para el VIH y el 5% con infección de origen no determinado.

-Prevalencia:

Riesgo de infección del 0,5% después de pinchazo accidental con aguja contaminada. No hay riesgo de contagio por contacto personal ni por exposición de la piel intacta a líquidos orgánicos. Exposición accidental a la sangre (parenteral o cutánea) en 6,7% de los procedimientos quirúrgicos.

-Factores asociados:

Profundidad del pinchazo y volumen de sangre; número de pinchazos. Desconocimiento del status del VIH y necesidad de intervención rápida. En urgencias: 4-6% de las consultas son anti-VIH positivas.

-Prevención:

Precauciones universales para sangre y líquidos orgánicos. Prevención especial de pinchazo con aguja contaminada, no manipular después de su utilización, contenedores desechables. Precaución especial en urgencias y áreas quirúrgicas.

-Comentarios:

Casos aislados de seroconversión después del contacto repetido con mucosas e inoculación a través de piel no intacta. No existen datos que avalen la eficacia de la profilaxis después de la exposición al VIH con ZDV.

• I.XV.1.4.2. CONTACTOS FAMILIARES Y LABORALES AMBIENTALES

No hay riesgo de contagio por contacto laboral o familiar no sexual, aún después de una relación estrecha. No se han demostrado vías de infección alternativas, como insectos o contactos casuales con fomites, y una revisión de los casos anecdóticos publicados sugieren que las tradicionales rutas de infección no han podido ser excluidas.

-Comentarios:

Se ha descrito un caso de infección horizontal entre dos hermanos pequeños con contacto familiar estrecho y sin otros factores de riesgo que una mordedura sin herida evidente.

- I.XV.2. TRANSMISION SEXUAL

- I.XV.2.1. RELACIONES HOMOSEXUALES

El 60% de los casos de SIDA en EE.UU y en Europa un 19-28%, en España un 10-70%, con mayor incidencia en ciudades y en areas con elevada prevalencia de SIDA. Riesgo calculado para una exposición genital: 0,02-0,05.

-Factores asociados:

Número de contactos, contactos con desconocidos, relaciones anales activas y receptivas. Irrigación anal o enemas antes del contacto sexual. La presencia de ulceraciones anales (sífilis o herpes simple anogenital) aumenta el riesgo de infección. La transmisión oro-genital y oro-oral es poco frecuente pero posible.

-Prevención:

Prácticas sexuales seguras o probablemente seguras. Evitar la promiscuidad. Utilizar preservativos de látex. Cerca de 1/3 de casos refieren mantener prácticas sexuales probablemente seguras después de conocer los riesgos de la infección.

-Comentarios:

Por razones desconocidas, algunos individuos son diseminadores eficaces de la infección a la mayoría de sus contactos sexuales.

Los preservativos no eliminan completamente el riesgo de infección. El uso de aceites lubricantes puede dañar el látex. Utilizar lubricantes al agua.

- I.XV.2.2. RELACIONES HETEROSEXUALES

5% de los casos de SIDA de los EE.UU, 3-4% de los casos en España, 7% en el resto de Europa. Es el factor de infección predominante en Africa.

-Prevalencia:

Parejas habituales de : hemofílicos: 7-20% / Transfundidos: 18-50% / ADVP: 10-50% / Bisexuales: 22-50%.

-Factores asociados:

Infección de hombre a mujer de 10:1 en Europa y Estados Unidos (en Africa 1:7). Presencia de una enfermedad de transmisión sexual, especialmente vesiculoulcerativa. Relaciones anales y probablemente durante la menstruación.

No está aclarado el papel de los contactos orogenitales. Mayor riesgo con la utilización de anticonceptivos orales y en ausencia de circuncisión del varón. Mayor probabilidad de transmisión al inicio y en los estadios finales de la infección en el caso, indica que puede coincidir con la aparición de antigenemia.

-Prevención:

Utilizar preservativos y cremas espermicidas. La transmisión se produce después de un número menor de exposiciones en las parejas que no utilizan preservativos. Mantener relaciones sexuales probablemente seguras. Evitar la promiscuidad y las relaciones sexuales con desconocidos. La transmisión a través de la saliva parece ser epidemiológicamente irrelevante, aunque posible.

Las campañas de educación y promoción del uso de preservativos son útiles, pero existe un 25-40% de la población refractaria.

-Comentarios:

La duración de la relación y el número de relaciones parecen influir poco en la eficacia de la transmisión. Al igual que con la actividad HMX, existen diseminadores eficaces de la infección a la mayoría de sus contactos sexuales, incluso con una sola relación. La intervención personal y la repetición de mensajes relevantes son más eficaces que la información proporcionada por los medios de comunicación. La eficacia de la transmisión del VIH después de un contacto sexual es menor que la gonorrea, sífilis y hepatitis B.

- I.XV.3. TRANSMISION VERTICAL

- I.XV.3.1. HIJO DE MADRE INFECTADA

2,5% de los casos de SIDA en España y 1,2% en EE.UU, lo que significa el 80% de los niños menores de 13 años con SIDA.

-Prevalencia:

Seroprevalencia global en los recién nacidos: 0,03 a 0,69% en EE.UU. 1,25% en la ciudad de Nueva York; 4-24% de las mujeres embarazadas en algunas zonas de Africa. El riesgo de transmisión de la infección al feto es del 24-50%.

-Factores asociados:

Status socioeconómico bajo, drogadicción. La mayor parte de estas infecciones se producen en el útero o durante el parto, por exposición a sangre o líquidos maternos infectados. El VIH se ha aislado de tejido fetal y sangre del cordón.

-Prevención:

Detección precoz de la infección por VIH en embarazadas de riesgo, consejo adecuado y oportunidad de elección de interrupción del embarazo. Prevención de la drogadicción y transmisión HTX del VIH.

-Comentarios:

En el 54% de los casos, la madre es ADVP y en el 26% es un contacto HTX de un VIH positivo (que es ADVP en el 74% de los casos).

La media de edad de pérdida de anticuerpos de la madre en los no infectados es de 10 meses. La técnica de PCR puede ser de utilidad en el diagnóstico precoz de la infección en el neonato y en la predicción del desarrollo a SIDA.

- I.XV.4. INFECCION INTRAUTERINA

- I.XV.5. INFECCION DURANTE EL PARTO

- I.XV.6. INFECCION DURANTE LA LACTANCIA

Riesgo de infección perinatal mayor cuando la madre presenta enfermedad clínica o evidencia en el laboratorio de inmunosupresión.

El índice de transmisión del VIH se ha asociado a partos prematuros o niveles bajos de anti-gp120 en la madre.

La leche materna durante la infancia puede ser la vía de infección.

I.XVI. DEFINICION DE CASO DE VIGILANCIA DE SIDA DEL CDC

Las manifestaciones clínicas de la infección VIH-1 son numerosas, implican múltiples órganos y sistemas originando procesos infecciosos y neoplásicos. Desde el comienzo de la epidemia de SIDA, hubo una necesidad de realizar una definición que fuera sensiblemente suficiente para controlar la epidemia pero lo suficientemente específica para excluir la mayoría de los casos que no eran debidos al entonces agente desconocido. La primera definición de vigilancia usada por el CDC fue publicada por la revista *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* en Septiembre de 1982 ¹³⁶ antes de que el VIH fue identificado y no se utilizaron los resultados de las pruebas de VIH. El SIDA fue definido como "un caso de enfermedad al menos moderadamente predictiva de un defecto de la inmunidad mediada por células que ocurre en personas por causa desconocida, por resistencia disminuída a aquella enfermedad".

Esta definición general de SIDA incluyó una lista de enfermedades específicas y calificaciones así como una lista de condiciones descalificantes que fueron consideradas posibles causas de resistencia disminuída no relacionada con SIDA. Muchas de las enfermedades que definen el SIDA fueron conocidas por ocurrir infrecuentemente en personas que no fueron infectadas por el VIH, mientras otras enfermedades que ocurren en personas VIH-positivas fueron desechadas de la definición porque eran frecuentes en personas VIH-negativas. La definición de vigilancia caso SIDA es así un compromiso que requiere revisión en el tiempo, como mayor información que se convierta en fiable. Han tenido lugar tres grandes revisiones en el pasado, las más significativas ocurrieron entre Agosto de 1987 y Enero de 1993.

I.XVI.1. CAMBIOS EN LA DEFINICION DE VIGILANCIA DE SIDA

Después de 1982, la definición se sometió a revisiones menores ^{137, 138}. Con la posterior identificación del VIH, se realizó una más exhaustiva revisión en Junio de 1985. Cuando enfermedades adicionales se añadieron a la definición y los resultados de las pruebas de anticuerpos VIH y cultivos virales comenzaron a utilizarse, se fue incrementando la especificidad con las enfermedades relacionadas con el SIDA y se pudieron identificar.

Incluso así, el CDC estimó que su revisión de 1985 resultó en una reclasificación de menos del 1% de los casos previamente realizados.

I.XVI.2. CAMBIOS EN LA DEFINICION. CDC. 1987

En Agosto de 1987, los CDC publicaron una revisión más completa de su definición de caso adulto para vigilancia, ampliando la definición en 3 aspectos:

1. Inclusión de encefalopatía VIH y "wasting syndrom" VIH
2. Inclusión de diagnósticos hechos presumiblemente con evidencia de laboratorio para infección VIH.
3. Eliminación de exclusiones debidas a otras causas de inmunodeficiencia con evidencia de laboratorio para la infección VIH.

La definición de caso pediátrico de vigilancia fue ampliada en 2 aspectos:

- 1. Inclusión de múltiples o recurrentes infecciones bacterianas serias.
- 2. Inclusión de neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar en niños por debajo de los 13 años.

Incluyendo diagnósticos de presunción tuvieron el efecto de incrementar proporcionalmente el número de mujeres, ADVP y afro-americanos diagnosticados con SIDA.

Todavía la revisión de 1987 no fue adecuada para incluir todos los casos de inmunodeficiencia severa por VIH en estos grupos, y la creciente expansión de la epidemia en estas poblaciones después de 1987 sugirió que otras condiciones clínicas deberían añadirse a la lista. En un estudio de artículos médicos de 628 mujeres VIH-seropositivas y 7.008 varones VIH-seropositivos, incluyendo ADVP y no-ADVP, para cada paciente que recibía tratamiento para la enfermedad que define el SIDA, dos pacientes VIH-seropositivos estaban siendo tratados por una enfermedad que probablemente estaba relacionada con el VIH pero no estaba en la lista¹³⁹. Estas enfermedades que en un principio no definían la enfermedad SIDA eran otras neumonías, sepsis bacterianas y tuberculosis pulmonar.

I.XVI.3. CAMBIOS EN LA DEFINICION. CDC. 1993.

En Enero de 1993, los CDC añadieron un nivel de linfocitos CD4 debajo de 200 /mm³ en una persona VIH-seropositiva a la definición de SIDA al margen de las deficiencias de una definición basada únicamente en una lista diagnóstica ¹⁴⁰. Tres condiciones clínicas en una persona VIH-positiva fueron añadidas: tuberculosis pulmonar, dos episodios de neumonía bacteriana, y en mujeres, cáncer invasivo cervical. El efecto inmediato de este cambio será incrementar grandemente el número de casos de prevalencia de SIDA, quizás el doble o más en los EE.UU. En cambio, esto será un efecto grande en un tiempo porque aparece de tal forma que todas las personas VIH-seropositivas con linfocitos por debajo de 200 desarrollarán eventualmente SIDA según las condiciones clínicas de definición. Los casos reflejados actualmente no son altos, porque muchos que podían tener unos niveles por debajo de 200 no tienen acceso a pruebas de marcadores linfocitarios.

La gran variabilidad de los valores CD4 en los individuos da pie a creer que la nueva definición va a resultar en un diagnóstico de SIDA en algunas personas unos años antes

de que manifiesten enfermedades clínicas manifiestas. También, tienen variación diaria en los valores absolutos de CD4 ¹⁴¹.

La nueva definición requiere una manifestación aislada de linfocitos CD4. Pero estudios, han demostrado que con dos determinaciones al menos de <200 a diferentes intervalos de tiempo, reducirían sustancialmente la proporción de personas sin un diagnóstico clínico de SIDA y reducen el tiempo para un primer diagnóstico clínico ¹⁴².

I.XVI.4. DEFINICION DE CASO DE SIDA POR EL CDC DE 1993 ENTRE PERSONAS ADULTAS

La revisión de 1993 en la que se define que una persona tiene SIDA cuando:

- 1. Los valores de los linfocitos CD4 caen por debajo de 200/mm³ ó el % de CD4 cae por debajo de 25%.
- 2. Hay confirmación por el laboratorio de infección VIH o un diagnóstico hecho de la lista de enfermedades clínicas.

Las condiciones añadidas en 1993 (cáncer invasivo cervical, micobacteria tuberculosa pulmonar y neumonía recurrente) requieren confirmación de laboratorio de infección VIH.

- Las siguientes condiciones fueron incluídas en la definición de caso de vigilancia de SIDA.

Candidiasis de bronquios, traquea o pulmonar
Candidiasis esofágica
Cáncer invasivo cervical
Coccidiomicosis, diseminado o extrapulmonar
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiasis intestinal crónica (de más de un mes de duración)
Enfermedad por CMV (otros órganos que hígado, bazo o nódulos linfáticos)
Retinitis por CMV (con pérdida de visión)
Encefalopatía relacionada con VIH
Herpes Simple. Ulceras crónicas de más de un mes de duración, o bronquitis, neumonía o esofagitis
Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Isosporidiasis intestinal crónica (de más de un mes de duración)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt
Linfoma Inmunoblástico
Linfoma primario cerebral
Mycobacterium avium complex o M. Kansaii pulmonar o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis, pulmonar o extrapulmonar
Neumonía por Pneumocystis Carinii (PCP)
Neumonía recurrente
Leucoencefalopatía focal progresiva
Septicemia recurrente por Salmonella
Toxoplasmosis cerebral
Desgaste debido al VIH (wasting syndrome)

GUIA SUGESTIVA PARA DIAGNOSTICO DE PRESUNCION DE ENFERMEDADES INDICATIVAS DE SIDA

- Candidiasis esofágica
- Mycobacteriosis
- Pneumonía por PCP
- Tuberculosis pulmonar
- Retinitis por CMV
- Sarcoma de Kaposi.
- Toxoplasmosis cerebral

I.XVII. CLASIFICACION Y ESTADIOS

Tabla 2. Resumen del sistema de clasificación para la infección VIH. 1986 ²⁴⁸.

- GRUPO I. Infección aguda
- GRUPO II. Infección asintomática
- GRUPO III. Linfadenopatía persistente generalizada
- GRUPO IV. Otras enfermedades.
 - Subgrupo A: Enfermedad constitucional
 - Subgrupo B: Enfermedad neurológica
 - Subgrupo C: Enfermedades infecciosas secundarias
 - .Categoría C-1: Enfermedades infecciosas 2^{gras} específicas listadas por la definición de caso SIDA por el CDC.
 - .Categoría C-2: Otras enfermedades específicas 2^{gras} infecciosas
 - Subgrupo D: Cánceres 2^{gras}
 - Subgrupo E: Otras condiciones

Tabla 3. Sistema de clasificación revisado para la infección VIH y vigilancia de SIDA definido para adolescentes y adultos.

CATEGORIAS CLINICAS

(1)	(2)	(3)	CATEGORIAS CLINICAS		
			A	B	C
(1)	>500	.A ₁	Asintomático	Sintomática	Condiciones
(2)	200-499	.A ₂	Agudo (primario)	condiciones	indicadores
(3)	<200	.A ₃	VIH o LPG	no A no B	de SIDA

*LPG. Linfadenopatía persistente generalizada. CDC 1986 ²⁴⁸.

Los linfocitos CD4 en número o en porcentaje es generalmente conocido para realizar un seguimiento estrecho de la progresión de la inmunodeficiencia VIH y las cifras de CD4 es la principal muestra utilizada en el manejo clínico de estos pacientes.

Las recomendaciones:

- <500 /mm³ : iniciar tratamiento antirretroviral
- <200/mm³ : profilaxis para PCP

• I.XVII.1. CIFRA DE CELULAS CD4+ CORRESPONDIENTE A CADA ESTADIO DE LA INFECCION POR VIH-1 Y SU DURACION

FASE	CD4+/mm ³	DURACION
• Infección aguda	1000-500	1-4 semanas
• Asintomático	750-200	2-5 años
• Síntomas iniciales	500-100	1-5 años
• Síntomas tardíos	200-50	1-4 años
• Enfermedad avanzada	50-0	0-2 años

Volberling P. Antiviral Academy Meeting, Viena, 1991 ¹⁴².

Tabla 4.

• I.XVII.2. CLASIFICACION O ESTADIOS DE WALTER-REED ¹⁴³

Este sistema utiliza cifras de linfocitos CD4 < o iguales 400/mm³ y la presencia o ausencia de Candidiasis oral, linfadenopatía crónica y pérdida de sensibilidad en el test de hipersensibilidad cutánea.

La mayor dificultad con este sistema es que un gran porcentaje de pacientes con VIH-seropositivos no pueden estar incluidos en un estadio y un individuo puede moverse en cualquier dirección dentro de los estadios.

Se han propuesto otros sistemas de clasificación: **Dolla-Pazner et al.** ¹⁴⁴ propusieron un sistema de clasificación inmunológico utilizando las cifras de CD4, el cociente CD4/CD8 y la cifra total de linfocitos.

Royce et al. ¹⁴⁵, reflejaron un sistema utilizando solamente cifras de CD4 < o iguales a 400/mm³ y la presencia de Candidiasis oral o bien leucoplasia vellosa

representada mejor por una cohorte de varones homosexuales cuando se aplica este sistema que con otras clasificaciones de Walter-Reed o los estadios de clasificación inmunológica.

Los estadios de enfermedad VIH por la cifra de linfocitos CD4+ puede mejorarse significativamente acompañando la cifra con el valor de los niveles séricos de β -2 microglobulina, niveles séricos o urinarios de neopterinina, y otros marcadores inmunes, así como los resultados de una prueba de Ag p24 o el nivel de anticuerpos anti-VIH p24.

Pero estas observaciones no han conducido a un uso amplio del esquema de estadios y permanecen ciertas cuestiones sobre los datos extrapolados derivados de varones homosexuales a mujeres y a otros grupos de riesgo.

La β -2 microglobulina, por ejemplo está frecuentemente elevada en ADVP y puede no ser fiable como un marcador pronóstico en no usuarios de drogas ^{146, 147}

I. XVIII. MANIFESTACIONES ORALES DE LA ENFERMEDAD VIH

Las manifestaciones orales de la enfermedad VIH son frecuentes e incluyen lesiones orales recientemente descritas, así como presentaciones noveles de enfermedades oportunistas previamente conocidas ^{148, 149}.

Reconocerlas requiere una historia clínica detallada examinando y tomando muestras de la cavidad oral ¹⁵⁰.

El sistema inmune humoral, que en un principio se creyó que permanecía normal, está alterado de forma importante, existiendo un estado anormal de activación de los linfocitos B, con niveles elevados de Ig y presencia de inmunocomplejos ¹⁵².

Las lesiones orales son vistas frecuentemente en asociación con todos los estadios de la infección por VIH. Muchas de estas lesiones ocurren como el primer signo clínico de la infección VIH. Estas lesiones incluyen candidiasis, leucoplasia vellosa, verrugas, úlceras y una forma agresiva de enfermedad periodontal. El reconocimiento de lesiones orales puede cambiar el estadio dentro de la clasificación de la infección por VIH ¹⁵³. El diagnóstico de todas las lesiones orales requiere técnicas de investigación adecuadas, incluyendo frotis, cultivos y biopsias.

Inicialmente Pindborg en 1989 ¹⁵⁴ en un intento de clasificar las manifestaciones orales como un signo de presunción de infección por el VIH consideró seis grupos: infecciones fúngicas, bacterianas y víricas, neoplasias, trastornos neurológicos y lesiones de origen desconocido ¹⁵⁵.

Recientemente, en Copenhague en 1993, se ha alcanzado la clasificación de las manifestaciones orales de la infección por VIH y sus criterios diagnósticos, basados en criterios de presunción y de diagnóstico definitivo ¹⁵⁶ con modificaciones a lo

establecido por el **EC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV**, mantenido en Londres en 1992.

La referencia formal a la aparición clínica inicial de la lesión y a los resultados tras una inspección exhaustiva, han sido tenidos en cuenta en la clasificación.

La candidiasis y la leucoplasia vellosa, junto con formas específicas de la enfermedad periodontal (eritema gingival lineal, gingivitis y periodontitis ulcerativa necrotizante, sarcoma de Kaposi y linfoma no-hodgkiniano), están muy asociados a la infección VIH. También se ha descrito la implicación de la glándula parótida en la infección por VIH ¹⁵⁷.

La candidiasis oral y la leucoplasia vellosa pueden ser manifestaciones clínicas iniciales de la infección y un indicador de empeoramiento pronóstico ¹⁵⁷.

Lesiones menos asociadas a la infección VIH y las lesiones vistas en pacientes con esta infección, también son incluidas aquí ¹⁵⁸.

Se pueden considerar como tales: xerostomía, depapilación de lengua, Sd. de boca ardiente: estomatopirosis, queilitis exfoliativa. Signos y síntomas comunes orales en varias etapas de enfermedad, como manifestación temprana de infección VIH ¹⁵⁹.

I.XIX. CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LAS LESIONES ORALES

A rasgos generales, estos criterios asumen un conocimiento de la enfermedad de la mucosa oral.

Estos criterios han sido divididos en criterios de presunción y criterios definitivos. Ellos han de tenerse en cuenta para el primer encuentro clínico con el paciente.

Se acepta que estos criterios pueden no ser perfectos puesto que otras enfermedades pueden presentar características similares.

Los criterios definitivos son aquellos necesarios para establecer un diagnóstico absoluto y pueden requerir pruebas adicionales clínicas o de laboratorio.

En vista de las posibles implicaciones serias de los diagnósticos enumerados en el GRUPO 1, tanto los criterios definitivos, como los de presunción deberían ser verificados antes de que el diagnóstico sea aceptado en pacientes con desconocimiento de ser VIH-positivos.

I.XIX.1. GRUPO 1. Lesiones fuertemente asociadas con infección VIH

• I.XIX.1.1. CANDIDIASIS

La candidiasis oral más frecuente, es la asociada a la *Candida albicans*, aunque otras especies, tales como *C. glabrata* y *C. tropicalis*, son parte frecuente de la flora habitual oral. Un número de factores predisponen a los pacientes a desarrollar candidiasis: infancia, edad avanzada, terapia antibiótica, esteroides y otras drogas inmunosupresoras, xerostomía, anemia, desórdenes endocrinos, e inmunodeficiencia primaria y adquirida. La candidiasis es un hallazgo común en los pacientes con

infección VIH. La candidiasis oral aparece relacionada directamente con los niveles de inmunosupresión ¹⁶⁰. El papel de la saliva en cuanto a reducir el potencial de transmisión del virus VIH, parece ser significativo. Autores describen esta lesión durante el estadio agudo de la infección VIH, ¹⁶¹ pero ello ocurre más frecuentemente con el descenso de los niveles de CD4. Varios artículos indican que la mayoría de las personas con infección VIH son portadores de una reserva de *Candida* durante la presentación clínica de la candidiasis y cuando la candidiasis está oculta ¹⁶². El papel de la *C. Albicans* que puede aparecer en más de 50% de los casos (Greenspan, 1994) es dudoso, y se piensa que se trata de un hongo oportunista que sobreinfecta las lesiones ¹⁶³.

Pertenece al estadio IV-C₂ de la clasificación de los CDC, es un conocido predictor de desarrollo a SIDA.

Esta infección fúngica ha sido descrita en el curso de la primoinfección por VIH ¹⁶⁴.

• I.XIX.1.1.1. CARACTERISTICAS CLINICAS

La presentación clínica de la candidiasis oral varía y son clasificadas como pseudomembranosa, eritematosa y queilitis angular. Estas lesiones pueden ser asociadas con una variedad de síntomas, incluyendo una boca ardiente, problemas con la comida condimentada y cambios en el gusto.

I.XIX.1.1.1.1. *Candidiasis pseudomembranosa*

Placas blancas cremosas sobre la mucosa oral caracterizan la candidiasis pseudomembranosa (ocasionalmente llamada *muquet*). La mucosa puede aparecer roja cuando se remueve la placa. Este tipo de candidiasis puede implicar cualquier parte de la mucosa oral.

I.XIX.1.1.1.2. *Candidiasis eritematosa*

La candidiasis eritematosa aparece clínicamente como una lesión roja, plana. Ocurre frecuentemente en la mucosa palatina y en la superficie del dorso de la lengua. La candidiasis eritematosa puede pasar desapercibida en su apariencia y en datos clínicos e incluso puede permanecer encubierta por otras lesiones, así de este modo puede mantenerse sin tratamiento durante varias semanas.

I.XIX.1.1.1.3. *Candidiasis hiperplásica*

Esta candidiasis es un hallazgo poco frecuente en personas con infección VIH. Las lesiones aparecen blancas e hiperplásicas. Las áreas blancas son debidas a hiperqueratosis y, a diferencia de las placas de la candidiasis pseudomembranosa, no pueden ser removidas al raspado. Estas lesiones pueden confundirse con la leucoplasia vellosa. El diagnóstico de la candidiasis hiperplásica se hace anatomopatológicamente con la presencia de hiperqueratosis acompañada de hifas. La tinción con ácido periódico de Schiff (PAS) se suele hacer para determinar la presencia de hifas. Se ha revisado la clasificación previa hecha en 1991 por **EC Clearinghouse** ¹⁵⁶ en la que se ha eliminado de la clasificación la candidiasis hiperplásica.

I.XIX.1.1.1.4. *Queilitis angular*

Aparece clínicamente como enrojecimiento, ulceración y fisuración, uni o bilateralmente en las comisuras de la boca. Puede aparecer aislada o unida a alguna otra forma de candidiasis.

• I.XIX.1.1.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La candidiasis eritematosa debería diferenciarse de otras lesiones rojas, tales como el sarcoma de Kaposi o de la eritroplasia. Histológicamente, la candidiasis oral contiene hifas de *Candida* en el epitelio superficial cuando se visualiza con tinción de PAS. Las respuestas inflamatorias suelen asociarse con la infección por *Candida* que puede tomar asiento en los pacientes inmunocomprometidos.

• I.XIX.1.1.3. DIAGNOSTICO

La *Candida* es un organismo comensal en la cavidad oral. La candidiasis es diagnosticada por su apariencia clínica y por la detección del organismo en los frotis. Los frotis tomados de las lesiones clínicas se examinan utilizando hidróxido de potasio (KOH), PAS, o tinción de GRAM. Los frotis se toman con cuidado con un depresor de lengua a través de la lesión. La muestra se transfiere a un portaobjetos que contiene una gota de KOH y se cubre con otro portaobjetos. El frotis se examina bajo el microscopio y la presencia de *Candida* se detecta por el hallazgo de hifas y blastosporas. Las hifas y las esporas se ven solamente en frotis de lesiones y no se ven en pacientes sanos en el estadio de portador.

Los cultivos crecen en el medio de *Saboraud*, pueden ser positivos e incluso revelar bajos niveles de colonias. Esto probablemente representa un estadio de portador más que infección activa ¹⁶⁵. El cultivo es útil para establecer las especies de *Candida* pero no es útil para el diagnóstico.

• I.XIX.1.1.4. TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS ORAL

La forma más común de la candidiasis oral asociada a la infección VIH son las formas de candidiasis pseudomembranosa, eritematosa y de queilitis angular. La respuesta al tratamiento suele ser buena, las lesiones orales y los síntomas pueden desaparecer en un rápido y corto período de tiempo (varía desde 2 a 5 días), pero las recidivas son frecuentes a causa de la inmunodeficiencia subyacente. Como otras causas de candidiasis oral, las recurrencias son frecuentes si subyace el problema. La candidiasis oral puede ser tratada bien tópica o sistémicamente. El tratamiento debe mantenerse al menos durante 7 días.

• I.XIX.1.1.4.1. TRATAMIENTO TOPICO

Los tratamientos tópicos son preferidos a causa de la limitada absorción sistémica, pero la efectividad depende de la colaboración del paciente. Incluye la posibilidad de comprimidos vaginales de *nistatina* de 100.000 unidades, disueltos en boca, 3 veces al día. Soluciones de nistatina, enjuagándose durante unos

minutos y luego tragándose para evitar la posibilidad de candidiasis esofágica. También existe otra posibilidad: *cotrimoxazol*, comprimidos orales de 10 mg, disueltos en boca cinco veces al día. También pueden utilizarse comprimidos vaginales disueltos en boca.

El tratamiento efectivo con medicamentos tópicos requiere que sea mantenido en la boca durante 20 a 30 minutos.

• I.XIX.1.1.4.2. TRATAMIENTO SISTEMICO

Varios agentes son efectivos para el tratamiento sistémico. *Ketoconazol*, dosis de 200 mg en una tableta tomada con la comida una vez al día. La colaboración del paciente es generalmente buena. La monitorización cuidadosa de la función hepática es necesaria en el uso a largo plazo por los efectos secundarios, incluyendo la hepatotoxicidad. Hay que tener en cuenta, que en nuestro medio, una proporción importante de seropositivos son a su vez adictos a drogas por vía parenteral, con lo que la posibilidad de una hepatitis B o C es frecuente. La falta de eficacia del ketoconazol puede ocurrir a causa de la limitada absorción en aquellas situaciones con un pH ácido ausente. En casos de aclorhidria, será necesario acidificar el medio de absorción, para su efectividad.

El fluconazol (Diflucan) es un agente antifúngico triazólico efectivo en el tratamiento de la candidiasis. Es el agente sistémico más eficaz de los que se dispone hoy en día, dada su inocuidad (excepto en niños) ya que no es hepatotóxico. La dosis es de 100 mg en una tableta tomada una vez al día. Varios estudios sugieren el fluconazol como agente de profilaxis, aunque la profilaxis más efectiva en cuanto a dosis, todavía no está claro. En cambio, numerosos artículos ¹⁶⁶ describen candidiasis oral y esofágica que dejan de responder al tratamiento con fluconazol, y en algunos de estos casos mantienen cadenas resistentes.

Itraconazol (Sporanox) puede utilizarse también para el tratamiento de la candidiasis oral (200 mg vía oral diariamente durante 14 días).

Ketoconazol, *Fluconazol* e *Itraconazol* puede interaccionar con otros medicamentos como rifampicina, fenitoína, ciclosporina A, digoxina, derivados dicumarínicos e hipoglucemiantes orales. En ocasiones se han tratado las candidiasis con *Anfotericina*. La toxicidad clínica y renal de este fármaco están reducidos cuando la droga se prepara en emulsión grasa. La preparación es simple y con niveles de costo efectivos. Su eficacia es similar a la anfotericina convencional. Los parámetros a medir fueron: tolerancia clínica (fiebre, sudores, náuseas, tensión arterial y pulso), tolerancia biológica (creatinina sérica, electrolitos y valores de magnesio), presencia clínica de candidiasis y concentraciones séricas de anfotericina ¹⁶⁷.

• I.XIX.1.1.4.3. SIGNIFICADO PRONOSTICO

Tanto la candidiasis oral eritematosa y pseudomembranosa se asocian con el elevado riesgo de desarrollo de las infecciones oportunistas que definen el estadio de

SIDA como se ha definido por el CDC ¹⁶⁸. Varios estudios han demostrado una correlación estadística entre la frecuencia de la candidiasis oral en la infección VIH y el descenso en la cifra de linfocitos CD4. Es importante reconocer la candidiasis eritematosa en el examen clínico porque en la persona infectada-VIH asintomática con CD4 entre 200 y 500, su presencia podría sugerir el comienzo del tratamiento con zidovudina.

• I.XIX.1.2. LEUCOPLASIA VELLOSA

Fue la **Dra. Greenspan en 1984** ¹⁶⁹, quien describió esta lesión en los varones homosexuales seropositivos. Esta lesión había sido valorada como una lesión patognomónica de infección por VIH ¹⁷⁰. Se interpreta como una afección oportunista provocada por el virus de Epstein-Barr ¹⁷¹. Actualmente, se la considera como una lesión fuertemente asociada a la infección. Representa la primera lesión epitelial conocida, no tumoral asociada a la infección VIH ¹⁷¹.

La presencia de leucoplasia vellosa oral en personas VIH positivas generalmente indica, pero no siempre, una rápida progresión a SIDA en ausencia de tratamiento antirretroviral ¹⁷².

La lesión puede evolucionar de diferente modo, con o sin tratamiento antirretroviral ¹⁷³.

La leucoplasia vellosa oral (LV), es una lesión blanca que se encuentra preferentemente en los bordes laterales de la lengua. Los clínicos en un principio notificaron la leucoplasia vellosa en San Francisco en 1981 y lo publicaron en 1983 ¹⁶⁹. Hay varios artículos que describen numerosos casos en el mundo, incluyendo Africa ¹⁷⁴. Ocurre en todos los grupos de riesgo para la infección VIH ¹⁷⁵. La leucoplasia vellosa es menos frecuente en niños que en adultos ^{150, 175}. La leucoplasia vellosa ocurre sobre el 20% de aquellos con infección VIH asintomática y se convierte en una lesión frecuente cuando las cifras de CD4 bajan ¹⁷⁶. La leucoplasia vellosa está incluida en el grupo 4, categoría C2 de la definición original del CDC de SIDA y en el B3 de los criterios de 1993 ^{177, 178}. Ningún artículo describe la leucoplasia vellosa en otros lugares que la mucosa oral ¹⁷⁹. La leucoplasia vellosa ocurre en personas no VIH-positivas incluyendo transplantados de médula ósea, corazón o riñón ¹⁸⁰⁻¹⁸³.

En la mayoría de los pacientes es asintomática. Su localización suele ser en la cara lateral de la lengua. Raramente descrita en otras áreas orales.

Su tratamiento debido a que es una lesión asintomática y que tiene un curso fluctuante, en general no precisa tratamiento. En casos severos puede usarse aciclovir oral, aunque las recidivas son habituales.

Como observaciones se puede decir que son afecciones que prácticamente son exclusivas de pacientes VIH-positivos. Es predictor de evolución a SIDA.

La leucoplasia vellosa podría ser el resultado de la infección de las células epiteliales por el virus de Epstein-Barr. Pertenece al grado IV-C₂ de la clasificación de los CDC.

• I.XIX.1.2.1. LEUCOPLASIA VELLOSA Y PROGRESION A LA INFECCION VIH

El diagnóstico de la leucoplasia vellosa, es una indicación de infección VIH así como de inmunodeficiencia; es una indicación para iniciar la evaluación y tratamiento de la enfermedad VIH. La leucoplasia vellosa está correlacionada con un riesgo estadístico de una mayor rapidez en la progresión de la enfermedad VIH ^{170, 184}. La leucoplasia oral se presenta en el 15% de los pacientes con enfermedad por VIH ¹⁸⁵. En un primer estudio en 1987, durante 36 meses, el 30 por ciento de las personas con leucoplasia vellosa progresaron al último estadio de la enfermedad VIH caracterizado por la definición de SIDA por el CDC ¹⁷⁷. En un estudio posterior el 47% progresó a SIDA (según el CDC) durante dos años y 67 por ciento durante cuatro años ¹⁸⁶.

En cambio, aquellas personas con leucoplasia vellosa que progresaron a SIDA más rápidamente eran más anérgicas al antígeno de Candida al diagnóstico de la leucoplasia vellosa, indicando una inmunosupresión significativa en ese momento ^{187, 188}. La progresión a SIDA, según la definición CDC fue más rápida en aquellas personas infectadas por VIH con leucoplasia vellosa que en aquellas sin leucoplasia vellosa, incluso después de tener valores de CD4 regulados ¹⁷⁶.

• I.XIX.1.2.2. PATOGENIA

El virus de Epstein-Barr (VEB) en la leucoplasia vellosa es infrecuente en aquellas pérdidas en los genes EBNA 2 que se han descrito ¹⁸⁸ y en aquellos casos en los que no se encuentra DNA en los estratos basales de VIH ^{189, 190}. En estos casos una falta de respuesta al tratamiento antifúngico o a la demostración de un estado de inmunodeficiencia añadirá peso al diagnóstico de presunción. Las células epiteliales de Langerhans están disminuídas o ausentes en la lesión de la leucoplasia vellosa, que se correlaciona con la presencia de antígenos virales ¹⁹¹. No es conocido si la falta de células de Langerhans es una causa de la leucoplasia vellosa o una consecuencia de la infección por el VEB.

En las muestras de microscopio electrónico, los investigadores han encontrado estructuras consistentes con un grupo de herpes virus ¹⁹². Una estructura consiste en 100 nm de partículas viriónicas y 240 nm de partículas víricas encapsuladas. Otras estructuras son 48 a 52 nm de partículas visibles en el estrato suprabasal. Las superficies más cercanas a la muestra, donde los núcleos están más condensados, alineaciones de estas partículas y partículas agrupadas herpéticas ocurren en la misma célula. Varios artículos ¹⁶⁹ describieron la aparición de estas partículas en las biopsias de la leucoplasia vellosa.

• I.XIX.1.2.3. APARICION CLINICA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Las lesiones de leucoplasia vellosa pueden ser en tamaño y en apariencia uni o bilaterales. Las lesiones son blancas y pueden ser pequeñas con arrugas delgadas verticales sobre el margen lateral de la lengua. La superficie es irregular y puede tener pliegues o proyecciones, algunas veces remarcadas, simulando pelos. En cambio, a

veces, algunas áreas pueden estar lisas y planas. Las lesiones ocurren más frecuentemente sobre los márgenes laterales de la lengua y pueden propagarse hasta cubrir la totalidad de la superficie dorsal de la lengua. Estas lesiones pueden extenderse hacia abajo hasta la superficie ventral de la lengua, donde generalmente aparecen con forma plana. Las lesiones de leucoplasia vellosa también pueden ocurrir sobre la mucosa bucal, generalmente como lesiones planas. Es raro que aparezcan este tipo de lesiones sobre el paladar blando ¹⁹³. Generalmente la leucoplasia vellosa es asintomática.

• 1.XIX.1.2.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se puede encontrar *Candida albicans* en asociación con lesiones de leucoplasia vellosa, y se pueden ver hifas en las muestras que se toman y se examinan con hidróxido potásico. Las hifas se pueden ver en muestras teñidas con ácido per-iódico de Schiff. La administración de drogas antifúngicas pueden cambiar la apariencia de las lesiones pero no las hacen desaparecer. Los clínicos deben distinguirlas de otras lesiones blancas, tales como líquen plano, leucoplasia idiopática, nevus blancos esponjosos, displasias y carcinoma de células escamosas.

• 1.XIX.1.2.5. DIAGNOSTICO

La leucoplasia vellosa debería ser diagnosticada por biopsia para un diagnóstico definitivo. Los clínicos experimentados pueden hacer un diagnóstico de presunción de la leucoplasia vellosa en asociación con la enfermedad VIH de la apariencia clínica. En cambio, la leucoplasia vellosa puede confundirse con candidiasis oral. La apariencia microscópica típica de leucoplasia vellosa incluye acantosis, paraqueratosis remarcada con la formación de arrugas y proyecciones de queratina, áreas de células balonzantes y poca o ninguna inflamación en el tejido conectivo. Los cambios balonzantes semeja la koilocitosis. Las células están agrandadas, algunas contienen células balonzantes agrandadas con núcleos picnóticos. Algunas contienen halos perinucleares ^{194, 195}.

El diagnóstico definitivo de la leucoplasia vellosa requiere la demostración del VEB ¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. El VEB puede ser demostrado rápidamente en las muestras de biopsia a través de una gran variedad de técnicas ¹⁹². Las células tomadas de la lesión de leucoplasia vellosa por raspado puede utilizarse para un diagnóstico no invasivo utilizando hibridación *in situ*. No hay datos referidos al patrón de la expresión génica latente del VEB, y permanece sin resolver si la infección latente en verdad ocurre en los estratos basales de la leucoplasia oral vellosa. Esta lesión está causada por infección directa repetida de las células de capas superiores epiteliales con virus de la saliva o de células adyacentes infectadas en fase de replicación, más que por una infección EBV latente de células epiteliales basales con una diferenciación que depende del inicio o estallido a infección productiva, como se propuso previamente ¹⁹⁹⁻²⁰⁰.

Los pacientes con SIDA y COMPLEJO-ASOCIADO A SIDA han sido referidos por tener altos títulos de anticuerpos similar a los de aquellos pacientes con persistente o

reactivación del EBV. Además, según Belton et al.,²⁰¹ el nivel de EBV en los lavados orofaríngeos se aproxima a la de aquellos pacientes con infección activa mononucleósida.

La relación del EBV con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo está bien documentado²⁰²⁻²⁰⁵. El potencial oncogénico de este virus está discutido.

El EBV y el VPH están presentes frecuentemente en la leucoplasia vellosa. El VPH se puede encontrar regularmente en la mucosa oral normal¹. Eversole et al.,²⁰⁴ y Barr et al.,¹ identificaron HPV DNA en dos casos aislados de leucoplasia vellosa.

• I.XIX.1.2.6. TRATAMIENTO

Generalmente la leucoplasia vellosa es asintomática y no requiere tratamiento. La leucoplasia vellosa es casi siempre una manifestación de la infección VIH, y los clínicos clasificarían la evaluación de la enfermedad VIH y adaptarían el tratamiento para los pacientes con leucoplasia vellosa. La leucoplasia vellosa ha desaparecido en pacientes que reciben altas dosis de acyclovir para herpes zoster, presumiblemente a causa de la actividad del acyclovir contra el VEB^{188, 205}. La dosis de acyclovir, 3 o 4 g al día durante 7 a 16 días, generalmente causa desaparición de las lesiones, a las dosis de mantenimiento de 1,200 mg al día puede parar la lesión.

La eliminación o la resolución clínica casi completa de la lesión ha ocurrido en pacientes tratados en grupos preeliminares con la droga experimental desciclovir, un análogo del acyclovir. En cambio, las lesiones de leucoplasia vellosa recurrieron de 1 a 4 meses después de que finalizó el tratamiento con desciclovir²⁰⁶. Los casos aportados describen la desaparición de la leucoplasia vellosa durante el tratamiento con ganciclovir, zidovudina y pentamidina en aerosol. Algunos autores han demostrado que la leucoplasia vellosa aparece y desaparece en personas que toman zidovudina¹⁷³.

Así como la leucoplasia vellosa puede encontrarse en aquellos casos en los que los linfocitos CD4 están alrededor de 200 células por mm³, su diagnóstico puede determinar el comienzo de la terapia antirretroviral.

Ocasionalmente, la *Candida albicans* puede encontrarse en las lesiones de leucoplasia vellosa. El tratamiento consiste en medicaciones antifúngicas.

• I.XIX.1.3. SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi (SK) puede ocurrir, bien sea sólo o en asociación con lesiones en piel o de forma diseminada²⁰⁷. Es el tumor maligno más frecuente en los pacientes afectos de SIDA. El sarcoma de Kaposi puede ser característico de varias inmunodeficiencias, pero es más prevalente en la infección VIH¹⁸¹. Se estima que el 34% de todos los pacientes que sufren esta enfermedad serán diagnosticados de sarcoma de Kaposi durante el curso de su enfermedad y este tumor es la primera manifestación en no menos del 15% de los casos. Las lesiones intraorales se han referido como otros lugares y pueden ser la primera manifestación del estadio final de la enfermedad VIH (SIDA). SK ocurre más frecuentemente en hombres, pero también se ha observado en mujeres²⁰⁸ y hay que destacar que la prevalencia de esta enfermedad ha ido descendiendo en los últimos años¹⁸⁴.

• I.XIX.1.3.1. CARACTERISTICAS CLINICAS

El sarcoma de Kaposi puede aparecer como una lesión roja, azul o de color púrpura. Puede ser plana o elevada, solitaria o múltiple. La más frecuente localización oral es el paladar duro, pero las lesiones pueden ocurrir sobre cualquier parte de la mucosa oral, incluyendo la encía, paladar blando, y la mucosa bucal. Ocasionalmente, el color amarillento en la mucosa rodea la lesión del SK.

Las lesiones orales de SK pueden crecer, ulcerarse e incluso infectarse. Es esencial una muy buena higiene oral para minimizar estas complicaciones.

• I.XIX.1.3.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El sarcoma de Kaposi debe diferenciarse de aquellas lesiones vasculares tales como hematomas, hemangiomas, tumores vasculares, granulomas piogénicos, y lesiones pigmentadas tales como máculas orales melanóticas. El diagnóstico se hace del examen histológico^{209 - 210}. Su origen está en el tejido conjuntivo perivascular, con un cuadro histológico variado: enfermedad granulomatosa, inflamatoria o neoplásica. Afecta la piel, y un 10% a las vísceras: pulmones, aorta, músculo cardíaco, riñón y glándulas suprarrenales, pene, páncreas, bucales, faríngeas y laríngeas ocasionalmente.

Originalmente apareció en italianos, hebreos mayores de 40 años y luego en Africa Ecuatorial. Es más frecuente en varones que en mujeres. La piel de las extremidades es la más afectada. Aparecen máculas purpúreas únicas o múltiples que se agrandan y se agrupan dando masas nodulares firmes, levantadas, discretas y fijas. La presencia de lesiones múltiples da un origen multicéntrico y es más frecuente que una diseminación metastásica. La erupción comienza en terminación de extremidades y desde allí se propaga hasta el tronco. La aparición de las lesiones orales es semejante al de las lesiones de la piel. El tratamiento de lesiones locales es bueno con radioterapia, el pronóstico es variable. En pacientes de edad avanzada el curso es más lento y puede vivir 10-15 años a pesar de la formación de nuevas lesiones cutáneas. La versión granulomatosa es más benigna²¹¹.

Es una enfermedad progresiva, variable. Hay coexistencia del SK con: leucemia, Enf. de Hodking, sarcoma de células del retículo, linfoblastoma, linfosarcoma y timomas. Hay una implicación reticuloendotelial e inmunológica en la oncogénesis de este sarcoma. En pacientes con trasplantes y con tratamiento inmunosupresor y con el VHS-I tiene relación.

En el 80% es un proceso neoplásico crónico lento. En varones mayores de 50 años generalmente no es mortal. En el 10-20% es un proceso agudo, maligno, fulminante, sobre todo en pacientes con complicaciones viscerales, si hay metástasis mueren 1-2 años después.

La supervivencia media es de 8-10 años (tras el diagnóstico) pero varía de 1 a 50 años.

El diagnóstico es por biopsia: células fusiformes, lagunas como ranuras con residuos de hemosiderina y elementos vasoproliferativos. El tiempo de coagulación y de sangría están habitualmente normales. El recuento completo de elementos celulares

de la sangre "fórmula leucocitaria" es normal. Hay un 25% de monocitosis. La anemia cuando existe suele indicar una complicación hemorrágica visceral y terminación rápida de la enfermedad.

Afecta preferentemente a homosexuales. Se observa también en otro tipo de pacientes VIH-positivos (ADVP, hemofílicos). Se ha descrito su aparición en pacientes contagiados por vía heterosexual o postransfusional a través de individuos homosexuales con sarcoma de Kaposi. También se ha descrito en individuos homosexuales VIH negativos. Se sugiere la presencia de un factor desconocido. En el 9% de los casos se manifiesta inicialmente en la enfermedad. En el 20-60% de los pacientes, en algún momento de su enfermedad (datos de homosexuales preferentemente). El 5% con presentación de lesiones únicamente en mucosa oral o tracto intestinal ²¹².

Los estadios del sarcoma de Kaposi (según la clasificación de la Universidad de California, Los Angeles): Estadio I: Forma cutánea limitada (menos de 10 lesiones) ó afectación de una sola área anatómica. Estadio II: Forma cutánea diseminada (más de 10 lesiones o afectación de más de un área anatómica). Estadio III: Afectación únicamente visceral (gastrointestinal, linfática). Estadio IV: Afectación cutánea y visceral o afectación pulmonar. Subtipos: A: ausencia de síntomas sistémicos, B: presencia de fiebre de más de 37,8°C en ausencia de otra causa responsable o pérdida de peso de más del 10% ²¹³.

Generalmente, no hay problemas de sangrado asociados a la biopsia del sarcoma de Kaposi oral. En cambio, la aspiración de la lesión antes de la biopsia puede ser útil para descartar la presencia de un hemangioma. Lesiones pequeñas, planas son de estadios precoces probablemente y la apariencia histológica es diferente de aquellas más grandes, lesiones nodulares que son probablemente más avanzadas. Las lesiones precoces puede ser difícil de diagnosticar histológicamente porque recuerdan proliferaciones endoteliales. El sarcoma puede aparecer de repente, después de días de una exploración normal oral, en zonas de la boca que previamente no estaban implicadas para nada. Hay que hacer un seguimiento de esta lesión en los pacientes con infección VIH.

• I.XIX.1.3.3. TRATAMIENTO

El tratamiento para las lesiones orales del sarcoma de Kaposi dependerán de su número, tamaño y localización. El método terapéutico dependerá de la efectividad del tratamiento sobre la mucosa adyacente, dolor asociado al tratamiento, interferencia con el comer o el hablar, y la preferencia del paciente. Es importante que la terapia para las lesiones de sarcoma de Kaposi que implican la encía, sean precedidas de profilaxis e higiene dental.

La respuesta a la terapia será mayor si toda la placa y cálculo se remueve.

El tratamiento local es apropiado para las lesiones orales grandes del sarcoma de Kaposi que interfieren con la comida y el habla ^{214 - 215}. El sarcoma de Kaposi oral puede ser

tratado quirúrgicamente o con quimioterapia localizada intralesional. La remoción quirúrgica puede ser realizada bajo anestesia local con láser. Vinblastina intralesional es útil para el tratamiento de lesiones pequeñas, particularmente sobre el paladar o la encía. El dolor prácticamente desaparece varios días después de la terapia ²¹⁴.

La aplicación local de agentes esclerosantes puede reducir el tamaño de las lesiones orales. La radioterapia puede indicarse para las lesiones grandes y múltiples. En cambio, una aparición rápida y severa de mucositis puede ocurrir con la radioterapia ²¹⁷. La mucositis puede ser peor que la esperada para la cantidad de radiación dada. Una dosis aislada de 800cGy o una dosis fraccional equivalente se utiliza frecuentemente y produce una buena respuesta. Los efectos colaterales tales como xerostomía, se ven muy raramente.

- **I.XIX.1.4. LINFOMA**

- **I.19.1.4.1. CARACTERISTICAS CLINICAS**

El linfoma no-Hodgkiniano, difuso, indiferenciado es una neoplasia maligna frecuentemente asociada a la enfermedad VIH ^{217, 218}. Se ha establecido que el riesgo de aparición de linfomas en pacientes con infección por VIH es de 10-15 veces superior al que presenta la población sana de la misma edad, y unas 1000 veces superior para linfomas específicos como el de Burkitt, que constituye un 25% de los casos de linfoma en pacientes afectados de SIDA.

La mayoría tiene su origen en las células B, y el virus de Epstein-Barr está presente en numerosos casos. El linfoma puede ocurrir en cualquier lugar de la cavidad oral ²¹⁹ y puede estar implicado tejidos blandos con o sin pérdida de hueso. La lesión puede presentarse como firme, indolora y puede estar hinchada y ulcerada. Algunas lesiones orales pueden aparecer con ulceraciones superficiales. El linfoma no-hodgkiniano puede aparecer como solitario sin evidencia de enfermedad diseminada.

- **I.XIX.1.4.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

El linfoma no-hodgkiniano puede confundirse con úlceras aftosas mayores y raramente con pericoronaritis asociada con la erupción de un tercer molar. El diagnóstico del LNH debe hacerse a través del examen histológico de muestras de biopsia.

- **I.XIX.1.4.3. TRATAMIENTO**

Después del diagnóstico de las lesiones orales, el paciente debe referirse para posterior evaluación para la presencia de enfermedad diseminada y tratamiento.

• I.XIX.1.5. ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal es un problema bastante frecuente en los pacientes infectados por VIH tanto sean asintomáticos como sintomáticos ^{220 · 221}.

Se ha estudiado la prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal entre hombres y mujeres heterosexuales con SIDA. Se obtuvo el resultado de 91% de prevalencia en mujeres frente al 73% en hombres. Hubo marcada severidad en el grupo de mujeres comparado con el de hombres ²²².

Estas condiciones han determinado los conceptos de *gingivitis eritematosa linear* (LEG) y *periodontitis necrotizante (NP)*, porque su presentación clínica difiere de aquellas lesiones en las personas no infectadas por VIH.

• I.XIX.1.5.1. CARACTERISTICAS CLINICAS

La gingivitis eritematosa lineal y la periodontitis necrotizante suelen ocurrir en bocas limpias donde hay muy poca placa o cálculo para que ocurra la gingivitis. El inicio suele ser repentino, con rápida pérdida de hueso y de tejido blando. En la LEG, la encía puede estar enrojecida y edematosa. Algunos pacientes se quejan de sangrado espontáneo. En el inicio agudo de la gingivitis ulcerativa, las úlceras ocurren en las puntas de las papilas interdetales y a lo largo de los márgenes gingivales. Suelen quejarse de auténtico dolor.

Las úlceras cicatrizan, dejando la papila gingival con una apariencia característica crateriforme.

La NP puede presentar una pérdida rápida de hueso de soporte y de tejido blando. Típicamente, esta pérdida de hueso ocurre simultáneamente con la falta de formación de bolsas periodontales, algunas veces implicando áreas localizadas en la boca. Los dientes pueden perderse y en ocasiones se caen, pero los sitios implicados pueden parecer sanos.

La estomatitis necrotizante puede desarrollarse y pueden aparecer áreas de hueso necrótico a lo largo de la encía marginal. El hueso puede aparecer en forma de secuestros. Los pacientes con NP y estomatitis necrotizante frecuentemente se quejan de dolor extremo y de sangrado espontáneo ²²³.

• I.XIX.1.5.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La historia clínica del paciente y la apariencia clínica hacen el diagnóstico. Es difícil distinguir algunas veces este tipo de enfermedad periodontal de la enfermedad periodontal no relacionada con el VIH. En cambio, las quejas de dolor severo, inicio rápido y destrucción más rápida en una boca frecuentemente sana es infrecuente para la enfermedad periodontal no relacionada con el VIH.

• I.XIX.1.5.3. TRATAMIENTO

Los clínicos referirán a estos pacientes a un periodoncista o a un dentista para su tratamiento. El protocolo a seguir ha originado un éxito razonable: desbridamiento local, irrigación con povidona yodada, raspaje y alisado radicular y mantenimiento con un colutorio bucal con clorhexidina, una o dos veces al día. Los estudios muestran que la adición de clorhexidina a esta lesión origina una mejoría importante a las condiciones periodontales.

En los casos de NP, el metronidazol, amoxicilina y clavulánico ó la clindamicina deberían asociarse al tratamiento ^{224, 225}.

• I.XIX.1.5.4. DIFERENTE CURSO EN LA INFECCION VIH

La microbiología ²²⁶ en la enfermedad periodontal en los pacientes infectados por el VIH no ha sido todavía descrita ²²⁴. La flora oral asociada con LGE y NP aparenta ser similar a aquella asociada con la enfermedad periodontal vista en las personas no infectadas por VIH. Los agentes causales suelen ser gérmenes anaerobios, asociados a candidas. Tales como *el Actinobacillus actinomycetemcomitans, Wolinella recta, peptostreptococcus micros* y *Bacteroides intermedius*, bajos niveles de *Candida albicans* y bacilos entéricos, Gram negativos o *Bacteroides fragilis, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium varium* y *Eubacterium aerofaciens* ²²⁶.

En algunos casos se han aislado espiroquetas llamadas patógenas orales (PROS) ²²⁷. Las recurrencias o los episodios agudos son comunes y la respuesta a tratamientos convencionales suelen ser pobres. En cambio, las estrategias terapéuticas y las frecuentes recaídas pueden producir tratamiento local efectivo de la LGE y NP ²²⁵. Todavía no es conocido la relación entre estas condiciones y la progresión de la enfermedad por VIH.

I.XIX.2. GRUPO 2. Lesiones menos asociadas con la infección VIH

Entre los cambios hechos a esta parte de la clasificación las infecciones por citomegalovirus han sido movidas del grupo 2 al 3 mientras que las lesiones de pigmentación melánica han sido transferidas del 3 al 2.

• I.XIX.2.1. *MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELULLARE*

Un artículo describe un caso clínico de *Mycobacterium avium-intracellulare* que se presentó como masas granulomatosas localizadas en el paladar y en la encía de la cavidad oral. Se diagnosticó con tinción AFB (*acid-fast bacilli*) de una biopsia de la lesión ²²⁸.

- **1.XIX.2.2. CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS**

Se ha descrito un artículo en el que se describía el *Cryptococcus neoformans* como el agente causal de una masa ulcerada en el paladar duro de un paciente con historia previa de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se diagnóstico por biopsia de paladar duro ²²⁹.

- **1.XIX.2.3. HERPES SIMPLEX**

El *herpes simplex* causa, tanto de forma primaria como secundaria, o como enfermedad recurrente lesiones en la cavidad oral. La gingivoestomatitis herpética primaria ocurre en la niñez y jóvenes y adultos pueden seguirse de recurrencias frecuentes. Siguiendo al episodio primario, el virus se mantiene latente en el ganglio trigémino. El herpes oral recurrente ocurre en cualquier edad tanto intra como extraoralmente.

- **1.XIX.2.3.1. CARACTERISTICAS CLINICAS**

El herpes labial recurrente ocurre en el borde bermellón de los labios. El paciente puede referir una historia de quemazón o dolor, seguido de la aparición de pequeñas vesículas. Estas se rompen y forman costras. El herpes intraoral recurrente; aparece como agregados de vesículas pequeñas y dolorosas que se rompen y se ulceran y generalmente tienen una evolución de 7 a 10 días. Las lesiones generalmente ocurren sobre la mucosa queratinizada del paladar duro y de la encía.

- **1.XIX.2.3.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

La elevación de los títulos de anticuerpos de un suero inicial y de convalecencia confirman la gingivoestomatitis herpética primaria. Examinando los frotis de lesiones (tratadas con tinciones de *Papanicolaou*) la presencia de numerosas células gigantes multinucleadas, confirman el herpes recurrente. Es posible la demostración del herpes simple tipo I y II por la aplicación de anticuerpos monoclonales a los frotis de las lesiones ²³⁰. Los clínicos pueden diferenciar entre las lesiones del *herpes simplex* recurrente intraoral, que siempre ocurren sobre la mucosa queratinizada (tales como el paladar duro o la encía) y las úlceras recurrentes aftosas, que siempre aparecen sobre la mucosa no queratinizada. El herpes intraoral recurrente puede aparecer más frecuentemente en los pacientes infectados por VIH. Las lesiones pueden ser muy dolorosas y de evolución lenta.

- **1.XIX.2.3.3. TRATAMIENTO**

No hay tratamiento para erradicar de forma permanente las infecciones por *herpes simplex* orales, pero en algunos casos el acyclovir puede acortar el tiempo de evolución para episodios individuales. La dosis óptima de acyclovir oral todavía no se ha determinado, pero 1.000 a 2.000 mg (200 mg cinco o seis veces al día) pueden ser útiles para el acortamiento en la duración de las lesiones orales. Algunos artículos describen herpes recurrentes resistentes al Acyclovir, incluyendo un caso que implica la

piel facial, labios, nariz, y boca. Después del tratamiento con foscarnet, las lesiones remitieron ²³¹.

- **I.XIX.2.3.4. SIGNIFICADO PRONOSTICO**

No hay asociación conocida entre el herpes recurrente intraoral y la mayor rapidez en la progresión de la enfermedad por VIH. En cambio, hay una impresión clínica que la recurrencia de las infecciones por *herpes simplex* pueden ser más frecuentes en pacientes con infección VIH sintomática ²³².

- **I.XIX.2.4. HERPES ZOSTER**

El virus de la varicela-zoster (VHZ) causa el herpes zoster (zona). La enfermedad ocurre en la vejez y en los inmunodeprimidos.

- **I.XIX.2.4.1. CARACTERISTICAS CLINICAS**

El herpes zoster oral generalmente causa lesiones de la piel. Seguidos de un período prodrómico de dolor, múltiples vesículas aparecen sobre la piel de la cara, labios y de mucosa oral. Las lesiones de la piel y de la boca son frecuentemente unilaterales y seguidas de la distribución de los ramas maxilar y/o mandibular del nervio trigémino. Las formas cutáneas de las lesiones forman costras y la coalescencia de las lesiones orales forman grandes úlceras. Frecuentemente las úlceras afectan la encía, y la queja de dolor dentario puede ser un síntoma precoz.

- **I.XIX.2.4.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

La aparición de estas lesiones y su distribución son patognomónicas.

- **I.XIX.2.4.3. TRATAMIENTO**

El acyclovir limita la duración de las lesiones. Para el herpes zoster el acyclovir como dosis standarizada de 800 mg cinco veces al día, es considerablemente más alta que las dosis para el herpes simple.

- **I.XIX.2.5. LESIONES POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Verrugas orales, papilomas, verrugas cutáneas y genitales son asociadas con el virus del papiloma humano (VHP) ¹⁵¹. Verrugas anales han sido descritas frecuentemente entre varones homosexuales.

- **I.XIX.2.5.1. CARACTERISTICAS CLINICAS**

Las lesiones del VPH en la cavidad oral pueden aparecer como nódulos solitarios o múltiples. Ellos pueden ser sésiles o pediculados; o aparecer como masas múltiples planas o elevadas, presentando hiperplasia focal epitelial o con proliferaciones como en coliflor o en forma de pequeñas papilas.

Se han identificado los tipos de VPH 7, 13 y 32 en algunas de estas verrugas orales ²³³. A causa de que los tipos encontrados en las lesiones orales en los pacientes infectados

por el VIH son diferentes que los tipos asociados con las verrugas anogenitales, los clínicos probablemente no usarán el término *condyloma acuminata* para describir las lesiones orales por VPH.

- **1.XIX.2.5.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Es necesario el uso de la biopsia para el diagnóstico histológico. No hay asociación conocida entre las lesiones orales HPV y la progresión de la enfermedad más rápida, pero las verrugas orales se ven más frecuentemente en la población infectada por VIH que en la población en general.

- **1.XIX.2.5.3. TRATAMIENTO**

Las lesiones orales por VPH pueden ser extirpadas quirúrgicamente utilizando anestesia local. La cirugía por láser de dióxido de carbono puede extirpar numerosas verrugas planas, pero puede ocurrir recidiva y pueden ser necesarios varias intervenciones.

- **1.XIX.2.6. PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA**

Hay artículos que han descrito la púrpura trombocitopénica idiopática en relación a la infección por VIH. Las lesiones orales pueden ser la primera manifestación de esta enfermedad.

- **1.XIX.2.6.1. CARACTERISTICAS CLINICAS**

Petequias, equimosis, y hematoma puede ocurrir en cualquier lugar de la mucosa oral. El sangrado espontáneo de la encía puede ocurrir, y hay pacientes que refieren que encuentran sangre en su boca de repente.

- **1.XIX.2.6.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Los clínicos deben diferenciar PTI de otras lesiones vasculares tales como el SK. A causa del alto potencial de sangrado espontáneo, el clínico debería realizar análisis hemáticos de plaquetas antes de realizar otros procedimientos diagnósticos.

- **1.XIX.2.7. ENFERMEDAD DE LAS GLANDULAS SALIVARES**

La enfermedad de las glándulas salivares asociada a la infección por VIH (HIV-SGD) puede presentarse como xerostomía con o sin agrandamiento de las glándulas salivares ²³⁴.

Varios artículos describen agrandamiento de las glándulas salivares en niños y en adultos con infección VIH generalmente implicando la glándula parótida. El agrandamiento de las glándulas salivares son leves pero no fluctuantes. En algunos casos, el agrandamiento de las glándulas salivares se debe a la presencia de quistes linfoepiteliales ²³⁵.

Schioldt et al., ²³⁶ encontraron que nueve de 12 pacientes (11 adultos y un niño) con HIV-SGD tuvieron un agrandamiento de glándulas salivares. Tres tuvieron xerostomía. Las biopsias de estos pacientes procedentes de glándulas salivares de labio

mostraron características clínicas similares a aquellas del síndrome de Sjögren ²³⁵. En cambio, el infiltrado linfocítico en la HIV-SGD es predominantemente de células CD8, a diferencia del Sd. de Sjögren, que es predominantemente de células CD4 ²¹⁸.

No hay evidencia de la presencia de virus de Epstein-Barr o de citomegalovirus en las biopsias de glándulas salivares ²³⁶. La causa es desconocida, pero puede ser una reacción autoinmune o una infección con CMV y consiguiente inflamación de las glándulas salivales. La presencia del CMV en los individuos infectados con VIH es habitual y es bien conocida la predilección del CMV por las glándulas salivales.

Un artículo describe una asociación entre la HIV-SGD y HLA-DR5 y HLA-B35 como antígenos de superficie ²³⁷.

La etiología de HIV-SGD está todavía siendo desconocida pero el agrandamiento de las glándulas parótidas puede ser una fuente de anuncio y de infección VIH.

• I.XIX.2.7.1. TRATAMIENTO

El extirpar las glándulas parótidas y su agrandamiento se recomienda raramente. La xerostomía (queja de boca seca) se ve algunas veces en individuos con HIV-SGD. El uso de estimulantes salivares tales como chicles sin azúcar o caramelos sin azúcar puede proporcionar alivio. El uso de sustitutos salivares puede ser también de utilidad. Un aumento de caries, es frecuente que ocurra, de este modo debe utilizarse colutorios ricos en flúor, de uso diario y las visitas periódicas al dentista se deben hacer dos o tres veces al año.

I.XIX.3. GRUPO 3. Lesiones vistas en la infección VIH

Este grupo fue previamente titulado "lesiones posiblemente asociadas con el VIH". Varias condiciones en este grupo han sido excluidas de la clasificación totalmente.

Elas incluyen: infecciones bacterianas causadas por *Enterobacter cloacae*, una exacerbación de la periodontitis apical, osteomielitis, sinusitis, celulitis submandibular y quizás, más notablemente el carcinoma de células escamosas ¹⁸⁴.

La hiperpigmentación melánica ha sido transferida del grupo 3 al 2. Una nueva sección de lesiones víricas ha sido introducido dentro del grupo 3 para incluir las lesiones asociadas al citomegalovirus (movido del grupo 2) y *el molloscum contagiosum*. Finalmente, la estomatitis aftosa recurrente (RAS) ha sido añadida al grupo 3. Aunque la incidencia global de RAS, puede no ser mayor en los individuos VIH-positivos, la incidencia de los tipos mayores o herpetiformes de RAS está incrementada ²³⁸.

- **I.XIX.3.1. CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS**

Varios artículos han descrito varios casos de carcinoma de células escamosas en varones homosexuales jóvenes ²³⁹. En cambio, no está claro la evidencia que sugiere que estos casos estén directamente relacionados a la infección por VIH.

- **I.XIX.3.1.1. CARACTERISTICAS CLINICAS**

El carcinoma de células escamosas puede aparecer como un area rojo, blanquecino o areas combinadas rojo-blanco o como una úlcera. La lesión puede ser plana o elevada.

- **I.XIX.3.1.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

El carcinoma de células escamosas debe diferenciarse de eritroplasia, leucoplasia, úlcera aftosa recurrente y úlceras traumáticas. El diagnóstico depende de un examen histológico de las muestras de biopsia.

- **I.XIX.3.1.3. TRATAMIENTO**

Después del diagnóstico, el médico debe remitir el paciente a un otorrinolaringólogo y oncólogo para el tratamiento radioterápico. No hay datos publicados sobre el curso de este tumor en los pacientes VIH infectados respecto a los no infectados VIH.

- **I.XIX.3.2. CITOMEGALOVIRUS**

Se han descrito ²⁴⁰ las úlceras orales causadas por *el cytomegalovirus (CMV)*. Estas úlceras pueden aparecer sobre cualquier superficie mucosa y pueden aparecer similares a las ulceras aftosas ²⁴¹. En cambio, a diferencia de las úlceras aftosas, que generalmente tienen un halo eritematoso marginal, las úlceras del CMV aparecen necróticas con un halo blanco ²⁴². Cuando se presentan sobre la encía, las úlceras pueden parecerse a la periodontitis necrosante²⁴³.

El diagnóstico de las úlceras por CMV se hace por biopsia. La inmunocitoquímica puede ayudar al diagnóstico.

Las úlceras por CMV en la cavidad oral pueden ocurrir con enfermedad diseminada por CMV y así diagnosticarse las úlceras orales por infección de CMV que deben seguirse de una exploración por enfermedad sistémica de este virus.

- **I.XIX.3.3. ULCERACIÓN ORAL**

Las úlceras orales conocidas como úlceras aftosas recurrentes (RAUs) en pacientes infectados por VIH son referidas con alta frecuencia ²⁴⁴. La causa de estas úlceras es desconocida, aunque pueden existir muchos factores, incluyendo el stress y agentes infecciosos. En los pacientes infectados por VIH, las úlceras están bien circunscritas con márgenes eritematosos. Las úlceras del tipo de aftosis menor pueden aparecer como lesiones solitarias sobre 0,5 a 1,0 cm. El tipo herpetiforme aparece como racimos de pequeñas úlceras (1-2 mm), generalmente en el paladar blando y en orofaringe. El tipo de aftosis mayor aparece como úlceras extremadamente grandes y

necróticas de 2-4 cm ²⁴⁵ . La aftosis mayor es muy dolorosa y puede durar durante varias semanas.

- **I.XIX.3.3.1. DIAGNOSTICO**

Las úlceras pueden presentar un problema diagnóstico. Las aftosis recurrentes herpetiformes pueden semejar las lesiones de la infección por el virus Cosackie, y la aftosis mayor recurrente puede necesitar biopsia para excluir una posible malignidad, tal como puede ser el linfoma, o una infección oportunista, tal como la histoplasmosis. Las úlceras generalmente ocurren sobre mucosa no queratinizada, esta característica diferencia estas lesiones de las causadas por herpes simple.

- **I.XIX.3.3.2. TRATAMIENTO**

El tipo de aftosis recurrente oral generalmente responde muy bien a los esteroides tópicos.

Se han descrito casos de personas infectadas por VIH con úlceras aftosas en boca y en el tracto gastrointestinal. La terapia sistémica esteroidea en estos casos se ha visto útil ²⁴⁶.

- **I.XIX.3.4. PATOLOGIA NEUROLOGICA**

- **I.XIX.3.4.1. PARALISIS FACIAL**

- **I.XIX.3.4.2. NEURALGIA TRIGEMINAL**

Los trastornos neurológicos son una fuente significativa de morbilidad en los pacientes con infección VIH. Se ha estimado que al menos 50-60% de los pacientes con disfunciones neurológicas por SIDA las desarrollan en el curso de la enfermedad.

Las neuropatías periféricas pueden observarse durante todos los estadios de la infección por VIH. En los pacientes con SIDA el más frecuente de los tipos de neuropatía es una polineuropatía sensorial simétrica distal. Los signos y síntomas más frecuentes son: sudoraciones, parestesias y disestesias dolorosas. En la literatura dental en la mayoría de los pacientes con trastornos neurológicos se ven afectados por los nervios craneales, entre ellos el quinto y el séptimo.

La parálisis facial puede ocurrir en cualquier estadio de la infección VIH y la presentación clínica es variable. La mayoría de los casos se inician con una parálisis de Bell, una parálisis periférica aislada unilateral de instauración repentina y de origen desconocido. La mayoría de los pacientes se recuperan o mejoran en pocas semanas. Respecto a la etiopatogenia es multifactorial y poco clara. Se piensa que el VIH está directamente implicado, aunque hay otros muchos factores: proteínas virales, sustancias metabólicas, autoinmunidad y tal vez infiltración de los nervios por neoplasias (por ejemplo linfomas). Otras posibles causas incluyen CMV y sfilis ²⁴⁷.

I.XX. TRANSTORNOS HEMATOLOGICOS E INFECCION POR EL VIH

Los trastornos hematológicos son frecuentes en pacientes con infección por el VIH, siendo mayor su incidencia en los pacientes con SIDA establecido. Se afectan desde una a las tres series de células sanguíneas, apareciendo anemia, leucopenia (con neutropenia y linfopenia) y trombopenia. Estos trastornos no suelen tener repercusión clínica, ni requerir tratamiento específico. En otras ocasiones al administrar zidovudina, cotrimoxazol, pirimetamina u otros fármacos mielodepresores, los enfermos presentan frecuentemente toxicidad hematológica.

I.XX.1 ANOMALIAS EN LA MEDULA OSEA

En la Tabla 5 se muestran las principales anomalías observadas en la médula ósea de enfermos con infección por el VIH. En general, la médula ósea puede ser normo o hiper celular, siendo frecuente encontrar en ella agregados de linfocitos atípicos, hemofagocitosis histiocítica, aumento de la reticulina y disminución del hierro tñngible. En casos de enfermedad avanzada pueden observarse cambios displásicos asociados a alteraciones de la maduración de todas las series celulares que suelen ser más acusados en la serie blanca, en la que el cuadro es similar a un síndrome mielodisplásico. La patogenia de estas alteraciones no es bien conocida, aceptándose que es multifactorial. Se han descrito anticuerpos frente a la glicoproteína de la envoltura del VIH (gp-120) que producirían una inhibición de la maduración de las células progenitoras de la médula ósea. Los niveles de vitamina B₁₂ están bajos hasta en un 10% de los pacientes con SIDA, por disminución en su absorción. En las infecciones por MAI y CMV, se observa con frecuencia anemia y leucopenia.

Siempre, es importante destacar en estas citopenias invasión medular (por linfoma, etc...). La hipoplasia eritroide se ha asociado a desequilibrio entre los linfocitos CD4 y CD8, a la disminución del factor activador de la eritropoyesis secretado por macrófagos infectados, y a incremento de linfoquinas e inmunoglobulinas supresoras de hematopoyesis.

Tabla 5. Médula ósea en pacientes con infección por VIH.

- Aumento de reticulina
- Transformación gelatinosa
- Alteraciones líneas celulares
 - a-Serie eritroide:
 - .reticulocitopenia
 - .diseritropoyesis
 - .sideroblastosis
 - .cambio megaloblásticos
 - .hematofagia histiocítica
 - b-Series mielóide y linfóide:
 - .displasia mielóide
 - .desviación izquierda serie mielóide
 - .plasmocitosis
 - .incremento linfocitario difuso con/sin agregados de linfocitos atípicos
 - .incremento de histiocitos con/sin fagocitosis de hematíes, leucocitos y plaquetas
 - c-Serie megaloblástica:
 - .incremento de megacariocitos

I.XX.2. ANOMALIAS EN SANGRE PERIFERICA**I.XX.2.1. ANEMIA Y LEUCOPENIA**

En sangre periférica puede aparecer anemia hipoproliferativa que se presenta en un 20% de pacientes de grupo II (CDC,86) ²⁴⁸ y 88% en pacientes con SIDA. La anemia puede ser debida a toxicidad medicamentosa, infección o neoplasia oportunista o al propio VIH. En sangre, se observan aniso y poiquilocitosis atribuibles a infección crónica; ocasionalmente hematíes nucleados junto a esplenomegalia que sugieren hematopoyesis extramedular. No existe tratamiento específico, aunque para disminuir el efecto mielodepresor de la zidovudina se está ensayando su asociación con eritropoyetina, así como tratamientos alternantes con zidovudina y ddC o ddi.

La leucopenia se presenta en un 8% de pacientes del grupo II (CDC,86) y un 69% en pacientes con SIDA; la neutropenia varía entre 30 y 50% en los mismos grupos. La linfopenia afecta al 12 y 70% respectivamente.

En sangre pueden verse linfocitos atípicos de aspecto plasmocitoide, linfopenia absoluta, neutropenia, desviación izquierda de la serie granulocítica, aumento de las formas en banda, mielocitos y aumento de eosinófilos.

En pacientes con SIDA se observan monocitos atípicos vacuolados con o sin monocitopenia, que junto a la linfopenia traducen la infección de estas células por el VIH.

Se han observado anticuerpos antigranulocitos que sugieren la influencia del factor inmune en el origen de la leucopenia.

Experimentalmente se están ensayando tratamientos con gammaglobulina intravenosa y GM-CSF (Factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos). Ambos

pueden beneficiar a los pacientes con neutropenia e infección, especialmente por *Pneumocystis carinii*, en la que la neutropenia puede limitar el tratamiento con cotrimoxazol.

También puede asociarse a zidovudina u otros fármacos mielodepresores disminuyendo sus efectos secundarios.

I.XX.3.TROMBOPENIA ASOCIADA A LA INFECCION POR EL VIH

En los grupos de riesgo de SIDA (homosexuales, ADVP y hemofílicos) se describe una trombopenia como forma única de expresión de la infección por el VIH.

La trombocitopenia puede manifestarse en la primoinfección por VIH o ser la primera manifestación de la infección.

Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes VIH asintomáticos tienen unas plaquetas inferiores a $150.000/\text{mm}^3$ mientras que en el 25-45% de los pacientes con SIDA puede presentarse trombocitopenia ²⁴⁹.

La trombocitopenia puede estar condicionada por alcohol, adulterantes de drogas, hepatitis, hipertensión portal, e hiperesplenismo, púrpura inducida por drogas, CID, PTT e invasión medular por neoplasias o infecciones oportunistas. Sin embargo, frecuentemente no se asocia con los anteriores factores y cursa con características de la PTI clásica: incremento de megacariocitos en médula ósea, sin esplenomegalia, con aumento de inmunoglobulinas fijadas a las plaquetas y supervivencia plaquetar acortada, hablándose de PTI (púrpura trombopénica inmune) asociada a VIH. Esta se ha descrito en tres grupos de riesgo del SIDA (adictos a drogas intravenosas, homosexuales y hemofílicos). Se ha observado una correlación entre la trombopenia y los linfocitos CD4, de tal forma que es menos frecuente en pacientes con $\text{CD4} > 700/\text{mm}^3$ y más frecuente en enfermos en que los $\text{CD4} < 250/\text{mm}^3$.

Las características son : a) evolución crónica, b) carácter periférico de la trombopenia y c) patogenia autoinmune.

Estas son similares a la púrpura trombopénica idiopática (PTI) clásica. Pueden presentar rasgos especiales ²⁵⁰ por asociación a otras alteraciones propias de la infección por VIH: hipergammaglobulinemia, esplenomegalia, linfadenopatías, inmunocomplejos circulantes, disfunción de la inmunidad celular, linfocitosis, alteración cuantitativa de las subpoblaciones de los linfocitos T, tasas de Ig G adherida a la superficie plaquetaria y anticuerpos antiplaquetarios.

El colectivo con mayor incidencia de trombopenia es el de ADVP.

La patogenia de la PTI-VIH no es bien conocida. Se han aceptado dos hipótesis: La primera consistente en los anticuerpos antiplaquetarios específicos, y la segunda basada en los complejos inmunes y complemento (C') sobre la membrana plaquetar con el subsiguiente aclaramiento por el sistema retículo-endotelial. El significado de la PTI-VIH es incierto, no habiéndose demostrado inequívocamente que sea un signo de evolución desfavorable.

En enfermos con SIDA se describe, además, la presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina que alargan los tiempos de cefalina, protrombina e Ivy. Están asociados a infecciones oportunistas y neoplasias, desapareciendo con el tratamiento y resolución de éstas.

Las manifestaciones clínicas de la PTI-VIH ocurren en hasta el 75% si las plaquetas son inferiores a $50.000/\text{mm}^3$ y suelen ser leves: epistaxis, gingivorragias y petequias. La hemorragia digestiva y el sangrado en el SNC son infrecuentes.

En el manejo terapéutico de la PTI-VIH, es aconsejable una actitud inicialmente conservadora siempre que las plaquetas sean superiores a $20.000/\text{mm}^3$ y no haya signos de diátesis hemorrágica, puesto que hasta 1/3 de los pacientes evolucionan favorablemente de forma espontánea aumentando su recuento de plaquetas. Además, los tratamientos utilizados en la PTI clásica tienen efectos inmunosupresores no deseables en pacientes con inmunodeficiencia secundaria por VIH.

En los episodios de sangrado agudo se utiliza inmunoglobulina intravenosa a altas dosis y antiglobulina anti-D junto a infusión plaquetaria. Estas terapéuticas obtienen buenas respuestas aunque transitorias y también están indicadas para la preparación de intervenciones quirúrgicas o la utilización de métodos diagnósticos invasivos.

Las trombopenias severas pueden tratarse con prednisona (60-100 mg/día) que proporcionan respuestas entre el 10-90%, aunque la mayoría son parciales, de escasa duración y con frecuente recidiva. Debe intentarse suprimirlos lo antes posible debido al efecto inmunosupresor del mismo. Si hay recidiva puede volver a intentarse los corticoides o iniciarse tratamiento con zidovudina (sobre todo si la zidovudina puede ser efectiva en el tratamiento de la PTI asociada a VIH produciendo un aumento de las plaquetas en las dos primeras semanas de tratamiento²⁵¹. Se ha postulado que este fármaco puede estimular la producción de megacariocitos y/o inhibir el sistema retículo-endotelial, disminuyendo el aclaramiento de las plaquetas. Además, el efecto beneficioso de la zidovudina en la prevención de la progresión de la enfermedad a CRS o SIDA hace que este fármaco sea muy interesante en el manejo de estos enfermos.

Si no existe respuesta efectiva a esta pauta se intenta hacer un tercer escalón terapéutico: citostáticos, Danazol o esplenectomía.

Los citostáticos (Vincristina) están limitados por la coexistencia de leucopenia. No se conoce si su utilización aumenta la inmunodeficiencia propia de la enfermedad y la remisión obtenida es de corta duración. El Danazol ha proporcionado remisiones de trombopenias en el 15% de los pacientes. La esplenectomía que suele realizarse en la PTI clásica cuando fracasa el tratamiento con esteroides debe indicarse con cautela en enfermos con PTI-VIH.

Aunque proporciona respuestas completas entre el 60 y 100% de los casos, diversos estudios hablan de la mayor predisposición a contraer SIDA en los pacientes esplenectomizados, tres veces superior a los no esplenectomizados. Todavía está por aclarar si es secundario a la esplenectomía o a las características de los pacientes en que se realiza ésta. En caso de esplenectomía se debe vacunar al enfermo frente al neumococo.

El interferón Alfa-2 recombinante se ha utilizado en casos aislados. Se requiere mayor información para determinar su utilidad terapéutica ²⁵².

I.XX.4. CLASIFICACIONES: TROMBOPENIA ²⁵³

- **Ligera:** $< 50 \times 10^9/l$. Sin síntomas. No hay hallazgos clínicos.
- **Moderada:** $30-50 \times 10^9/l$. Sangrado al mínimo traumatismo. Equimosis en zona traumática.
- **Grave:** $10-30 \times 10^9/l$. Sangrado espontáneo. Metrorragias. Púrpura petequiral, equimosis en extremidades inferiores.
- **Muy grave:** $<10 \times 10^9/l$. Sangrado espontáneo en tubo digestivo y SNC. Púrpura generalizada, epistaxis, síntomas en SNC, hematemesis.

I.XX.5. PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA (PTT) ASOCIADA A INFECCION POR VIH

Es un síndrome caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, trastornos neurológicos, insuficiencia renal y fiebre. En estos últimos años se ha visto asociada a la infección por el VIH, sobre todo en los estadios avanzados.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clinicoanalíticos de la PTT clásica: palidez cutaneomucosa, ictericia, esplenomegalia, anemia hemolítica intravascular, aumento de BR total e indirecta, aumento de LDH, ausencia de haptoglobina sérica, aumento de creatitina, trombopenia severa, etc.

El tratamiento comprende plasmaféresis, antiagregantes plaquetarios y prednisona 1-2 mg/kg/día vía intravenosa ²⁵⁴.

I.XXI. TRATAMIENTO DEL VIH

El conocimiento del ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las interacciones biológicas con sus células diana, han permitido el diseño de variadas estrategias terapéuticas, muchas de las cuales están siendo evaluadas en ensayos clínicos, y alguna de entre éstas ha demostrado ya su utilidad en el tratamiento de la infección por VIH. En líneas generales, el tratamiento de la infección por VIH se basa en dos pilares fundamentales:

1. Supresión de la replicación viral, y por tanto de sus efectos deletéreos en el sistema inmune y sistema nervioso.
2. Restauración de la función inmunológica perdida.

En el momento presente, parece razonable pensar que para conseguir un tratamiento altamente efectivo, deberemos combinar, sobre todo, drogas antivirales que actúan en diferentes escalones del ciclo replicativo del VIH y, posiblemente también, drogas inmunomoduladoras/inmunoestimulantes. Por otra parte, hay dos situaciones que condicionan el empleo de antivirales contra la infección VIH: la infección precoz del SNC y la permanencia en estado latente dentro de las células del huésped por un período de tiempo indefinido. Por estas razones, el/los agentes que se utilicen deberían cruzar la barrera hematoencefálica y ser baratos, inocuos y administrables por vía oral como para hacer posible el tratamiento a largo plazo.

I.XXI.1. CICLO BIOLÓGICO

El primer paso en la infección de una célula por el VIH es su unión al receptor específico. El principal receptor para el VIH es la molécula CD4. Después de la unión de una parte de la proteína (gp120) de la envoltura del virus al receptor, se produce la entrada de la partícula viral dentro de la célula huésped. La información en forma de RNA queda libre dentro del citoplasma, y a partir de aquel se comienza a sintetizar DNA complementario gracias a la transcriptasa inversa vírica que cataliza también la producción de la cadena positiva del DNA, la cual queda momentáneamente libre en el citoplasma. Gracias a una enzima endonucleasa codificada por el gen "pol" del virus, el DNA queda integrado en el genoma del huésped.

I.XXI.2. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Los fármacos sobre los que se tiene una mayor experiencia clínica son los inhibidores de la RT. Esta es una enzima de importancia capital en el ciclo biológico de los retrovirus.

El brutal impacto de la pandemia del VIH y su enorme interés científico han motivado un esfuerzo de investigación sin precedentes en cuanto a cantidad, calidad y ritmo. En la actualidad no existe una guía terapéutica actualizada y más o menos bien argumentada. Recientemente, un panel de expertos reunidos en Yokohama, se mostró incapaz de consensuar un aspecto aparentemente tan elemental como el tratamiento de los pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 comprendidos entre 200 y 500/mm³ ²⁵⁵.

El ciclo de replicación del VIH-1 puede ser dividido en dos fases distintas, en relación con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula diana, el linfocito T CD4+. En la primera fase existen dos objetivos de la terapia antirretroviral, el primero a nivel de la unión de la glucoproteína gp120 al receptor CD4 de la membrana celular; y el segundo, inhibiendo *la transcriptasa reversa* (RT) del virus, una enzima que cataliza la conversión del ARN viral en ADNc el cual, posteriormente, pasa al núcleo celular, donde queda incorporado como provirus. En esta situación puede permanecer latente en espera de que un estímulo adecuado desencadene la producción de partículas víricas. Esta es la segunda fase del ciclo vital del VIH-1, también denominada replicativa o post-integración. De forma esquemática, el ADN proviral se transcribe en ARN mensajero (ARNm), que es transportado al citoplasma celular, donde se produce la síntesis de proteínas víricas precursoras, que son posteriormente fragmentadas, por acción de proteasas, en las proteínas definitivas del virus. El correcto ensamblaje de éstas, y finalmente, la liberación de viriones, aprovechando parte de la membrana celular, pone fin al ciclo replicativo. A diferentes niveles de esta secuencia de acontecimientos pueden actuar los diferentes fármacos antirretrovirales, tal como se señala en la tabla 6.

Tabla 6. Lugares de acción de los principales agentes antirretrovirales.

	<u>Citoplasma</u>	<u>Núcleo</u>	<u>Citoplasma</u>	<u>Citoplasma</u>
Penetración	Transcriptasa inversa Transcripción	Integración (provirus)	Traducción	Ensamblaje
	Análogos de nucleósidos	Inhibidores del "tat"	Inhibidores de la proteasa	Interferones
Polisacáridos sulfatados	-Zidovudina	RO 24-7429	RO 31-8959	Interferon α
AL-721	-Didanosina		A-77003	
cd4SR	-Zalcitabina	Oligómeros RNA antisentido	Inhibidores de la glucosidasa	
	-Stavudina		Catanospermina	
	-Lamivudina		BuDNJ	
	ITINN			
	TIBO derivados			
	Nevirapina			
	Drogas L			
	BHAP			
	Alfa-APA			
	Dianilsulfonas			

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. BuDNJ: N-butildexiojirimicina ²⁵⁶.

I.XXI.2.1. ZIDOVUDINA

Fisch et al., ²⁵⁷ publicaron en 1987 el primero de los grandes ensayos clínicos utilizando AZT como monoterapia. Los pacientes seleccionados estaban afectados de complejo relacionado con SIDA.

El análisis transversal efectuado a los 6 meses evidenció tanto una reducción significativa de la mortalidad en el grupo del AZT como del número de infecciones oportunistas. La eficacia del AZT fue incuestionablemente admitida y su efecto positivo para la supervivencia, al menos en pacientes muy evolucionados, y fue ratificada por un estudio posterior de **Graham et al.**, ²⁵⁸ efectuado sobre individuos con recuentos de linfocitos CD4 < 200/mm³.

Volberding et al., ²⁸ ampliaron el espectro de la administración del AZT y el correspondiente ensayo clínico se publicó en 1990. En esta ocasión se seleccionaron pacientes asintomáticos y con linfocitos CD4 inferiores a 500/mm³ que fueron aleatorizados en 3 grupos : placebo, 500 mg/día y 1.500 mg/día de AZT. Se registró, en los grupos tratados con AZT, un significativo incremento de los valores de linfocitos CD4 y paralelo descenso de las concentraciones de Agp24. Ello no tradujo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad registrada, que fue muy escasa en todos los grupos analizados y durante el seguimiento efectuado.

Fischl et al., ⁶⁶ posteriormente seleccionó pacientes levemente sintomáticos y aleatorizándolos en 2 grupos: placebo y 1.200 mg/día de AZT. El seguimiento medio hizo ver que la progresión a SIDA o CRS avanzado en este período fue significativamente mayor en el grupo placebo, pero sólo para concentraciones basales de linfocitos de CD4 comprendidas entre 200 y 500/mm³ y sin diferencias de mortalidad, que fue mínima y no atribuible directamente al SIDA. Biológicamente

pudo detectarse un descenso de Agp24 y un paralelo incremento de CD4 en el grupo tratado con AZT, pero también se evidenciaba un lento descenso en las concentraciones de CD4 a partir de la semana 24 de la administración de este fármaco.

Dos años más tarde, **Hamilton** ²⁵⁹ daba a conocer el siguiente de los grandes ensayos clínicos con monoterapia de AZT, conocido como "el estudio de los veteranos". En él se incluyeron pacientes sintomáticos, con concentraciones de linfocitos CD4 entre 200 y 500/mm³, que fueron aleatorizados en 2 grupos: tratamiento precoz, recibiendo 1.500 mg/día de AZT desde el momento de su inclusión y tratamiento diferido, que retrasan el inicio de dicha terapéutica hasta que descendieran las cifras de linfocitos CD4 por debajo de 200/mm³ o hasta que los pacientes desarrollaran SIDA. Los pacientes con tratamiento precoz, alargaron el tiempo hasta que descendió por debajo el nivel de linfocitos CD4 <200/mm³ y negativizaron Ag p24 con mayor frecuencia, además de desarrollar SIDA más tardíamente.

Pero no se registraron diferencias en la mortalidad acumulada en cada grupo terapéutico al final del seguimiento.

Cooper et al.,²⁶⁰ publican en 1993 el ensayo clínico conocido como 020. Se incluyen individuos asintomáticos y con cifras de linfocitos CD4 > a 400/mm³ que se aleatorizan en 2 grupos para recibir placebo o 1.000 mg/día de AZT. Una vez realizado el seguimiento se dedujo que en este período la progresión a estadio IV del CDC se redujo a la mitad en el grupo tratado con AZT y la caída de linfocitos CD4 por debajo de 350/mm³ en un 40%. Se evidenció una menor progresión en el grupo tratado, pero no se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia.

Finalmente, en 1994, ve la luz el estudio denominado **Concorde** ²⁶¹ último de los grandes ensayos con la monoterapia de AZT y quizá el más conflictivo de todos, puesto que introdujo modificaciones en cuanto al desarrollo de esta terapia. Se seleccionaron individuos asintomáticos (el 42% con linfocitos superiores a 500/mm³), e inicialmente aleatorizados para recibir tratamiento precoz (1.000 mg/día de AZT) o diferido (placebo hasta desarrollar CRS o SIDA), luego se incluyó dentro del protocolo aquellos pacientes asintomáticos con cifras de linfocitos CD4 menores a 500/mm³ que llevaran seleccionados más de 6 meses. El grupo sometido a tratamiento precoz evidenciaba un mejor comportamiento en sus concentraciones de linfocitos CD4 y cierto retraso en la progresión a CRS y SIDA. Pero la supervivencia al cabo de los años fue similar.

Así a mediados de 1993, cuando ya se conocía el análisis preliminar del estudio Concorde, se concluía que el AZT era un fármaco de incuestionable eficacia, a la vez que de absoluta referencia por ser históricamente el primero, pero también que esta eficacia era parcial y limitada en el tiempo.

La eficacia en los términos de supervivencia, sólo se pudo evidenciar en ensayos clínicos con pacientes muy avanzados en la enfermedad y el período de observación era

relativamente corto para su estudio, y en la mayoría de los ensayos clínicos efectuados ^{28, 259-262}, el beneficio terapéutico fue sólo evidenciable en términos de retraso en la progresión de la enfermedad y mejora en el comportamiento de indicadores biológicos (básicamente linfocitos CD4 y Agp24).

Las limitaciones de su eficacia, por el contrario, fueron puestas de manifiesto por la ausencia de cambios significativos en la supervivencia en los estudios efectuados sobre pacientes menos evolucionados y con mayor seguimiento medio.

La Zidovudina (ZDV) corresponde a la 3'-azido-2'3'-dideoximitidina, un análogo de un dideoxínucleósido de timidina en el que un grupo hidroxilo (-OH) situado en posición 3' ha sido sustituido por un grupo azido (-N₃). Su trifosforilación en el citoplasma celular está regulada por la RT del VIH-1. El cambio en la posición 3' bloquea críticamente la incorporación de nuevos nucleótidos a la cadena naciente.

El resultado final es la interrupción de la síntesis del ADN vírico complementario (ADNc). La acción antiviral de la ZDV se ejerce fundamentalmente a nivel de los linfocitos T y, en menor grado, en los monocitos y macrófagos infectados, probablemente porque la concentración de timidín-quinasa, una enzima clave en la metabolización de la ZDV, es menor en estas células ²⁶³.

La ZDV puede ser administrada tanto por vía oral como intravenosa. Su vida media plasmática es de aproximadamente una hora y la intracelular de tres horas. Su concentración en LCR corresponde al 55% de la plasmática. La acción del fármaco a nivel del SNC proporciona una mejoría de las manifestaciones neurológicas atribuidas a la infección por el VIH-1.

En la actualidad se recomienda el tratamiento con ZDV a dosis de 500-600 mg/día a los pacientes con menos de 500 linfocitos T CD4+ por mm³ cuando, además, presentan algún signo clínico y/o biológico de progresión de la enfermedad (elevación de la β-2 microglobulina y/o neopterina, caída de los linfocitos T CD4+ en dos determinaciones sucesivas separadas por un mes, etc).

Se recomiendan dosis más elevadas de ZDV (750 a 1000 mg/día) a los pacientes con manifestaciones neurológicas relacionadas con el propio VIH-1.

El momento de iniciar la terapia con ZDV sigue siendo discutido en base a los resultados de diversos estudios. En el estudio europeo *Concorde* ²⁶⁴ se incluyeron 1749 pacientes seropositivos asintomáticos, a los que se administró de forma randomizada 1000 mg/día de ZDV o placebo. Se observó una elevación significativa de la cifra de linfocitos CD4+ en el grupo de terapia precoz, que persistió durante los tres años que duró el estudio. Estos pacientes también presentaron un retraso en la evolución de la enfermedad durante los dos primeros años de tratamiento; no obstante, a los 3 años no se encontraron diferencias en cuanto a progresión de la enfermedad ni mortalidad entre las dos ramas del estudio.

Resultados similares a los del *Concorde* han sido obtenidos en el seguimiento a largo plazo del ACTG 019, demostrándose que después de una media de 4,5 años de

seguimiento, disminuye la eficacia de ZDV para prevenir la progresión de la enfermedad, especialmente en los pacientes que tenían una cifra basal de linfocitos CD4+ < 300/mm³. De hecho, la supervivencia era igual en los pacientes que habían recibido ZDV y los que habían tomado placebo²⁶⁵.

En un estudio colaborativo europeo-australiano, que incluyó cerca de 1000 pacientes y en el que España aportó más del 30%, se comparó la eficacia de ZDV 1 g/día *versus* placebo en sujetos asintomáticos y con más de 400 CD4/mm³. A los 2 años de seguimiento, la progresión de la enfermedad había ocurrido en el 16% de los pacientes tratados con ZDV y en el 28% de los que habían recibido placebo (p<0.0001). Asimismo, el estudio demostró por primera vez que algunos pacientes con cifras de linfocitos CD4+ entre 500 y 750 por mm³ podían beneficiarse con ZDV²⁶⁰.

Por otra parte, la administración de ZDV a las mujeres embarazadas e infectadas por VIH, ha demostrado reducir en un 67% la transmisión de la madre al feto. El fármaco se administró a mujeres con más de 200 linfocitos CD4+/mm³, a partir de la 14-34ª semana de gestación y durante el parto, prosiguiéndose luego la administración de ZDV al bebé durante las primeras 6 semanas de vida²⁶⁶.

Los efectos adversos de la ZDV se relacionan sobre todo con su toxicidad sobre la médula ósea, donde produce una marcada hipocelularidad²⁶⁷ y, especialmente, la aparición de anemia y neutropenia²⁶⁸. Otros efectos tóxicos de la ZDV son: náuseas, insomnio, cefaleas, mialgias, cambios en la pigmentación de las uñas de manos y/o pies²⁶⁹, neurotoxicidad²⁷⁰, hepatotoxicidad²⁷¹ y aparición de un cuadro miopático tras períodos prolongados de tratamiento, parecido a la polimiositis de los sujetos VIH-1 negativos²⁷² y de difícil distinción de la miopatía que puede producir el propio VIH-1. Todos estos procesos, al igual que ocurría con la mielotoxicidad, desaparecen con la retirada del tratamiento.

-Indicaciones del tratamiento:

- pacientes con SIDA según definición de los CDC.
- pacientes con CD4 <500/mm³ (valor constatado al menos en dos ocasiones separadas por un mes); independientemente del estadio de los CDC al que pertenezcan y de los síntomas que presenten. (Estas recomendaciones son las que fueron aceptadas por los CDC para el inicio de terapia antirretroviral)
- pacientes con antigenemia p24 resistente (> 4 meses), independientemente del estadio de los CDC al que pertenezcan.
- pacientes con leucoplasia vellosa y/o muguet orofaríngeo (independientemente de la cifra de CD4 que presenten).
- pacientes con plaquetopenia (<10.000/mm³)
- tras exposición accidental de alto riesgo en personal sanitario. Existe controversia en este punto puesto que la administración de AZT postexposicional, no ha resultado protectora en todos los casos. No obstante, dado que no se dispone de otra alternativa en el tratamiento por el momento y que no tenemos resultados de estudios amplios que permitan conocer la eficacia real, resulta aconsejable, en casos de alto riesgo de contagio elevado pinchazo o corte profundo de material contaminado, la administración inmediata de 500 mg cada 6 horas durante 3 meses.

I.XXI.2.2. DIDANOSINA

Los ensayos clínicos con ddI en fase I se publicaron en torno a 1990, el diseño de estos ensayos clínicos condicionaron su desarrollo. En aquel entonces, el AZT había probado ya su eficacia, por lo que no parecía ético, enfrentar a este nuevo fármaco frente a un placebo, en términos de naturaleza y pronóstico, incluso no se consideró aceptable comparar de entrada AZT con ddI, por lo que tales estudios iban a incluir pacientes que ya de entrada experimentaban un tratamiento con AZT durante más de 6 meses o que mostraban deterioro clínico para su administración.

Este diseño tendía forzosamente a beneficiar el papel terapéutico de este último fármaco, a poca eficacia que mostrase, ya que incidía en una población que ya había experimentado la mayor parte del beneficio esperado para AZT cuando no estaba ya en franca progresión a pesar de su administración.

Kahn et al.,²⁷³ publicaron en 1992 el primero de los ensayos clínicos diseñados para valorar la eficacia de la monoterapia con ddI en pacientes previamente tratados con AZT. Se registró tras el período de tratamiento y posterior seguimiento, un número significativamente menor de episodios de SIDA y fallecimientos, conjuntamente considerados, en el grupo receptor de 500 mg/día de ddI en comparación con el grupo que prosiguió tratamiento con AZT. Estos beneficios no se observaron en el grupo receptor de 750 mg/día de ddI, pero ambos grupos tratados con este fármaco evidenciaron un mejor comportamiento de los indicadores biológicos habituales (linfocitos CD4 y Agp24). No se encontraron diferencias en la mortalidad sufrida en todos los grupos terapéuticos. El segundo de los ensayos clínicos con monoterapia ddI en pacientes previamente tratados con AZT fue publicado en 1994 por **Spruance et al.**,²⁷⁴ incluyendo un total de 312 pacientes afectados de CRS o SIDA y linfocitos CD4 inferiores a 300/mm³. Así se registró un 50% mayor de riesgo de presentar episodios de SIDA en el colectivo receptor de AZT, diferencia que fue aún más notable para el subgrupo de pacientes con linfocitos CD4 superiores a su entrada. El comportamiento de las concentraciones de linfocitos CD4 fue también mejor en los receptores de ddI, pero no se evidenciaron diferencias significativas en la mortalidad acumulada por ambos grupos.

Ruedy et al.,²⁷⁵ comunicaron muy recientemente en Yokohama que el beneficio clínico imputable a esta conducta terapéutica ejercida en pacientes con concentraciones basales entre 200 y 500/mm³ eran aún mantenidas a las 128 semanas. Sin embargo, estudios más cortos pero efectuados con soporte molecular sugieren que el beneficio netamente antirretroviral conseguido tras esta actuación terapéutica es muy limitado en el tiempo.

Katzenstein et al.,²⁷⁶ han comunicado, bajo similares condiciones, descensos en la carga viral (mediada por PCR) durante 12 semanas, con posterior elevación de la misma a partir de ese tiempo.

La 2'-3'-dideoxinosina (ddI) es un análogo de las purinas, producto de la desaminación de la dideoxiadenosina (ddA). Su vida media plasmática es inferior a una hora; sin embargo, una vez en el interior de las células es convertida en trifosfato de ddA, que es el metabolito activo del ddI y el que actúa sobre la RT vírica. La vida media del ddA es superior a las 12 horas, lo que permite administrar el ddI dos veces al día. En LCR consigue concentraciones que son un 20% de las obtenidas en plasma. Su biodisponibilidad es variable por vía oral y, al ser lábil en medio ácido, es necesario administrar un antiácido o bien incorporar tampones a su formulación. Esta circunstancia debe recordarse en aquellos pacientes que, además de ddI, reciben otras medicaciones. La absorción de fármacos que precisan el medio ácido de la cámara gástrica, como la dapsona o el ketoconazol, puede comprometerse en pacientes tratados con ddI.

En los primeros estudios realizados con ddI se comprobó que sus ventajas clínicas eran parecidas a las proporcionadas por ZDV ²⁷⁷, aunque el espectro de toxicidad era completamente diferente. Las principales complicaciones eran la producción de pancreatitis y neuropatías periféricas.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el cambio al DDI es beneficioso en los pacientes que han recibido ZDV durante más de 6-12 meses si han desarrollado SIDA, o 18-24 meses en los asintomáticos ^{273, 279, 280}.

Las dosis recomendadas de ddI están en relación con el peso corporal: 600 mg/día en pacientes con más de 75 kg; 400 mg/día en sujetos entre 50 y 75 kg; y 250 mg/día en sujetos por debajo de 50 kg. La dosis diaria se debe fraccionar en dos tomas, espaciadas entre sí unas 12 horas. La medicación debe tomarse con el estómago vacío, por ejemplo, una hora antes de desayuno y de la cena. El empleo de ddI en niños consigue unos resultados similares a los obtenidos en el adulto ²⁸¹ y las dosis recomendadas oscilan entre 25 y 100 mg dos veces al día.

La toxicidad del ddI está referida principalmente a la aparición de neuropatías periféricas y pancreatitis. Las neuropatías periféricas son dosis-dependientes. Ocurren más a menudo ²⁷⁷ en pacientes que reciben más de 12 mg/kg/día de ddI, o cuando la dosis total es superior a 2 g/kg. Su incidencia es muy variable de unos estudios a otros y oscila entre 1-2 % ^{278, 279} y el 13-34 % ²⁸². Generalmente cede en un plazo de 4-8 semanas tras la retirada del fármaco.

La pancreatitis es una grave complicación del tratamiento con ddI que, ocasionalmente, puede ocasionar la muerte del paciente ²⁶³. El ddI no debe administrarse a pacientes que tengan amilasemia elevada, hipertrigliceridemia o antecedentes de pancreatitis. Asimismo, debe evitarse la administración concomitante de otros medicamentos que también puedan afectar al páncreas, como la pentamidina, ranitidina, sulfamidas, etc...

La incidencia de pancreatitis en pacientes tratados con ddI es variable ^{277, 278} de unos estudios a otros, oscilando entre un 2-3% y un 5-10% ²⁸². No parece ser dosis-dependiente, aunque se observa más a menudo con el empleo de dosis elevadas. Normalmente se resuelve en el plazo de unas 3 semanas, tras la suspensión del

tratamiento. Otros efectos adversos del ddI son la aparición de diarrea, cefaleas, hepatitis, síndrome seco y alteraciones electrolíticas.

Como conclusión podemos señalar que la administración de ddI es una buena alternativa para los pacientes con intolerancia o ausencia de respuesta a ZDV. Además, en los pacientes sometidos previamente a tratamiento con ZDV, durante un tiempo todavía no determinado, el cambio a DDI o la terapia combinada con ambos fármacos probablemente proporciona más beneficio que la continuación de la monoterapia con ZDV.

I.XXI.2.3. ZALCITABINA

Es el tercero y último de los fármacos anti-VIH actualmente en nuestro país, donde comenzó a emplearse a principios de 1993 en ensayos clínicos y también a través del denominado uso compasivo. La información disponible en torno a su eficacia clínica como monoterapia, siempre en pacientes previamente tratados con AZT, proviene esencialmente del estudio de Abrams et al.,²⁸³ publicado en 1994.

En dicho ensayo se incluyeron pacientes afectados de SIDA o con recuento de linfocitos CD4 inferior a 300/ μ l que habían previamente recibido AZT y que debieron abandonarlo ya sea por intolerancia o por progresión de la enfermedad pese a su administración. En estas condiciones fueron aleatorizados para proseguir con tratamiento con 500 mg/día de ddI o con 2,25 mg/día de ddC y el tiempo de seguimiento medio fue de 16 meses. Durante este período de tiempo no se produjeron diferencias en la progresión clínica y en los fallecimientos registrados en ambos grupos terapéuticos, lo que sugiere una eficacia similar para ambos fármacos bajo las mencionadas condiciones.

Los resultados de otros ensayos clínicos, comparando en esta ocasión la eficacia de la monoterapia ddC frente a AZT, realizados sobre pacientes con SIDA o CRS avanzado y previamente tratados con este último fármaco durante menos de 3 meses o más de un año, no han sido aún definitivamente publicados.

La 2'-3' dideoxicitidina (ddC), también conocida como Zalcitabina, tiene una actividad *in vitro* frente al VIH-1 diez veces superior a la ZDV. Alcanza su forma activa de trifosfato merced a la acción de la deoxicitidina-quinasa. Su vida media plasmática es de alrededor de una hora, mientras que su vida media intracelular es de 2,6 horas. La concentración de LCR corresponde a un 10-20% de la plasmática²⁸⁴.

La monoterapia con ddC no ha demostrado ser de mayor eficacia que con ZDV en estudios previos²⁸⁵ (ACTG 114, ACTG 119 y ACTG 155). En un estudio que comparaba la eficacia de la monoterapia con ddC respecto a ddI en pacientes con una media de 17 meses de tratamiento previo con ZDV, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a progresión de la enfermedad²⁸³. Sin embargo, el estadio avanzado de los pacientes incluidos en este estudio y la metodología han puesto en cuestión esos resultados. En la actualidad, el tratamiento con ddC sólo parece contemplarse en combinación con otros antirretrovirales y no como monoterapia.

La aparición de neuropatías periféricas es la principal limitación con ddC. Se afectan preferentemente las raíces nerviosas de los miembros inferiores, tras un período de 2-3 meses de terapia. Esta complicación ocurre incluso utilizando dosis bajas de ddC y de hecho, sólo el 25% de los pacientes toleran la medicación de más de 9 meses ²⁸⁶. Esporádicamente, se ha descrito la afectación del VIII par craneal en relación con el tratamiento con ddC, con pérdida progresiva e irreversible de la audición ²⁸⁷.

Otros efectos adversos del ddC son la estomatitis y reacciones exantemáticas que, de ocurrir, se dan entre las 2 y 6 semanas del inicio del tratamiento ²⁸². La pancreatitis es una rara complicación (ocurre en menos del 1% de los pacientes tratados). De forma ocasional, se han descrito miocardiopatías y fenómenos anafilácticos en individuos que recibían ddC ²⁸⁴.

Tabla 7- Características diferenciales más importantes entre ZDV, ddI y ddC ²⁸⁸.

	<u>ZDV</u>	<u>ddI</u>	<u>ddC</u>
Molécula química	3'-azido 2'-3' dideoximitidina	2'-3' dideoxinosina	2'-3' dideoxicitidina
Vida media plasmática	1 hora	< 1 hora	1 hora
Vida media intracelular	3 horas	12 horas	2,6 horas
Concentración LCR/plasma	55%	20%	10-20%
Eficacia clínica en CRS y SIDA	1 año	1 año	6-9 meses
Efectos adversos principales	Anemia Neutropenia Cefaleas y vómitos	Neuropatías periféricas Pancreatitis Diarrea	Neuropatías periféricas Estomatitis Exantemas

I.XXI.2.4. OTROS ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS

• **La Stavudina (d4T)** es la 2' 3' didehidro-3'deoximitidina. *In vitro* muestra una eficacia similar a la de la ZDV. Por vía oral tiene una excelente biodisponibilidad, dado que es estable en medio ácido y su absorción es superior al 84%. En LCR alcanza concentraciones que corresponden a un 55% de las plasmáticas; de modo que el d4T puede ser una buena opción terapéutica para la patología neurológica derivada del propio VIH. En el interior de las células, la molécula es trifosforilada por acción de la timidín-quinasa, la misma enzima que incorpora los grupos fosfato a la ZDV. Por tener

una mayor afinidad por ésta, hay una inhibición de tipo competitivo del d4T cuando se administra conjuntamente con ZDV. Sin embargo, pueden utilizarse ambos fármacos en terapia combinada de tipo alternativo.

Varios estudios han demostrado la eficacia del d4T en pacientes que presentaban intolerancia hematológica a la ZDV. La principal toxicidad del fármaco es la producción de neuropatías periféricas. También se han descrito hepatitis, náuseas y cefaleas. La tolerancia hematológica es buena. La dosis recomendada es de 2 mg/kg/día.

- **La Lamivudina (3TC)**, enantiómero del 2' deoxi-3' tiacitidina, es un análogo de nucleósido derivado de la citosina. Es un potente inhibidor de la replicación del VIH-1 que, *in vitro*, muestra una baja citotoxicidad. Su biodisponibilidad tras la administración oral es del 82%. Tiene una vida media plasmática de 2,5 horas y se elimina en un 70% por orina. Su absorción oral se retrasa cuando se administra después de las comidas, pero sin que ocurran cambios importantes en su biodisponibilidad. Generalmente no produce toxicidad hematológica ni pancreatitis. La incidencia de neuropatías periféricas, trastornos gastrointestinales, estomatitis, etc... es muy reducida. Su principal efecto colateral es la aparición de cefaleas. La terapia combinada del 3TC con ZDV han resultado muy prometedores.

I.XXI.2.5. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSIDOS (ITINN)

Existen algunas moléculas con grupos químicos no nucleósidos que ejercen una acción inhibitoria específica de la RT del VIH-1 y que, a diferencia de los análogos de los nucleósidos, no precisan ser fosforilados en la célula diana para ejercer su acción. Dos aminoácidos situados en las posiciones 181 y 188 de la RT parecen ser claves para mediar la acción de estos compuestos. Una sola mutación en cualquiera de ellos provoca la aparición de resistencias. La RT del VIH-2, que tiene diferentes aminoácidos en esas posiciones, no es sensible a la acción inhibitoria de los ITINN. Todos estos compuestos tienen un mecanismo similar de acción e inducen rápidamente la aparición de resistencias que, además, son cruzadas entre todos ellos. Dado su sinergismo con otros antirretrovirales, su papel futuro en la terapia anti VIH-1 probablemente se desarrollará en protocolos de terapia combinada.

I.XXI.2.5.1. INHIBIDORES DE LA PROTEASA

La proteasa (o proteinoasa) del VIH-1 cataliza la fragmentación de las poliproteínas precursoras víricas en la segunda fase del ciclo vital del VIH-1. Sólo estas proteínas nacientes en el citoplasma son las que formarán parte de los futuros viriones. Cuando la proteasa es bloqueada por inhibidores específicos se configuran partículas víricas inmaduras, que no son infectivas.

Este tipo de compuestos presentan la ventaja de actuar tanto a nivel linfocitario como sobre los macrófagos infectados, que probablemente constituyen el mayor reservorio de la infección por VIH-1.

Uno de los principales inconvenientes es el rápido desarrollo de resistencias que sigue a su administración en forma de monoterapia. Además, las resistencias son cruzadas entre ellos. Por actuar en la fase de post-integración, los inhibidores de la proteasa son candidatos especialmente interesantes para las combinaciones terapéuticas con inhibidores de la RT (retrotranscriptasa), especialmente los análogos de los nucleósidos.

I.XXI.2.6. TERAPIA COMBINADA

La utilización simultánea de varios fármacos con actividad frente al VIH-1 puede ser una estrategia idónea para corregir la aparente efectividad parcial de la monoterapia. Las combinaciones terapéuticas pueden proporcionar un efecto complementario y sinérgico para controlar la replicación del VIH-1. Hipotéticamente, la combinación ideal es de fármacos antirretrovirales con distintos mecanismos de acción y/o distinta toxicidad.

La descripción de resistencias a los inhibidores de la RT con posible reversión parcial al cambiar de fármaco y la incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico (esencialmente inhibidores no nucleósidos de la RT e inhibidores de la proteasa), constituyen buenas razones para el planteamiento inicial de la terapia combinada.

Esta posición fue reforzada tras la publicación por **Chow et al.**,²⁸⁹ en 1993 de un experimento *in vitro* en virtud del cual cepas de VIH sometidas a la acción combinada y convergente de 3 inhibidores de la RT (AZT, ddI y nevirapina) se tornaban inviables por su incapacidad de replicar bajo estas circunstancias. Nace así el concepto de terapia combinada convergente.

Un estudio realizado recientemente, muestra que la terapia combinada AZT + ddI es más eficaz, al menos a corto plazo, que la monoterapia AZT²⁹⁰. Por otra parte, la terapia simultánea AZT + ddI parece generar un mayor beneficio que el obtenido mediante la alternancia de estos fármacos²⁹¹. Por último, **Montaner et al.**,²⁹² han comunicado que el beneficio generado también a corto plazo por la combinación AZT y ddI parece ligeramente superior al obtenido por AZT y ddC en pacientes con linfocitos CD4 entre 50 y 350/mm³, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Alternativamente, un antirretroviral puede asociarse a un agente inmunomodulador²⁹⁰. Las principales ventajas teóricas derivadas del uso de la terapia combinada son: a) prevenir el desarrollo de resistencias, b) reducir la toxicidad de los fármacos; y c) conseguir un efecto sinérgico de la actividad antirretroviral.

La prevención de la aparición de resistencias puede obtenerse utilizando terapias combinadas de tipo simultáneo o alternativo. En el primer caso porque es más difícil que una cepa del VIH-1 desarrolle simultáneamente resistencia a dos fármacos. En la terapia alternativa, la aparición de resistencias a un fármaco se contrarresta con la

introducción de un nuevo antiviral. Tras un período variable de tiempo aparecen resistencias al nuevo fármaco, pero se recupera la sensibilidad al primer producto ²⁹³. Los datos disponibles de un estudio con ZDV y ddI sugieren que la terapia simultánea es más eficaz que la alternativa ²⁹³.

La reducción de la toxicidad se logra mediante la administración de dosis más reducidas de fármacos que tienen un diferente espectro de toxicidad ^{294, 295}.

El efecto sinérgico se obtiene utilizando fármacos que actúan sobre diferentes fases del ciclo vital del VIH-1. Debe recordarse que los análogos de los dideoxínucleósidos, a pesar de actuar sobre una misma diana, la RT, en la práctica se comportan como fármacos independientes y pueden ser administrados conjuntamente en terapia combinada. Para alcanzar su forma activa trifosforilada son metabolizados en el citoplasma celular por diferentes enzimas y, además, sus lugares de unión a la RT son diferentes. Tan sólo algunos productos no proporcionan un efecto sinérgico frente al VIH-1, como ocurre con la ZDV y el d4T, que utilizan la misma enzima (la timidín-quinasa) para su fosforilación, la cual tiene mayor afinidad por la ZDV. Por ello, sólo la terapia combinada de tipo alternativo es racional con ZDV y d4T.

La combinación terapéutica con mayor sinergismo sería la formada por un fármaco que actuara en la primera parte del ciclo vital del VIH-1 (antes de la integración del ADN proviral al genoma celular) y otro cuya acción se desarrollara en la fase pro-transcripcional como, por ejemplo, un inhibidor de la proteasa.

En Noviembre de 1994 se dieron a conocer los resultados de un ensayo multicéntrico europeo, en el que han participado 4 centros españoles, que ha demostrado que la combinación de ZDV y 3TC es más eficaz que la monoterapia con ZDV. El beneficio se evaluó mediante cuantificación de la carga viral y cifra de linfocitos CD4+. La respuesta biológica a favor de la terapia combinada se mantenía a más de 48 semanas de seguimiento ²⁹⁶. Estos buenos resultados deben ser confirmados con la valoración de la respuesta clínica.

La combinación de 3 fármacos (ACTG 229) parece mejorar los resultados obtenidos con la combinación de dos. Así, la combinación de un inhibidor de la proteasa, el saquinavir, con ZDV y ddC, ha demostrado ser más efectiva que la combinación de ZDV y ddC, o ZDV y saquinavir ²⁹⁷.

Resultados similares han sido obtenidos en el ACTG 241, que evaluaba la eficacia de la combinación de ZDV, ddI y nevirapine, un inhibidor de la TI no nucleósido. Esta triple combinación fue más eficaz para reducir la carga viral y aumentar el número de linfocitos CD4+ que la combinación de ZDV y ddI.

I.XXI.2.7. OTROS FARMACOS EN EL TRATAMIENTO VIH

• I.XXI.2.7.1. FOSFONOFORMATO (FOSCARNET)

El mecanismo de acción, se define por ser análogo de los pirofosfatos que inhiben varios tipos de polimerasas de virus (DNA y RNA), incluyendo la transcriptasa inversa (TI).

Su eficacia está demostrada. Disminuye la antigenemia p24, el % de cultivos positivos a partir de células periféricas mononucleares. *In vitro* tiene efecto sinérgico sobre VIH con interferón α , ribavirina y AZT. Cruza muy bien la barrera hematoencefálica. Es útil en el tratamiento del CMV y herpes simple tanto como primera elección como en casos de CMV resistente al ganciclovir y herpes simple y varicela-zoster resistente al acyclovir. Es activo sobre el macrófago infectado por el VIH.

•I.XXI.2.7.2. INTERFERÓN α

En cuanto al mecanismo de actuación interfiere el ensamblaje y la liberación de las partículas virales del VIH. Inhibe la replicación viral en las células mononucleares periféricas a concentraciones no tóxicas.

El interferón α (IFN- α) presenta actividad antirretroviral *in vivo*, que resulta más evidente en los pacientes con linfocitos CD4 elevados. Tiene actividad antitumoral en el sarcoma de Kaposi con un porcentaje de respuesta que oscila entre el 20 y el 67%. La mejor respuesta se obtiene en los pacientes con $CD4 > 350/mm^3$, lo que concuerda con el modelo animal, en el que la mejor respuesta se obtiene con el mayor número posible de células T funcionantes.

Asimismo, el efecto anti-VIH, es más pronunciado ²⁹⁸, en los pacientes con $>350/mm^3$. El IFN- α asociado a la AZT disminuye la antigenemia p24 del VIH en pacientes con SIDA y también con asintomáticos.

I.XXI.3. RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES

En 1989 comienzan a publicarse trabajos que ponían en evidencia la existencia de cepas VIH-1 resistentes al AZT en individuos bajo la administración más o menos prolongada de este fármaco ²⁹⁹. Esta resistencia podía ser investigada *in vitro* a partir de la mayor o menor concentración de AZT necesaria para inhibir la replicación viral en un 50% (IC50).

A partir de 1990 se inicia la caracterización, fundamentalmente mediante técnicas de PRC, de las distintas mutaciones de la región codificante de la retrotranscriptasa (RT) vinculadas a dichas resistencias y a su vez asociadas a tratamientos más o menos prolongados con los análogos de nucleósidos progresivamente en uso ³⁰⁰. Se describen así las mutaciones relacionadas con el AZT, que generan resistencia *in vitro* frente a este fármaco aunque en diferente cuantía, siendo particularmente relevante la mutación 215 aisladamente considerada y mucho más en sus posibles combinaciones con las restantes.

Igualmente se caracterizan las mutaciones 74 y 184 que determinan resistencias frente al ddI con carácter cruzado para el ddC y la mutación 69 relacionada con este último fármaco pero sin resistencia cruzada con el ddI. Muy importantes son los datos aportados por St. Clair et al.,²⁹³ que indican que el paso a ddI en pacientes que habían generado resistencia al AZT, tras 12 meses de administración de este fármaco, revertía gradualmente dicha resistencia de forma inversa al desarrollo de resistencia al segundo.

Por otra parte, la terapia combinada AZT y ddC no parece retrasar la aparición de resistencia al AZT³⁰¹.

St. Clair et al.,³⁰² publicaron en 1993 el primer estudio que parecía evidenciar en adultos (poco antes se había sugerido en niños) la existencia de una asociación significativa entre estos dos fármacos.

Inicialmente, se describió la transmisión de cepas del VIH-1, a través de relaciones homosexuales, con mutación en el residuo 215 de la transcriptasa inversa (TI), la cual confiere resistencia a la zidovudina (AZT)³⁰³.

Posteriormente, se ha comprobado que la transmisión de estos virus mutantes puede suceder por medio de relaciones heterosexuales, de forma vertical (madre e hijo) e incluso, muy excepcionalmente, en ausencia de relaciones sexuales, de un niño a otro³⁰⁴.

En un estudio de parejas heterosexuales infectadas observamos que es también posible la transmisión de otras cepas mutantes no asociadas a la resistencia a la AZT³⁰⁵. Desde que en 1989 se describió por primera vez la existencia de cepas del VIH con resistencia a ZDV, el mismo fenómeno ha sido observado para los nuevos antivirales que han ido surgiendo. El significado clínico de este hallazgo, sin embargo, todavía continúa siendo controvertido.

La ZDV es un fármaco que origina muy a menudo resistencias. Pueden ser consecuencia de mutaciones en diferentes porciones del genoma viral y coexistir varias de ellas, ocasionando alta resistencia. Las más frecuentes son a nivel 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Algunas de ellas son más relevantes que otras; así ocurre con las mutaciones en las posiciones 41, 210 y 215.

La resistencia a ddC viene determinada por mutaciones en las posiciones 69 y 184, mientras que para el ddI está ligada a mutaciones en posición 74 y 184. La mutación en 184 condiciona resistencia cruzada a ddI y ddc. Sin embargo, no existen resistencias cruzadas entre estos agentes y ZDV.

La resistencia a 3TC viene determinada por una mutación en la posición 184, de forma que cuando aparece, muestra reacción cruzada con ddI y ddC. Con ZDV, el 3TC no sólo no tiene resistencia cruzada, sino que la aparición de resistencia a la 3TC condiciona la reversión de la sensibilidad a 3TC en pacientes que habían desarrollado resistencias previas a ZDV. Esto explicaría en parte los buenos resultados obtenidos con esta combinación terapéutica.

Los inhibidores de la RT no nucleósidos desarrollan rápidamente resistencias, a las 2-4 semanas y además son cruzadas entre ellos. Se deben a mutaciones en posición 98, 103, 106, 108, 109, 181 y 188.

También se ha descrito la aparición de resistencias a inhibidores de la proteasa. Aparecen a las 12-24 semanas de la administración del fármaco. A menudo, las resistencias son cruzadas entre diversos agentes de este grupo. Las primeras mutaciones aparecen en las posiciones 82, 48 y 90. La última de ellas se correlaciona bien con la expresión clínica.

En la actualidad, la cifra de linfocitos CD4+ constituye el marcador que mejor determina la actitud terapéutica a seguir en cada paciente. En la tabla 8 se recoge el algoritmo de actuación terapéutica que se aconseja.

Tabla 8. Algoritmo terapéutico en la infección por VIH.

CD4 > 750/mm ³	revisión terapéutica cada 6 meses Si PPD > 5 mm : INH 1 año
CD4 : 500-750/mm ³	revisión cada 3 meses
CD4 < 500/mm ³	revisión < de 3 meses En ADVP, si unergia : INH 1 año
+	
progresión	
	ZDV
intolerancia	buena tolerancia
	ddI
intolerancia	18-36 meses progresión
ZDV a dosis menores (300 mg/día)	ddI o ddC ddI o ddC + ZDV
intolerancia	CD4 entre 200 y 300 revisión mensual
anemia neutropenia	
EPO o G-CSF	ZDV + ddI o ddC
transfusiones	profilaxis PCP profilaxis toxoplasmosis revisiones oftalmológicas
	CD4 < 100 profilaxis MAI

Progresión: signos clínicos (muguet, diarrea, etc) o biológicos (caída de la cifra de linfocitos CD4+, elevación de la β-2 microglobulina, etc) ³⁰⁶.

• I.XXII . TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

El tratamiento de los pacientes infectados por VIH-1 puede ser abordado mediante tres estrategias. La primera se refiere a la terapia específica de las infecciones oportunistas (IO) y neoplasias asociadas a la inmunodeficiencia. En segundo lugar, el propio virus puede ser combatido mediante el empleo de fármacos antirretrovirales. Finalmente el daño inmunológico puede ser minimizado mediante la administración de inmunomoduladores.

La evidencia actual sugiere que la mayor parte, sino todos, los pacientes seropositivos desarrollan con el tiempo infecciones o neoplasias oportunistas incluidas en la definición de SIDA. La mayoría de éstas aparecen en sujetos con cifras de linfocitos CD4+ por debajo de 200/mm³. Esto es acorde con otros estudios que han demostrado que, desde el momento de la primoinfección, el ritmo de desaparición de los linfocitos CD4+ es de 40-80 por mm³ cada año ³⁰⁷.

Las infecciones son la causa de muerte en el 90 % de los pacientes seropositivos. Aunque se trata generalmente de infecciones oportunistas, los pacientes VIH-1 positivos también son más susceptibles frente a infecciones comunitarias o nosocomiales. En particular, un trastorno de la función de los linfocitos B parece ser responsable de una mayor frecuencia de infecciones bacterianas por neumococo y por *Haemophilus Influenzae*. En una serie que revisaba la causa de muerte en 75 pacientes con SIDA, los procesos pulmonares eran responsables de más de la mitad de los casos (la neumonía por *Pneumocystis carinii* de un tercio de ellos, las neumonías piógenas de una cuarta parte y la neumonía por CMV de un 16%) ³⁰⁸. En un seguimiento prospectivo de 318 drogadictos VIH-1 positivos asintomáticos en EEUU, la incidencia de infecciones bacterianas fue de 8 pacientes/100 pacientes/año. A los 3 años habían fallecido 54 pacientes (41 por procesos definitorios de SIDA y 13 por infecciones bacterianas). Las infecciones bacterianas pulmonares (de forma aislada o junto con otros procesos acompañantes) constituyen el motivo de hospitalización más frecuente en los pacientes infectados por VIH-1.

A continuación, revisaremos por separado el manejo terapéutico de las principales infecciones asociadas al SIDA.

• I.XXII.1.NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS CARINII

Los dos fármacos utilizados con mayor frecuencia son la combinación de trimetropim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) y la pentamidina.

El cotrimoxazol puede ser administrado por vía endovenosa u oral (trimetropim 20 mg/kg/día y sulfametoxazol 100/kg/día), siendo igualmente eficaz por ambas vías, si bien se recomienda la forma parenteral en las formas más graves. Los pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) y estado general conservado pueden ser

tratados extrahospitalariamente con medicación oral. Los principales efectos adversos son exantemas, fiebre, neutropenia, plaquetopenia y hepatitis. Preferentemente con la administración oral, se observan náuseas y vómitos. La toxicidad del cotrimoxazol es más frecuente cuando se utilizan dosis elevadas y está producida fundamentalmente por un metabolito del sulfametoxazol, aunque a veces se relaciona con una depleción de folato y puede responder a la administración de ácido fólico. En cualquier caso, la toxicidad del cotrimoxazol rara vez es de tipo anafiláctico y una reexposición al fármaco en pacientes con historia de intolerancia previa no suele desencadenar episodios de mayor gravedad. Por el contrario, algunos pacientes que no han tolerado el fármaco a altas dosis durante el tratamiento del episodio agudo, se benefician de su administración a dosis bajas para la profilaxis secundaria.

La pentamidina se administra por vía endovenosa, a dosis de 4 mg/kg/día, mediante perfusión lenta (al menos dos horas), ya que puede producir hipotensión. Aunque puede utilizarse la vía intramuscular, produce dolor intenso y frecuentemente abscesos asépticos locales. Entre sus efectos tóxicos destacan la neutropenia, pancreatitis, hipoglucemia (ocasionalmente puede producir hiperglicemia), hipotensión ortostática, daño renal y hepatitis. Las reacciones tóxicas asociadas a la administración de cotrimoxazol y pentamidina suelen desarrollarse entre la primera y segunda semana de tratamiento.

Aunque la eficacia de ambos fármacos es similar, se recomienda empezar con cotrimoxazol y si aparece toxicidad o evidencia de fallo terapéutico, cambiar a pentamidina. Sin embargo, cuando existe fallo terapéutico al cotrimoxazol, la respuesta a la pentamidina también suele ser mínima. La respuesta al tratamiento con cotrimoxazol o pentamidina es favorable en más del 90% de los pacientes que presentan un primer episodio de PCP. La mortalidad del porcentaje restante se debe a curso rápidamente progresivo de la enfermedad y/o dificultad de manejo terapéutico por toxicidad intolerable de la medicación. En los últimos años se ha mejorado considerablemente la supervivencia de los pacientes con PCP que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica. Por otro lado, aunque algunos estudios iniciales parecían sugerir una menor supervivencia de los pacientes con recidivas de la PCP, una revisión reciente ha demostrado supervivencias similares y del orden del 85% para subsiguientes episodios de PCP.

Se han ensayado otros fármacos para el tratamiento de la PCP, como la combinación oral de Dapsona y trimetoprim que, a dosis de 100 mg y 20 mg/kg diarios respectivamente, se ha demostrado igualmente efectiva y con menor toxicidad que el tratamiento con el cotrimoxazol.

La combinación de clindamicina y primaquina se ha demostrado efectiva contra el *Pneumocystis carinii in vitro* y también en algunos ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentes son la aparición de un exantema máculo-papuloso generalizado y, más rara vez, fiebre, leucopenia, náusea y diarrea. La primaquina también puede

producir cuadros de hemólisis en pacientes con déficit de glucosa 6' fosfato-deshidrogenasa. La duración del tratamiento es de tres semanas y las dosis recomendadas son de 600 mg/6 horas de clindamicina por vía endovenosa y 15 mg/día de primaquina en una sola toma oral.

La pentamidina inhalada apenas presenta toxicidad sistémica, aunque la tos puede ser un efecto adverso limitante y la broncoconstricción ocurre en una cuarta parte de los casos. Se ha utilizado para el tratamiento de inducción de algunos pacientes con PCP leve. Sin embargo, su indicación más precisa es en la profilaxis. La posibilidad de localizaciones extrapulmonares de la neumocistosis, tal como sugiere la experiencia con pacientes que recibían esta medicación de modo profiláctico, aconseja la administración sistémica -y no en aerosol- de la pentamidina en la terapia de inducción.

La administración de corticoides, como terapia asociada, se ha demostrado eficaz en los pacientes con PCP graves, ya que mejora la insuficiencia respiratoria y acelera la recuperación del episodio agudo. Además, parece prevenir el desarrollo de fibrosis intersticial residual y disminuye la frecuencia y gravedad de la toxicidad medicamentosa. En áreas donde la tuberculosis es endémica, la corticoterapia se ha asociado a una mayor incidencia de tuberculosis tras PCP. También se han descrito casos de insuficiencia suprarrenal y estimulación del crecimiento de lesiones de sarcoma de Kaposi. Estas eventualidades justifican no prodigar el uso de corticoides en la PCP y restringir su uso a los pacientes con hipoxemia severa (pO_2 inferior a 60 mmHg). La pauta de corticoides más recomendada es de 40 mg de prednisona oral dos veces al día del primero al quinto día; luego pasar a 40 mg del sexto al décimo día; y finalmente, dar 20 mg del undécimo al vigésimo primer día.

La PCP es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en el SIDA y era la causa de mayor mortalidad hasta que se inició la profilaxis primaria y secundaria de la enfermedad en 1989. Sin la terapia de mantenimiento, las recidivas son muy frecuentes y ocurren a partir de los 6 meses del primer episodio. Por tanto, se recomienda iniciar la profilaxis secundaria de la PCP tan pronto se completan las 3 semanas del tratamiento de inducción del episodio agudo. Respecto a la profilaxis primaria, diversos estudios han demostrado que el riesgo de PCP es elevado únicamente cuando las cifras de linfocitos CD4+ caen por debajo de $200/mm^3$ o del 20% del total de linfocitos. En el estudio de Masur et al.³⁰⁹, la cifra media de células CD4+ en los dos meses previos al desarrollo de PCP era de $26/mm^3$ y sólo 3 de 49 pacientes que desarrollaron PCP tenían linfocitos CD4+ por encima de $200/mm^3$. Más del 70% de los enfermos tenían linfocitos CD4+ por debajo de $100/mm^3$ (o menos del 10% del total de linfocitos). El riesgo de padecer la PCP aumenta con el tiempo de la inmunosupresión; de este modo, de 323 pacientes con cifras de células CD4+ por debajo de $200/mm^3$, a los 6 meses habían desarrollado PCP un 13%, al año un 24% y a los 3 años el 39%³¹⁰.

Además de la cifra de linfocitos CD4+, existen unos signos clínicos que predicen un alto riesgo de PCP. Entre ellos destacan la candidiasis orofaríngea, la fiebre prolongada y el antecedente de otras infecciones oportunistas previas³¹¹. Por tanto, la profilaxis

primaria o secundaria son los mismos que los indicados para la terapia de inducción, esto es, de elección el cotrimoxazol o la pentamidina.

La administración de pentamidina de forma profiláctica puede hacerse por vía endovenosa o en forma de aerosol. En nuestra experiencia, la administración de una sola dosis de 4 mg/kg de pentamidina por vía endovenosa una vez al mes es eficaz para prevenir la recidiva de la PCP. Sólo se observaron 2 recaídas en un grupo de 23 pacientes seguidos durante una media de 8 meses³¹². Sin embargo, la eficacia de la pentamidina endovenosa mensual en la profilaxis de la PCP, tanto primaria como secundaria, parece ser menor que con cotrimoxazol³¹³.

La pentamidina puede ser administrada mediante nebulización. Se han utilizado diferentes dosificaciones y a intervalos de tiempo variables entre 2 y 4 semanas. La pauta más aceptada es de 300 mg cada mes y se asocia a un índice de recidivas de sólo un 13% a los 10 meses³¹⁰. Sin embargo, la experiencia acumulada sugiere que la pentamidina inhalada es menos eficaz que la aplicación de cotrimoxazol para prevenir la PCP³¹¹.

Por último, se han empleado otros fármacos para la profilaxis de la PCP, como la dapsona (100 mg diarios en monodosis) o el Fansidar (1 comprimido semanal), si bien son alternativas menos eficaces que el cotrimoxazol o la pentamidina. La combinación de dapsona y pirimetamina dos o tres días por semana sí se ha demostrado eficaz para la profilaxis de la PCP y, a la vez para prevenir la toxoplasmosis cerebral.

•I.XXII.2. TOXOPLASMOSIS CEREBRAL

El tratamiento de elección para la toxoplasmosis cerebral está constituido por la asociación de sulfadiazina (1 gr. cada 6 horas) y pirimetamina (25 mg cada 12 horas) durante 6 semanas. Ambos fármacos actúan sinérgicamente sobre el metabolismo del ácido fólico del protozoo; la sulfadiazina inhibe la enzima DHFS (Dihidro-folato-sintetasa) y la pirimetamina la DHFR (dihidro-folato-reductasa) impidiendo la multiplicación de trofozoitos pero sin destruir los ooquistes. Con este tratamiento, suplementado con ácido fólico (15 mg/día), la mayoría de los pacientes experimentan una mejoría clínica tanto subjetiva como objetiva, en las dos primeras semanas. Si ésta no ocurre, se aconseja repetir una tomografía computarizada (TC) cerebral o una resonancia magnética nuclear (RMN) para valorar de nuevo las imágenes cerebrales. Si éstas no se han reducido de tamaño o bien han aparecido otras nuevas, debe replantearse el diagnóstico y, en algunos casos, indicar la práctica de una biopsia cerebral.

Los efectos adversos del tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina son la pancitopenia, reacciones de hipersensibilidad cutánea (incluyendo el Sd. de Stevens-Johnson) y la hepatotoxicidad. La megaloblastosis se previene asociando ácido fólico. La toxicidad medicamentosa, especialmente por la sulfadiazina, puede aconsejar la suspensión de la medicación en algunos pacientes. El tratamiento alternativo de elección es la asociación de clindamicina y pirimetamina, que alcanza una tasa de respuesta similar al obtenido con el régimen clásico. La dosis de clindamicina más

recomendada es la de 600 mg/ 6 horas por vía oral o endovenosa. Los efectos adversos asociados a la administración de dosis elevadas de clindamicina son náuseas, hepatotoxicidad y diarrea, en ocasiones, verdaderos cuadros de colitis pseudomembranosa. Cuando existe un importante componente de edema perilesional, se ha propuesto la administración adyuvante de corticoides en la toxoplasmosis cerebral, a fin de conseguir una más rápida resolución de la sintomatología.

Las recidivas de la toxoplasmosis cerebral en el SIDA son muy frecuentes -hasta en el 80% de los casos- si no se instaura tratamiento supresivo de forma indefinida. Se recomienda la administración de 2 g diarios de sulfadiacina y 25 mg de pirimetamina, con suplementos de ácido fólico. La pauta alternativa de la profilaxis secundaria se hace con clindamicina oral (300 mg/8 horas) asociada a pirimetamina y ácido fólico. La eficacia de esta profilaxis parece ser menor, probablemente porque la clindamicina difunde escasamente a través de la barrera hematoencefálica.

Dado que la toxoplasmosis cerebral en el SIDA resulta de la reactivación de una infección pasada por *Toxoplasma gondii*, algunos autores han planteado la conveniencia de instaurar profilaxis primaria en las regiones donde la enfermedad es especialmente frecuente. Se ha sugerido que esta profilaxis debería iniciarse en todos los pacientes con serología positiva a *Toxoplasma* y cifras de CD4+ inferiores a 200/mm³, dado que la toxoplasmosis cerebral sólo se desarrolla en estadios avanzados de la inmunodeficiencia. La pauta óptima para la profilaxis primaria no está establecida, aunque se ha sugerido la administración de sulfadiacina y pirimetamina, dos días por semana o la combinación de dapsona y pirimetamina. Estos regímenes son también eficaces para prevenir la PCP.

• I.XXII.3. TUBERCULOSIS

A diferencia de las micobacteriosis atípicas, la tuberculosis responde habitualmente a las pautas de tratamiento clásicas. Sin embargo, se ha descrito una mayor incidencia de reacciones adversas a los tuberculostáticos. El tratamiento triple con isoniacida y rifampicina durante 9 meses, junto con etambutol o pirazinamida los dos primeros, es tan eficaz como en los sujetos sin SIDA. Cuando el paciente no recibe isoniacida o rifampicina (por ejemplo por hepatotoxicidad) se recomienda prolongar el tratamiento 18 meses, o bien hasta 12 meses después de negativizarse los cultivos. También se recomienda mantener el tratamiento durante 1 año cuando hay participación neurológica, en forma de meningitis o tuberculomas.

La hepatotoxicidad o la demostración de resistencias puede obligar a prescindir de los fármacos de elección y recurrir a la estreptomocina (1 g/día por vía parenteral), el PAS, la ansamicina, etc... La incidencia de resistencias a los tuberculostáticos habituales, tanto primarias como secundarias, es muy baja, aunque conviene recordar esta posibilidad cuando la respuesta clínica y microbiológica no es favorable. Así ha ocurrido en brotes de tuberculosis multirresistente nosocomial recientemente ocurridos. Otra circunstancia que puede explicar algunos casos de falta de respuesta es la presencia

de malabsorción intestinal, en pacientes que realizan correctamente el tratamiento y en los que las cepas de *M. tuberculosis* son sensibles.

La mortalidad de la tuberculosis en los pacientes con SIDA es reducida -en algunos artículos del 8%- si bien la afectación del sistema nervioso central, en forma de meningitis o tuberculomas, condiciona un peor pronóstico y una mortalidad del 20-33%³¹⁴.

Como ocurre con otras infecciones oportunistas en los sujetos VIH positivos, la enfermedad tuberculosa representa la reactivación de la infección latente por el bacilo de Koch. Los sujetos con la prueba de la tuberculina positiva, esto es, los que se han expuesto con anterioridad al germen, presentan una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad³¹⁵. Se ha recomendado la quimioprofilaxis primaria con isoniacida (300 mg/día durante 1 año) en esos casos. Puesto que la infección VIH-1 condiciona un déficit preferente de la inmunidad celular, la infección y la enfermedad tuberculosa pueden cursar con prueba de tuberculina negativa en pacientes severamente inmunodeprimidos. En áreas de alta endemicidad de tuberculosis, como en nuestro país, se ha cuestionado la idoneidad de realizar quimioprofilaxis en todos los sujetos que presentan cifras críticamente disminuídas de linfocitos CD4+, aunque el PPD sea negativo. A favor de esta recomendación están los resultados de un estudio americano³¹⁶ que ha demostrado una igual incidencia de tuberculosis en sujetos gravemente inmunodeprimidos por el VIH-1, independientemente de que el PPD fuera positivo o negativo.

• I.XXII.4. INFECCIONES POR CANDIDA ALBICANS

El tratamiento recomendado para la candidiasis orofaríngea es el ketoconazol (200-400 mg/día) durante 10 días o hasta la resolución. También es útil la nistatina tópica. La candidiasis esofágica se trata también con ketoconazol (400 mg/día durante 14 días). Aunque la sintomatología (disfagia, fiebre, etc) suele resolverse en 5-7 días, las lesiones esofágicas como corrobora la endoscopia, pueden persistir más tiempo. No sirve la respuesta de las lesiones orales para valorar la resolución de la afectación esofágica.

Se han descrito fallos terapéuticos con ketoconazol, que pueden ser secundarios a la resistencia del hongo -especialmente en pacientes que han recibido tratamientos prolongados con el fármaco o bien a problemas de biodisponibilidad, se ha observado una disminución sustancial de la absorción del fármaco cuando la acidez gástrica disminuye, por ejemplo cuando se toman de forma concomitante antiácidos o de forma inespecífica en el SIDA.

El fármaco alternativo de elección es el fluconazol, otro derivado imidazólico, que presenta una biodisponibilidad oral del 80% y una vida media de 24 horas, lo que permite la administración en dosis única diaria por vía oral. Presenta una buena difusión a los tejidos, incluido el sistema nervioso central. Se ha utilizado con éxito en

el tratamiento de la candidiasis oral, incluso a dosis de 50 mg/día o como dosis única de 150 mg. De modo general, su actividad intrínseca frente a *Candida albicans* es mayor que la del ketoconazol. El fluconazol también es eficaz en el tratamiento de la candidiasis esofágica, a dosis de 100 mg/día durante 2 semanas. La administración de 100 mg diarios o 200 mg de fluconazol un día por semana se han demostrado eficaces para prevenir la candidiasis oral y esofágica. En la medida que el uso de estos fármacos se ha generalizado, se han empezado a describir resistencias. En ocasiones, esto ocurre porque la especie fúngica protagonista de la lesión no es *Candida albicans*, sino *Candida krusei*, que es resistente a los imidazoles y que precisa para su resolución la administración de Anfotericina B.

Otras veces, la resistencia es dosis-dependiente y se resuelve aumentando la dosis o administrando el fluconazol vía endovenosa. No se han demostrado resistencias cruzadas entre los distintos imidazoles y, en ocasiones, el hongo con resistencia al fluconazol es más sensible al ketoconazol. Por todas estas razones, se recomienda realizar pautas secuenciales alternantes de antifúngicos, con el fin de minimizar la aparición de resistencias.

• I.XXII.5. INFECCION POR CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS.

El tratamiento de elección de la criptococosis en el SIDA, generalmente manifiesta como meningitis, es la Anfotericina B por vía endovenosa. La administración de 5-fluocitosina no parece aportar mayor eficacia al tratamiento y, en cambio, sí aumenta la toxicidad, especialmente hematológica.

El fluconazol se ha empleado como tratamiento alternativo en pacientes con deterioro de la función renal o intolerancia a la Anfotericina B. Aunque los resultados iniciales fueron muy alentadores, la recidiva es superior al 50% a los 6 meses de finalizar el tratamiento. En la actualidad, se recomienda realizar el tratamiento de inducción con Anfotericina B (0,4-0,6 mg/kg/día) hasta completar una dosis total de 1,5 a 3 g y realizar un tratamiento de mantenimiento con 100 mg semanales del mismo fármaco o, mejor aún, con fluconazol oral (100 a 200 mg diarios)³¹⁷.

En un estudio reciente, se ha reconsiderado la eficacia del fluconazol como terapia de inducción, estableciéndose que algunos parámetros de mal pronóstico contraindican su uso, como son la presencia de alteraciones mentales graves, títulos de antígeno criptocócico en LCR superiores a 1/1024 y hemocultivos positivos³¹⁸. El itraconazol es otro imidazol que ha sido utilizado con éxito en la profilaxis secundaria de la criptococosis cerebral en algunos pacientes. Sin embargo, dada la escasa penetrabilidad del fármaco en el LCR, su indicación sólo parece justificada para otras localizaciones de la criptococosis que la cerebral.

•I.XXII.6. INFECCION DISEMINADA POR CITOMEGALOVIRUS.

La retinitis por citomegalovirus (CMV) es la infección oftalmológica más frecuente en los pacientes con SIDA y sin tratamiento condiciona indefectiblemente la ceguera. El ganciclovir era el fármaco de elección para el tratamiento de la retinitis por CMV hasta hace poco tiempo. El fármaco actúa inhibiendo la DNA-polimerasa viral. Se administra por vía endovenosa a una dosis de 5 mg/kg cada 12 horas durante 14-21 días. La respuesta favorable se obtiene en más del 75% de los casos. La respuesta es inferior en la enfermedad citomegálica de otras localizaciones como la colitis y no ha sido demostrada para la neumonitis. La respuesta al ganciclovir en los pacientes con afectación neurológica es variable.

Una vez finalizado el tratamiento de inducción, se debe realizar terapia supresiva de modo indefinido, para evitar la recidiva de la enfermedad. Se recomiendan dosis de ganciclovir de 5 mg/kg/día cinco días por semana, o bien dosis de 10 mg/kg/día tres veces por semana. La toxicidad principal del ganciclovir es la mielosupresión, especialmente la neutropenia. Por este motivo, debe evitarse la administración concomitante de ganciclovir y zidovudina. Otros efectos indeseables del ganciclovir son la aparición de exantemas, vómitos, diarreas y la hepatotoxicidad. Para resolver la toxicidad hematológica, especialmente la neutropenia, asociada a la combinación de ganciclovir, se ha recomendado la administración de granulopoyetina (factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas y monocíticas o GM-CSF).

El Foscarnet es el fármaco alternativo de elección ³¹⁹. Inhibe la DNA-polimerasa del CMV y otros herpesvirus, así como la reversotranscriptasa, por lo que tiene acción específica anti-VIH. En la fase de inducción del tratamiento de la retinitis por CMV se administra por vía endovenosa en perfusión continua a dosis de 200 mg/kg/día durante 2-3 semanas, aunque la administración de 60 mg/kg/8 horas (ó 100 mg/kg/12 horas) es igualmente efectiva. Para el tratamiento de mantenimiento se emplean dosis de 100 mg/kg/día. Su principal toxicidad es el daño renal. No suele provocar neutropenia.

•I.XXIII. TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS ASOCIADAS AL SIDA

El sarcoma de Kaposi (SK) es el cáncer más característico del SIDA. Los linfomas no-hodgkinianos (LNH) son, asimismo, más frecuentes en los sujetos infectados por el VIH-1. Aunque otros procesos tumorales, como los cánceres anogenitales, se asocian con mayor frecuencia al SIDA, sólo nos referiremos al tratamiento de los anteriores.

I.XXIII. 1. SARCOMA DE KAPOSI

Cuando las lesiones del SK se presentan de forma cutánea aislada y limitadas a una sola región anatómica, se puede adoptar una actitud expectante, siempre y cuando no se observe progresión de tamaño o aumento del número de lesiones. Si son causa de problemas estéticos o presentan un componente edematoso importante, se puede optar por la cirugía local, la radioterapia o la administración intralesional de vinblastina o alfa-interferón. Esta última modalidad debe reservarse para las lesiones dérmicas y está contraindicada en el SK mucoso. Cuando el SK presenta una importante diseminación cutánea (más de 10 lesiones o afectación de más de un área anatómica) y/o existe participación visceral, se recomienda el tratamiento con alfa-interferón. Se ha demostrado que la forma recombinante del interferón condiciona mejores resultados que el alfa-interferón obtenido a partir de células linfoblastoides humanas. Un 30-40% de pacientes con SK tratados con interferón recombinante responden favorablemente. Los resultados son mejores en los pacientes con un número de células CD4+ superior a 400/mm³. La dosis recomendada de interferón es de 30 millones de unidades al día por vía subcutánea durante 10 semanas; que debe seguirse de un régimen de mantenimiento de 3 administraciones semanales. La respuesta aparece a las 4-6 semanas de iniciar el tratamiento y se prolonga durante unos 12 meses ²¹³. Las dosis superiores de interferón (por ejemplo, de 50 x 10⁶ UI/m²/día) parecen producir un mayor porcentaje de respuestas; aunque la toxicidad asociada puede ser importante. Los efectos colaterales más importantes son las citopenias y el síndrome pseudogripal, que aparecen preferentemente al principio del tratamiento.

Los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol, administrados con anterioridad, pueden minimizar estos efectos. Otras reacciones adversas del tratamiento con interferón son las náuseas y vómitos, la pérdida de peso y el aumento de transaminasas. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia de dosis menores de alfa-interferón (3 o 10 x 10⁶ UI/día), en asociación con AZT (500 mg/día).

Los pacientes con SK diseminado que presentan, además, síntomas constitucionales o historia previa de infecciones oportunistas, responden pocas veces al tratamiento con alfa-interferón (menos del 10 % de los casos) y en ellos está indicada la quimioterapia. El deterioro inmunológico de los pacientes con SIDA limita su eficacia, debido al agravamiento de la inmunodepresión que puede producir el tratamiento, favoreciendo el desarrollo de infecciones oportunistas. Inicialmente se prefería la monoquimioterapia, si bien trabajos recientes han demostrado que pautas agresivas de quimioterapia combinada no parecen disminuir la supervivencia de estos pacientes ³²⁰. La vinblastina está especialmente indicada en los pacientes con SK diseminado exclusivamente cutáneo, a dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg en bolo endovenoso lento un día a la semana. La tasa de respuestas completas o parciales es del 26%, si bien otro 50% de los pacientes presentan una estabilización de las lesiones. Su principal efecto tóxico es la producción de neutropenias. Cuando la leucopenia desaconseja la utilización de

vinblastina, puede utilizarse la vincristina, que es menos mielosupresora y condiciona tasas de respuesta similares. Su dosificación es de 2 mg/semana en bolus por vía endovenosa. La aparición de neuropatías periféricas es el grave inconveniente de esta medicación. Se han propuesto pautas alternantes de vinblastina y vincristina, para disminuir su toxicidad y que han posibilitado tasas de respuesta global del 45%.

La poliquimioterapia agresiva se han intentado evitar hasta hace poco tiempo en el tratamiento del SK, debido a su potencial inmunotoxicidad. Recientemente algunos autores han comunicado tasas de respuesta y pronóstico favorable en pacientes con SK que recibían una combinación de citostáticos. Gill et al.,³²¹ encontraron un 87% de respuestas objetivas en sujetos tratados con Adriamicina, Bleomicina y Vincristina (régimen ABV9), mientras que en un grupo control tratado únicamente con adriamicina las respuestas sólo se observaron en el 39% de los pacientes. Más importante todavía fue la ausencia de un mayor número de infecciones oportunistas en el grupo que recibió poliquimioterapia. La combinación de bleomicina y vincristina muestra una particular actividad frente al SK y es especialmente útil en los pacientes que presentan granulopenia y no pueden recibir fármacos mielosupresores. En un estudio³²², la administración de vincristina (2 mg) y bleomicina (30 mg) cada 3-4 semanas logró respuestas parciales en 57% y la toxicidad fue baja, no se observó ninguna respuesta completa.

I.XXIII.2.LINFOMAS NO HODGKINIANOS

El pronóstico de los pacientes VIH-1 positivos que desarrollan un LNH está condicionado principalmente por la cifra de células CD4+. La supervivencia es inferior a 3 meses cuando éstas tienen un valor inferior a 100/mm³. Otros datos pronósticos desfavorables son el antecedente de infecciones oportunistas definitorias de SIDA, el mal estado general y la existencia de enfermedad extranodal. Paradójicamente, la variedad histológica del LNH y la localización de la afectación extraganglionar no parecen influir en la supervivencia, aunque se ha señalado que los linfomas cerebrales primarios condicionan una menor supervivencia que los de otras localizaciones. Sin embargo, éstos se dan casi siempre en los sujetos previamente diagnosticados de SIDA y gravemente inmunodeprimidos. En resumen, parece que los parámetros que indican un mayor deterioro del estado inmunitario (cifra de linfocitos CD4+ y diagnóstico previo de SIDA) tienen más influencia pronóstica que los relacionados con la localización o variedad histológica del LNH.

Los regímenes terapéuticos indicados para los LNH en pacientes VIH-1 negativos proporcionan tasas de respuesta completa (RC) del 40-50% en los pacientes infectados por VIH-1, con una supervivencia media de 4-8 meses, sin que aparezca una meseta en la curva de supervivencia. En pacientes VIH-1 negativos la tasa RC es del 75-85%. Las recaídas linfomatosas se dan a menudo en el sistema nervioso central (SNC), lo que aconseja realizar la profilaxis primaria de esta localización, preferentemente con radioterapia o quimioterapia intratecal. Por tanto, la

administración de quimioterapia intensiva con las mismas pautas que en otros pacientes es de poca eficacia y, sobre todo, muy tóxica. Las remisiones completas aunque excepcionales, se han descrito en los pacientes con situación inmunocomprometida y funcional más favorable.

Los resultados del tratamiento de los linfomas cerebrales primarios también son malos. La mayoría de los linfomas del SNC asociados al SIDA son de origen monoclonal, relacionados con el virus de Epstein-Barr y no vinculados a la translocación c-myc, de acuerdo con una reciente clasificación molecular de los LNH asociados al SIDA. La localización cerebral condiciona en buena parte su mal pronóstico. Aunque se han comunicado tasas de remisión del 50% con radioterapia³²³, la supervivencia de estos pacientes continúa siendo muy pobre, falleciendo muchos de ellos por infecciones oportunistas. Esto se debe a que la mayor parte de pacientes con LNH cerebral primario están profundamente inmunodeprimidos en el momento del diagnóstico. La radioterapia asociada a corticoides parece ser la opción terapéutica más útil.

I.XXIV.EFECTOS ADVERSOS DE FARMACOS EMPLEADOS EN LA INFECCION VIH. TRATAMIENTO ESPECIFICO DE LA INFECCION VIH.³²⁴

I.XXIV.1. Zidovudina

Los principales efectos secundarios son hematológicos:

- macrocitosis: al cabo de 6-8 semanas después del inicio del tratamiento y que resulta más llamativo después de 12-18 semanas, (95%).
- anemia: hemoglobina < 7,5 g/l, (15-25%)
- neutropenia (< 750/mm³) que se observa en cerca del 50% de los pacientes que reciben dosis iniciales de 1000 mg/día o superiores, y es más frecuente en los que presentan estadios avanzados de la infección por el VIH y han realizado tratamiento durante más de 16-24 semanas, resulta asimismo más frecuente en los que reciben de forma concomitante otras medicaciones que también pueden causar neutropenia.
- leucopenia: (<1.500/mm³ ; 30%)
- plaquetopenia: (12%) sin embargo, siempre sobre las plaquetas se produce un efecto beneficioso, más a menudo, con un aumento de la cifra por encima de la basal en >65%. El aumento máximo se produce a las 9 semanas y se mantiene durante más de 9 meses si existía trombopenia previa. Este efecto beneficioso no se halla relacionado con la dosis total diaria, con la posología, con la cifra basal previa de CD4 ni con el estadio del CDC al que pertenezcan.
- pancitopenia grave y aplasia medular. Rara^{325, 326}.

La utilización conjunta de AZT con el ganciclovir (fármaco empleado para el tratamiento de la infección por CMV) *aumenta mucho la toxicidad medular, ocasionando principalmente neutropenia y anemia.*

Esta toxicidad es fruto de la acción tóxica combinada de estos fármacos más que de una interacción farmacocinética.

Una reserva medular baja por infecciones oportunistas recientes y por el tratamiento de las mismas, así como un déficit de vitamina B₁₂ favorecen la aparición de toxicidad medular.

Parece que existe un balance negativo de vitamina B₁₂ en cerca de 1/3 de los pacientes afectos de SIDA debido a un defecto de la absorción.

Otras reacciones clínico adversas son: náuseas, astenia, malestar general, alteraciones hepáticas: hepatitis colestática aguda, polimiositis o polimiotopatía por AZT indistinguible de la producida por VIH.

I.XXIV.2. Didesoxiinosina (didanosina, ddl)

No presentan toxicidad hematológica. De hecho, los parámetros hematológicos mejoran; sin embargo, los efectos adversos más importantes son la neurotoxicidad (neuropatía periférica dolorosa) y pancreatitis.

I.XXIV.3. Dideoxicitidina (zalcitabina, ddC)

Es 100 veces más potente *in vitro* que la AZT. El mecanismo de acción es similar al de AZT. Disminuye la antigenemia circulante p24.

Origina un aumento transitorio de linfocitos CD4 durante las primeras 8-12 semanas. En el mantenimiento de las cifras de CD4 se utiliza combinando AZT + ddC, 0,75 y 200 mg respectivamente.

No es tóxica hematológica. Dosis de 0,03-0,06 mg/kg/4 horas producen fiebre, exantema y estomatitis aftosa en las primeras semanas (1-4 semanas), que suelen desaparecer en 1-2 semanas a pesar de mantener el tratamiento.

Se produce una *neuropatía periférica sensitiva* entre la semana 4 a la 14 en extremidades inferiores (sobre todo pie). Otros efectos menos frecuentes: aumento de enzimas hepáticas, plaquetopenia, insuficiencia renal y pancreatitis a veces.

I.XXIV.4. Stavudina (d4T)

Es un análogo de la timidina. Espectro y acción \cong a la AZT. No tiene resistencia cruzada con la AZT ni con los otros antirretrovirales análogos a los nucleósidos. Como efectos adversos a dosis superiores a 2 mg/kg/día aparecen neuropatías severas. El 20-30% de los pacientes desarrollan *una elevación de transaminasas.*

Fase actual: ensayos clínicos en curso.

I.XXIV.5. Fosfonoformato (Foscarnet)

Como efectos adversos, destaca el que no sea mielosupresor; causa anemia muy discreta y un aumento discreto de creatinina, que resulta menor si se administra hidratación salina (500 ml en 2 h) antes del tratamiento. Produce náuseas y vómitos.

Inhibe la reabsorción tubular renal de fosfatos, lo que produce aumento y disminución del calcio que no presenta traducción clínica. No debe administrarse con sustancias nefrotóxicas, con fármacos que afecten la excrección tubular renal o conjuntamente con pentamidina intravenosa. Es útil en infecciones por CMV en el SIDA, ya que permite administrar conjuntamente AZT, y existe sinergismo *in vitro*. Se halla en fase de ensayo como anti-VIH asociado a AZT.

I.XXIV.6. Interferon- α

Como efectos adversos produce en una gran mayoría de los pacientes fatiga, malestar general, mialgias, cefalea, sensación distérmica, lo que se engloba dentro del conocido síndrome pseudogripal secundario a la administración de IFN. Sin embargo, este síndrome desaparece paulatinamente a medida que se prosigue con el tratamiento, y sólo reaparece con los aumentos de dosis.

Otros efectos adversos son: *anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hepatitis* (aunque por un lado el IFN podría tener eficacia en el tratamiento de la hepatitis B, C y D), fiebre y alopecia. A dosis elevadas (>35mU/día) y prolongadas puede causar miocardiopatía congestiva, la cual remite al retirar el tratamiento.

I.XXIV.7. Aciclovir

Origina flebitis, temblor, confusión, convulsiones, coma, hipotensión, insuficiencia renal, hematuria, *aumento de las transaminasas*, exantema cutáneo, náuseas, cefalea, sudoración, diarrea, vértigo, fiebre, insomnio, alteraciones menstruales, acné, linfadenopatías, odinofagia y calambres musculares.

I.XXIV.8. Albendazol

Origina diarrea, dolor abdominal, y *raramente leucopenia, agranulocitosis, oligospermia, alopecia, hipersensibilidad cutánea, fiebre y aumento de las transaminasas*.

I.XXIV.9. Alopurinol

Exantema cutáneo, fiebre, mialgias, *leucocitosis, eosinofilia, alopecia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, vértigo, cataratas, neuritis periférica, aumento de las transaminasas* y ataque agudo de gota.

I.XXIV.10. Amikacina

Ototoxicidad y toxicidad vestibular (entre 3 y 30%), nefrotoxicidad (entre 1 y 30%) y parálisis neuromuscular.

I.XXIV.11. Ampicilina-Amoxicilina

Exantema cutáneo, diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, *leucopenia, eosinofilia, aumento de transaminasas*, convulsiones, nefropatía y anafilaxia.

I.XXIV.12. Anfotericina

Insuficiencia renal, fiebre, flebitis, hipopotasemia, arritmias cardíacas, hipotensión, hipomagnesemia, dolor abdominal y vómitos.

I.XXIV.13. Ansamicina (Rifabutina)

Leucopenia, trombopenia, diarrea, insuficiencia renal y transaminasas.

I.XXIV.14. Antimonio Pentavalente (glucantine)

Anorexia, náuseas, vómitos, mialgias, cefalea, letargia, cambios EKG (inversión de la onda T y alargamiento de QT), alteraciones renales (raro) y *anemia hemolítica*.

I.XXIV.15. Azitromicina

Está en fase experimental.

I.XXIV.16. Ceftazidima

Flebitis en el punto de administración. Erupciones cutáneas, *eosinofilia*, fiebre, reacción de Coombs positiva, *neutropenia, trombocitosis, aumento de transaminasas*, diarrea, I. Renal, y sobreinfecciones (enterococo).

I.XXIV.17. Ceftriaxona

Flebitis, exantema, *eosinofilia*, fiebre, *disfunciones plaquetarias, hipoprotobinemia, trombopenia, test de Coombs positivo, neutropenia, nefrotoxicidad, aumento de transaminasas*, diarrea, náuseas y efecto antabús.

I.XXIV.18. Cicloserina

Convulsiones, psicosis, cefalea, somnolencia, neuropatía periférica, hiperproteínorraquia e hiperreflexia.

I.XXIV.19. Ciprofloxacino

Alteraciones gastrointestinales, aumento de transaminasas, nefrotoxicidad, artralgias, cefaleas, alucinaciones, erupciones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad y eosinofilia.

I.XXIV.20. Clindamicina

Colitis pseudomembranosa, diarrea, dolor abdominal, anafilaxia, exantema, *eosinofilia, neutropenia, trombopenia y hepatotoxicidad*.

I.XXIV.21. Cloxacilina

Alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas, *aumento de transaminasas, eosinofilia y leucopenia*.

I.XXIV.22. Cotrimoxazol

Exantema cutáneo (en más del 50% de los pacientes infectados por el VIH), *leucopenia*, náuseas y vómitos, y fiebre. Menos frecuentemente *trombopenia*, *granulopenia*, *anemia aplásica*, *anemia hemolítica* (en los déficit de glucosa 6-P deshidrogenasa), *anemia megaloblástica*, diarrea, anorexia, eritema nudoso, eritema multiforme, anafilaxia, vasculitis necrosante, colitis pseudomembranosa, insuficiencia renal, insuficiencia hepática con ictericia, elevación de los niveles de fenitoína, glositis y neurotoxicidad. Muy raramente bocio, hipotiroidismo, artritis y alteraciones psíquicas.

I.XXIV.23. Dapsona

Anemia hemolítica, *metahemoglobinemia*, náuseas, vómitos, anorexia, hematuria, *albuminuria*, nefrotóxico, fiebre, prurito, exantema, neuropatía periférica, *anemia aplásica*, *agranulocitosis* y *Sd. mononucleósido-like*. (Sd. por sulfonas: fiebre/ictericia/dermatitis y linfadenopatías).

Interacciones farmacológicas: con pirimetamina: *agranulocitosis*; zidovudina: *aumento de la toxicidad hematológica*, ddI: disminuye la absorción de dapsona.

I.XXIV.24. Doxiciclina

Náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, colitis pseudomembranosa, superinfección por *C.Albicans*, reacciones de hipersensibilidad (cruzadas con el resto de tetraciclinas), fotosensibilidad, pigmentación característica de los dientes en los niños, *hepatotoxicidad*, agrandamiento de fallo renal preexistente, *leucopenia* e hipertensión endocraneal benigna.

I.XXIV.25. Eritromicina

Dolor abdominal, náuseas, vómitos, hipersensibilidad cutánea, *eosinofilia*, *aumento de transaminasas e ictericia colestásica* (más con el estolato que con el etilsuccinato), es ototóxica a dosis altas.

I.XXIV.26. Espiramicina

Diarrea, náuseas, vómitos, parestesias, vértigo, epigastralgias, *eosinofilia*.

I.XXIV.27. Estreptomicina

Alteraciones auditivas y vestibulares, fiebre, bloqueo neuromuscular, erupciones cutáneas, parestesias, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, *discrasias sanguíneas* y linfadenopatías.

I.XXIV.28. Etambutol

Neuritis óptica, erupciones cutáneas, fiebre, neuropatía periférica, *hiperuricemia* y artralgias.

I.XXIV.29. Fluconazol

Náuseas, vómitos, *aumento de transaminasas*, exantema cutáneo y molestias abdominales.

I.XXIV.30. Fosfocarnet

Nefrotoxicidad, alteraciones del calcio sérico, hipomagnesemia, *anemia*, convulsiones, alteraciones del fósforo sérico, irritación local en el punto de inyección, náuseas, vómitos y cefalea. Interacción farmacológica con ZDV: *aumenta la mielotoxicidad* pero menor que el fosfocarnet.

I.XXIV.31. Furazolidona

Hipotensión, urticaria, fiebre, artralgias, náuseas, vómitos, cefalea, hemólisis en los déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, coloración marronácea de la orina, reacción tipo antabús, y efectos tóxicos propios de la inhibición de la monoaminooxidasa (MAO). *Muy raramente agranulocitosis.*

I.XXIV.32. Ganciclovir

Neutropenia (en un 40-60%), *trombopenia*, vómitos, diarrea, toxicidad gonadal, alteraciones mentales y hepatotoxicidad.

Interacciones farmacológicas con zidovudina: *riesgo de mielotoxicidad*, Aciclovir: resistencia cruzada y con Fosfocarnet: acción sinérgica.

I.XXIV.33. Gentamicina

Nefrotoxicidad (I. renal y proteinuria), ototoxicidad vestibular, fiebre, erupciones cutáneas, bloqueo neuromuscular, psicosis tóxica. En niños: hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia.

I.XXIV.34. Imipenem

Náuseas, vómitos, hipersensibilidad cruzada con otros beta-lactámicos, *aumento de las transaminasas*, *leucopenia*, *eosinofilia*, test de Coombs positivos y convulsiones.

I.XXIV.35. Isoniazida

Erupciones cutáneas, hepatitis, efecto antabús, fiebre, neurotoxicidad, *discrasias hemáticas*.

I.XXIV.36. Itraconazol

Alteraciones gastrointestinales, *aumento de las transaminasas*, posible alopecia.

I.XXIV.37. Ketoconazol

Hepatotoxicidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, exantema cutáneo, cefaleas, prurito, fiebre, diarrea, somnolencia, ginecomastia, insuficiencia suprarrenal, hipostesias, impotencia, azoospermia y anafilaxia.

I.XXIV.38. Vancomicina

Flebitis, fiebre, erupciones cutáneas, náuseas, ototoxicidad, nefrotoxicidad, *neutropenia*, *eosinofilia*, reacciones anafilactoides, eritema en la parte superior del tórax, hipotensión si se administra de forma rápida.

I.XXIV.39. Trimetrexato

Neutropenia, *trombopenia*, *aumento de transaminasas*, nefrotoxicidad, exantema cutáneo y neuropatía periférica.

I.XXIV.40. Trimetropim

Exantema cutáneo, prurito, dermatitis exfoliativa, náuseas, vómitos, glositis, *trombocitopenia*, *leucopenia*, *neutropenia*, fiebre, meningitis aséptica y *anemia megaloblástica*.

I.XXIV.41. Tinidazol

Náuseas, vómitos, anorexia, sabor metálico, vértigo, prurito, cefalea, estreñimiento, pigmentación oscura de la orina, erupciones cutáneas que pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad en forma de urticaria, edema laríngeo, hipotensión y broncospasmo.

I.XXIV.42. Primaquina

Anorexia, náuseas, vómitos, molestias epigástricas, *leucopenia*, *agranulocitosis*, *hemólisis en déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa*, *metahemoglobina*, hipertensión y arritmias.

I.XXIV.43. Quinacrina

Náuseas, vómitos, cefalea, vértigo, coloración amarillenta de piel y orina. Erupciones cutáneas, fiebre, *discrasias sanguíneas* y psicosis tóxica (reversible).

I.XXIV.44. Rifampicina

Toxicidad hepática, fiebre, exantema, *leucopenia*, *trombopenia*, *anemia hemolítica*, I. renal, confusión, *eosinofilia*, alteraciones gastrointestinales.

I.XXIV.45. Sulfadoxina

Fiebre, reacciones de hipersensibilidad, Sd. de Stevens-Johnson, náuseas, vómitos, *agranulocitosis*, eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, hepatitis, urticaria, enfermedad del suero-like, y dermatitis exfoliativa.

I.XXIV.46. Sulfadiacina

Exantema, *hepatotoxicidad*, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, depresión, enfermedad del suero-like, cefalea, cristaluria, necrosis tubular renal, nefritis intersticial, *hemólisis*,

ictericia, leucopenia, trombopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica en los déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, eritema nodoso, eritema multiforme, vasculitis y anafilaxia.

I.XXIV.47. Pirimetamina

Discrasias hemáticas, megaloblastosis, exantema cutáneo, vómitos y convulsiones.

I.XXIV.48. Pirazinamida

Hepatotoxicidad, hiperuricemia, fotosensibilización, artralgias y gastritis.

I.XXIV.49. Piperacilina

Fiebre, erupciones cutáneas, eosinofilia, neutropenia, diarrea, aumento de las transaminasas, flebitis, hipopotasemia y nefropatía.

I.XXIV.50. Pentamidina

Hipoglucemia, I. Renal, neutropenia, trombopenia, fiebre, alucinaciones, pancreatitis. Abscesos fríos en el lugar de la inyección intramuscular. Hipotensión, hepatotoxicidad, hipocalcemia, arritmias, exantema cutáneo, taquicardia, náuseas, vómitos, vértigo y gusto metálico.

I.XXIV.51. Penicilina

Fiebre, erupciones cutáneas, anafilaxia (1/10.000), test de Coombs, anemia hemolítica, nefrotoxicidad, convulsiones y alteraciones sensoriales.

I.XXIV.52. Paromomicina

Ototoxicidad, nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular, vómitos y diarrea.

I.XXIV.53. Ofloxacino

Alteraciones gastrointestinales, aumento de transaminasas, nefrotoxicidad, anemia, leucopenia, trombocitosis, cefalea, alucinaciones, erupciones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad.

I.XXIV.54. Nistatina

Molestias gastrointestinales y diarrea.

I.XXIV.55. Metronidazol

Náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, alteración cerebelosas, ataxia, encefalopatía, neuropatía periférica, cefaleas, parestesias, convulsiones, pancreatitis, trombopenia, neutropenia, urticaria y ginecomastia.

I.XXIV.56. Miconazol

Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, transaminitis, mareos, somnolencia, temblor, convulsiones, flebitis, *anemia, trombocitosis, trombopenia, leucopenia, hiponatremia e hiperlipidemia.*

I.XXIV.57. Minociclina

Toxicidad vestibular reversible, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, diarrea, hipersensibilidad, fotosensibilidad, pigmentación característica en los niños. Nefritis intersticial, *leucopenia, hipertensión endocraneal benigna.*

I.XXV. PERIODO DE INCUBACION**•I.XXV.1. EPIDEMIOLOGIA VIH-1**

El período de incubación desde la infección VIH hasta la aparición de SIDA parece ser mucho más largo que la predicción precoz en el SIDA epidémico. Aparecieron primero casos con el más corto período de incubación, y así se hicieron estimaciones precoces en la epidémica, y en los casos de receptores de transfusión, los datos de infección pudieron ser más fácilmente establecidos. Sólo aquellas infecciones que rápidamente condujeron a SIDA fueron las que se reconocieron al principio.

Tempranamente en la epidémica, el período de incubación, por término medio, fue corto: 1 a 2 años, una estimación que luego se convirtió en mayor.

En 1989, una estimación no paramétrica de los datos de San Francisco encontró una media de 9,8 años, y varias estimaciones de hombres homosexuales entre 9 a 11 años. El acuerdo de término medio de incubación para los hombres homosexuales desde estos estudios parece ser aproximadamente de 10 años.

El período de incubación puede diferir en diferentes poblaciones. **Brookmeyer y Goedert** ³²⁷ dieron una estimación de 10 años desde los datos en hemofílicos, similar a los estimados en hombres homosexuales.

Períodos de incubación más cortos han sido estimados en personas infectadas a través de transfusiones sanguíneas y de pacientes pediátricos ^{328, 329}.

Para pacientes pediátricos **Lagakos et al.** ³²⁸ describieron una distribución de incubación con rápida progresión en los dos primeros años seguida de un grado más lento de progresión a SIDA, que incrementa después de 4-5 años.

La edad, tiene una influencia significativa en la progresión, en cuanto a que los más jóvenes y los más viejos progresan más rápidamente.

La progresión puede también diferir por diferentes categorías de riesgo, sexo y raza aunque aquellas preguntas todavía están siendo exploradas. Los grados de progresión a SIDA, son muy bajos en los dos primeros años después de la infección y se incrementan después.

Aunque los pacientes infectados por transfusión, especialmente niños, han desarrollado SIDA en el primer año siguiente a la infección, la progresión a SIDA clínico en adultos sanos es raro con 2 años de seroconversión³³⁰.

Estos valores derivan de una estimación estadística que utilizaron la seroconversión y los datos de diagnóstico de SIDA del total de 3 estudios amplios prospectivos de infección VIH en San Francisco.

Varios estudios, sugieren, que la progresión anual incrementa con el tiempo de la infección y las estimaciones muestran grados de progresión aumentados desde los 7 primeros años después de que se nivelaran e incluso descendieran un poco.

Estas estimaciones pueden ser comparadas con niveles observados de progresión anual a SIDA en un número de estudios prospectivos de USA y otros países teniendo en cuenta que muchas de estas cohortes comenzaron con una selección en corte de personas VIH positivas que han sido infectadas, por variadas, y desconocidas causas, mantenidas en el tiempo.

•I.XXV.2. EPIDEMIOLOGÍA VIH-2

El VIH-2 parece estar poco difundido fuera de Africa occidental, salvo en Portugal, donde se ha implicado en un 12% de los casos de SIDA. Se han descrito más de 500 casos de infección por VIH-2 en Europa y alrededor de 30 en Norteamérica, generalmente entre inmigrantes africanos o en nativos que han viajado a Africa o que han mantenido relaciones sexuales con oriundos de áreas endémicas. El VIH-2 se transmite por las mismas vías que el VIH-1, si bien la transmisión sexual y vertical parecen ser menos eficaces. En Africa, el VIH-2 se transmite preferentemente por vía heterosexual, y hay evidencias de su existencia desde los años sesenta. En España se han identificado unos 30 individuos con serología positiva al VIH-2, y todos excepto dos eran inmigrantes africanos.

Se descubrió el VIH-1 en 1983; poco tiempo después³³¹, en 1986 se identificó un número de casos VIH-2, que parecía ser responsable de muchos casos de SIDA en Africa Occidental⁸.

Investigaciones posteriores han identificado varios retrovirus en los simios (SIVagm, SIVmac, SIVMND, SIVCPZ), genéticamente muy relacionados con el VIH-1 y el VIH-2, que producen en algunas especies de primates un cuadro de inmunodeficiencia superponible al de SIDA en humanos.

Desde entonces, se han descrito en Europa más de un millar de sujetos infectados por VIH-2. Casi todos son inmigrantes africanos³³²⁻³³⁵ y, con menor frecuencia, nativos que

han vivido en Africa Occidental en algún momento de su vida o que han tenido relaciones sexuales con oriundos de esa región.

Sin embargo, en Portugal, los nativos constituyen la mayor proporción de casos de infección por VIH-2 y este virus es responsable del 8% del total de casos de SIDA ³³⁶. En España, los primeros casos de infección por VIH-2 se identificaron en 1988, se trataba de 3 inmigrantes africanos residentes en una comarca al Norte de Barcelona. Desde entonces se han detectado otros sujetos seropositivos para VIH-2.

En España, en 1990 se constituyó el Grupo Español para el estudio del VIH-2. Uno de los objetivos principales fue la creación de un registro prospectivo nacional de los casos de infección por VIH-2.

Periódicamente se han dado a conocer los datos de ese registro y se han realizado recomendaciones de tipo epidemiológico y sobre los criterios de diagnóstico serológico. Anualmente se han realizado diversos estudios de prevalencia mediante la búsqueda activa de casos en poblaciones de mayor riesgo de infección por VIH-2.

Las pruebas diagnósticas se han realizado en todos los casos mediante las pruebas de detección de anticuerpos y cuando ha sido posible, además, con el estudio de secuencias genéticas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las pruebas serológicas utilizadas han sido ELISA específicos confeccionados con el antígeno, obtenido del cultivo viral o péptidos sintéticos.

Las características epidemiológicas y clínicas de estos sujetos con infección VIH-2 identificados en España hasta Noviembre de 1994 junto con el análisis cronológico, pone de manifiesto que la progresión de la epidemia por VIH-2 es todavía lenta. La mayoría de los casos se han identificado alrededor de los grandes núcleos urbanos (20 casos en Madrid y 16 en Barcelona). Aunque los inmigrantes africanos constituyen la mayoría de los casos. La vía de transmisión heterosexual estaba implicada en todos los casos excepto en 6 sujetos (4 varones con posible exposición bisexual, un caso de transmisión parenteral y un niño infectado por vía vertical). Todos los sujetos negaban adicción a drogas por vía parenteral y transfusiones de sangre.

La supervivencia media desde el diagnóstico de SIDA en estos pacientes ha sido de 5 meses, significativamente menor a la comunicada en los pacientes con SIDA por VIH-1 que actualmente es superior al año.

La edad media de los pacientes con SIDA por VIH-2 era de 59 años, superior a la de los casos españoles de SIDA por VIH-1, que es de 32 años.

La mayoría de sujetos VIH-2 positivos eran varones (90%). Muchos de ellos habían tenido múltiples parejas sexuales y de los que se disponía de información, más de la mitad (51%) admitían haber tenido enfermedades venéreas.

La transmisión materno-fetal del VIH-2 es infrecuente y puede ocurrir por vía transplacentaria, en el momento del parto o a partir de la lactancia ^{334, 335}. La vía vertical, sin embargo, es menos eficiente para la transmisión del VIH-2 respecto al VIH-1 ^{337, 338} de forma que menos del 5% de los niños nacidos de madres seropositivas para

VIH-2 adquieren la infección. La menor viremia por VIH-2 respecto a la observada en portadores de VIH-1 puede explicar esta menor transmisibilidad ³³⁹.

En 1986 aparecieron las primeras descripciones de SIDA en sujetos infectados por VIH-2. Al igual que ocurría con las vías de transmisión, las manifestaciones clínicas parecían ser superponibles a las de la infección por VIH-1 ²¹ sin embargo, pronto se destacó que la mayoría de los sujetos infectados por VIH-2 estaban asintomáticos ^{340, 341}.

A diferencia del VIH-1, la infección por VIH-2 parecía asociarse pocas veces a enfermedad. De igual modo, en la serie española, solo 8 (16%) de sujetos VIH-2 positivos, se han diagnosticado de SIDA y casi todos ellos tenían edad avanzada.

Actualmente, se sabe que la prolongada latencia que existe en el momento de la primoinfección y la aparición de la sintomatología obedece a una menor virulencia del virus.

Se estima que la progresión al grupo IV del CDC (1987) es de 3 a 4 veces más rápida en sujetos infectados por VIH-1 que en los portadores VIH-2 ³⁴².

Por último, la supervivencia desde la fecha de diagnóstico de SIDA es también más prolongada en los pacientes infectados por VIH-2 ^{21, 343}.

La escasa supervivencia de los pacientes del registro español de SIDA por VIH-2 probablemente se explica por la ausencia de atención médica hasta fases muy avanzadas de enfermedad, puesto que la mayoría de los casos no tenían conocimiento previo de que padecieran la infección retroviral.

Aunque de forma ocasional, el sarcoma de Kaposi ya se ha descrito en pacientes infectados por VIH-2 ³⁴⁴⁻³⁴⁶.

Es improbable que la difusión del VIH-2 sea del grado alcanzado por el VIH-1, en razón de su mayor transmisibilidad ³³⁹.

Hasta ahora no se ha identificado en España, ningún donante de sangre infectada por VIH-2. En este estudio ⁸ se permite concluir que la infección por VIH-2 está poco extendida en España y que no hay evidencia de una rápida diseminación del virus fuera del colectivo de inmigrantes africanos.

Dada la similitud antigénica entre el VIH-1 y el VIH-2, en ocasiones puede ser difícil establecer el diagnóstico de la infección por el VIH-2, únicamente utilizando pruebas serológicas ^{347, 348}.

Las técnicas de biología molecular que permiten analizar la presencia de secuencias genéticas retrovirales a menudo son indispensables para confirmar la infección por VIH-2 ³⁴⁹.

Además sólo de esta forma es posible distinguir las reacciones cruzadas de las verdaderas infecciones ^{349, 350}.

Sin embargo, debe recordarse que la elevada sensibilidad de la PCR (casi siempre superior al cultivo viral) ³⁵⁰ no es del mismo grado que la infección por VIH-1, probablemente porque el número de linfocitos periféricos infectados en la mayoría de sujetos portadores de VIH-2 es muy reducido ^{350, 351} y por la elevada heterogeneidad genética de las distintas cepas de VIH-2 por este motivo, puede haber falsos negativos.

La práctica de doble PCR ³⁵², ³⁵³ o el análisis de mayor cantidad de muestra obvian parcialmente este inconveniente.

I.XXVI. MECANISMOS PATOGENICOS

Son complejos, ya que la interacción virus-célula, una vez integrado el provirus, va a depender del delicado juego de los diferentes genes reguladores. La susceptibilidad celular varía por mutaciones puntuales en la gp120; por otra parte, la expresión de los receptores para el VIH depende, en ciertas células, de la infección previa por otros virus, CMV en fibroblastos humanos, HHV-6, en linfocitos T8.

La glicosilación de la gp120 va a condicionar también la patogenia; así la pérdida de un sitio único en posición aa.400 condiciona la disminución, al menos de un 50% en la eficacia de la unión de la gp120 al receptor ³⁵⁴ CD4 y el bloqueo de la actividad alfa-glucosidasa por N-butildesoxinojirimicina ³⁵⁵ inhibe la infectividad tanto en el VIH como en SIV.

El fenómeno de latencia tras la integración del provirus y la acumulación de DNA sin integrar ha sido ya comentado.

Por otra parte, en la replicación interviene el fenómeno de la recombinación y la producción de virus defectivos. Finalmente, se produce virus completo, infeccioso, bien de forma controlada, sin conducir a la lisis celular, o bien mediante la formación de sincitios, por interacción con micoplasmas o por MIs (superantígenos), conduciendo a la destrucción celular. Todo ello lleva a las fases evolutivas de la enfermedad.

I.XXVII. GRADOS ANUALES DE PROGRESION A SIDA EN ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE INFECCION VIH

Los datos de varios estudios prospectivos con variaciones mantenidas de seguimiento han proporcionado estimaciones de las proporciones progresando a SIDA después de una cantidad especificada de tiempo.

En los estudios de personas VIH-positivas sin datos estimados de infección (cohortes seroprevalentes), los participantes han sido infectados con diferentes variaciones de tiempo cuando se reclutaron para el estudio y los grados de progresión anual a SIDA son una mezcla de variaciones para diferentes ocasiones después de la infección.

La tabla 9 muestra variaciones de progresión a SIDA referidos para sujetos VIH seropositivos desde diferentes categorías de riesgo en cohortes seroprevalentes y la tabla 10 da la estimación de cohortes donde era posible establecer o estimar la fecha de la infección.

Estimando la fecha de la infección para todos los participantes evita los problemas de cohortes seroprevalentes pero depende de la precisión de las estimaciones.

La progresión anual en las variaciones de los estudios de los hombres homosexuales son consistentes con el 4-8% estimado por **Bacchetti y Moss**,³³⁰ para la distribución del período de incubación durante 4 años a través de 10 después de la infección.

Aunque pocos estudios tienen 10 años de seguimiento, las variaciones de progresión observados de cohortes de homosexuales corroboran el modelo derivado que estima un período medio de incubación de 10 años. En la cohorte de la clínica de San Francisco City el 52% progresó a SIDA a los 10 años.

Como se esperaba, las variaciones de la progresión son más bajas en las cohortes de seroconvertidos para quienes una fecha de infección puede ser estimada o determinada, reflejando las variaciones anuales más bajas de progresión en los primeros y escasos años siguientes a la seroconversión.

Los datos de las tablas A y B sugieren que los varones homosexuales y ADVP tienen similares valores de progresión mientras que los hemofílicos tienen más bajos valores y los receptores de transfusiones tienen unas variaciones más rápidas.

Estos estudios tienen una amplia variación de edad, las diferencias de variación en hemofílicos y receptores de transfusiones que pueden ser ampliamente guiados por los efectos de la edad en el período de incubación.

El rango de edad es más grande en estas poblaciones que en las cohortes de HMX y ADVP.

Un número de estudios en diferentes grupos de transmisión, confirman que la edad es un cofactor para la progresión de la enfermedad^{35, 329, 356}.

Tabla 9. Proporción de personas VIH-seropositivas con datos estimados de progresión a la infección VIH.

Grupo de riesgo/ciudad	Seguimiento	Nº	%	Progresión
Varones homosexuales				
Atlanta	120 meses	75		57
San Francisco	100 meses	753		56
U.S-4 ciudades	60 meses	1,523		21
Vancouver	60 meses	143		24
Toronto	54 meses	143		24
ADVP				
Ciudad de Nueva York	36 meses	318		17
Barcelona	36 meses	613		15

*Datos no publicados de la cohorte del Hospital General de San Francisco y del Estudio de salud de hombres de San Francisco³⁴.

Tabla 10. Proporción de personas HIV-seropositivas con datos estimados de infección con progresión a SIDA.

Grupo de riesgo/ciudad	Seguimiento	Nº	%	Progresión
Varones homosexuales				
San Francisco	156 meses	562		65
Registro general de seroconv.	84 meses	753		40
Vancouver	60 meses	102		13
ADVP				
Italia	48 meses	205		18
Pacientes hemofílicos				
U.S.multicéntrico	96 meses	64		44
Pittsburgh	78 meses	84		49
Transfusiones de sangre				
EE.UU	84 meses	101		49
Suecia	60 meses	48		29
Francia	60 meses	84		34

I.XXVIII. PATRONES DE TRANSMISION DE VIH

La enfermedad VIH afecta diferentes poblaciones en diferentes partes del mundo, reflejando diferencias sociales y económicas que determinan las rutas predominantes de transmisión en una región. En Norteamérica, Europa y Australia, el SIDA ha sido predominantemente una enfermedad de varones homosexuales, seguido por ADVP y sus parejas sexuales, y hemofílicos o receptores de transfusiones. En Africa, la mayoría de la infección VIH es atribuida a la transmisión HTX y la seroprevalencia es especialmente alta entre prostitutas ^{357, 358}. **Mann et al.**, ³⁵⁹ han distinguido a los siguientes 3 patrones de transmisión VIH en el mundo: Patrón tipo I: el descrito anteriormente para Norteamérica, Patrón tipo II: el Africano de transmisión heterosexual, y el Patrón tipo III: de pocos casos, la mayoría atribuidos a sangre contaminada o contactos sexuales con algunas personas fuera del país.

En el sur de Europa y en el Este de EE.UU, los ADVP van a aumentar grandemente la proporción de casos. En Italia, y en España, los ADVP heterosexuales van a ser más del 50% de los casos.

I.XXIX. SIDA EN EUROPA

Hasta el 31 de Diciembre de 1992, se habían comunicado al Centro Colaborador de la O.M.S en Europa ³⁶⁰, por 41 países, un total acumulado de 87.428 casos de SIDA, de ellos, 3.577 (4,1%) son casos pediátricos (menores de 13 años).

España, en esa fecha era el segundo país de Europa tanto en número absoluto de casos de SIDA (17.029) como en tasas (441,2 casos por millón de habitantes) después de Francia (22.939) y de Mónaco (607,1 casos por millón de habitantes), respectivamente.

Respecto a los grupos de transmisión, el 40,1% son varones con prácticas homosexuales, el 34,5% son usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP), en el 1,7% se dan ambas prácticas de riesgo; el 2,3% son receptores de hemoderivados y el 3,3% receptores de transfusiones, injertos o trasplantes contaminados; en el 9,3% la transmisión fue por vía heterosexual, el 1,7% son hijos de mujeres seropositivas y el resto se desconoce o no consta el grupo de transmisión.

En la distribución por año de diagnóstico, se observa una tendencia a disminuir el porcentaje del grupo de varones homo/bisexuales desde el año 1985 con un aumento paralelo en el porcentaje de los ADVP. El grupo de transmisión heterosexual, aunque aumenta en número absoluto, mantiene su porcentaje desde 1985 hasta 1989, a partir de entonces se observa un ligero aumento. Pero la distribución por grupos de transmisión, no es homogénea en toda Europa, se puede observar un patrón en el que predomina el grupo de transmisión de varones en las prácticas homosexuales en el Norte (Dinamarca, Finlandia, Suecia, Reino Unido, Alemania) y otro diferente en los países del Mediterráneo (España, Italia, Francia, Yugoslavia) donde los ADVP son el grupo más numeroso.

Respecto al SIDA pediátrico (menores de 13 años), España con 434 casos era el primer país de Europa si dejamos a un lado a Rumanía con 1.948 casos, pero donde el 93,9% de los casos se deben a transfusión de sangre o a la reutilización de material contaminado.

Del total de casos de SIDA pediátrico infectados por transmisión vertical (1.387) en el 43,4% de los casos la madre era ADVP, el 38% se había infectado por vía heterosexual y en el resto se desconoce la forma de infección materna.

I.XXX. SIDA EN ESPAÑA

Hasta el 31 de marzo de 1993 se habían confirmado ³⁶¹ en España 18.347 casos de SIDA, lo que supone una tasa de incidencia acumulada de 471 casos por millón de habitantes.

La Comunidad de Madrid con 4.388 casos de SIDA confirmados es la segunda en números absolutos, después de Cataluña, y la primera en cifras relativas.

El 82,2% de los casos confirmados son varones, lo que supone una razón de masculinidad (varones/mujeres) de 4,6. Si nos referimos tan sólo a los casos de SIDA pediátrico, esta razón baja a 1,1.

Del total de casos confirmados, el 81,8% tienen entre 20 y 39 años. El número acumulado de casos pediátricos (menores de 13 años) asciende a 485, que suponen el 2,7% del total. Se observa una disminución paulatina del porcentaje de adultos menores de 25 años, con un aumento de la media de edad al diagnóstico de los últimos años.

Respecto a los grupos de transmisión, el 15,4% son varones con prácticas homosexuales, el 64,3% son ADVP, en el 2,4% se dan ambas prácticas de riesgo, el 2,5% son receptores de hemoderivados y el 1,0% receptores de transfusión; en el 6,2 la transmisión fue por vía heterosexual (se incluyen personas cuyo único factor de riesgo fueron las relaciones heterosexuales con personas conocidas de tener prácticas de riesgo ó seropositivas, así como mujeres que practican la prostitución, los que refieren contactos con ellas o lo que refieren múltiples parejas como única posible vía de transmisión). El 2,25% son hijos de madre seropositiva y en el resto se desconoce o no consta la forma de transmisión.

La evolución de la distribución por categoría de transmisión, muestra una marcada disminución del porcentaje de receptores de transfusiones y de hemoderivados y un aumento del porcentaje de casos atribuidos a la transmisión por contactos heterosexuales, manteniéndose desde un principio un claro predominio del grupo de ADVP.

Las enfermedades indicativas de SIDA que se presentan con mayor frecuencia son las infecciones oportunistas (65,5%), seguidas a distancia por la tuberculosis diseminada o extrapulmonar (19,2%), el síndrome caquético (5,2%) y el sarcoma de Kaposi (4,1%). Destaca un aumento progresivo del porcentaje de la tuberculosis y del síndrome caquético, desde que fueron incluidas en la lista de enfermedades indicativas de SIDA en 1988.

I.XXXI. SIDA/VIH EN LA COMUNIDAD DE MADRID

En la Comunidad de Madrid (C.M), existen cuatro subsistemas de vigilancia de la epidemia SIDA/VIH.

- 1.- Registro Regional de Casos de SIDA: Se puso en marcha en el año 1985, basado en principio en la notificación por parte de los Servicios Clínicos, fundamentalmente hospitalarios, de aquellos pacientes que cumplen los criterios de SIDA con fines de vigilancia epidemiológica. La notificación a este registro es obligatoria en nuestra Comunidad desde mayo de 1988 ³⁶². Sin embargo, la subnotificación de casos así como el retraso de la notificación de los mismos, impedía un seguimiento actualizado de la epidemia, por ello, a partir de 1989 se inició un sistema de vigilancia activa que hoy se basa en la recogida periódica en todos los hospitales de Área y a partir de los informes de alta hospitalaria con diagnóstico de infección por VIH, de aquellos casos que cumplen criterios de SIDA, esto nos permite evitar retrasos importantes en la notificación de casos nuevos y en el seguimiento de los ya notificados.

Por otra parte, para asegurar una mayor exhaustividad del registro, este se cruza periódicamente con los datos de mortalidad de los Servicios Funerarios del Ayuntamiento de Madrid y con los registros civiles ó de cementerios de varios municipios de la periferia. Esto nos permite detectar aquellos casos de fallecidos con diagnóstico de SIDA ó patologías relacionadas que no se han notificado y realizar su búsqueda en los hospitales donde han fallecido, así como mantener actualizado nuestro registro y estudiar el peso de la infección por VIH/SIDA en la mortalidad.

- 2- Vigilancia de la infección por VIH a través de los laboratorios: Este sistema, puesto en marcha en Febrero de 1988, se basa en la notificación mensual por parte de los laboratorios (notificación obligatoria desde mayo de 1988) del número de determinaciones de anticuerpos anti-VIH realizadas cada mes y del número de nuevos seropositivos detectados. Sin embargo, dado que la notificación es globalizada y anónima, no siempre es posible asegurar que lo que se notifica son nuevos seropositivos y no pruebas positivas detectadas, por otra parte, es imposible detectar duplicidades entre los distintos laboratorios.

Así pues, este sistema no nos permite estimar con seguridad el número de seropositivos existentes en nuestra Comunidad, pero sí nos sirve para vigilar las tendencias, tanto de la demanda como de pruebas positivas.

- 3- Registro de niños seropositivos: Iniciado en febrero de 1988, se basa en la notificación voluntaria por parte de los Servicios de Pediatría de los distintos centros públicos de nuestra Comunidad que atienden a estos niños menores de 15 años.

Con una periodicidad máxima de seis meses, se acude a los distintos Servicios, recogiendo los nuevos niños seropositivos y actualizando los ya registrados. Esto nos permite seguir la evolución de cada niño, bien hacia la seronegativización, bien hacia el caso de SIDA.

Aunque en principio, este registro recoge todos los niños seropositivos, independientemente de su vía de infección, poco a poco se va convirtiendo en un registro de niños infectados casi exclusivamente por transmisión vertical ya que los niños infectados por hemoderivados ó por transfusiones sanguíneas son cada vez menos, pues por una parte, no hay nuevos infectados y por otra, al cumplir los 15 años van saliendo del registro.

- 4.- Registro de inoculaciones accidentales en personal sanitario con material potencialmente contaminado por el VIH. Se basa en la notificación voluntaria por parte de los Servicios de Medicina Preventiva ó Laboral de los Hospitales que recogen los accidentes en personal sanitario de su Area. La notificación se realiza semestralmente, de forma individualizada pero anónima, a través de claves.

El registro incorpora a los trabajadores sanitarios que sufren un accidente (salpicadura mucocutánea o inoculación) con material procedente de fuente demostrada como VIH positiva y que aceptan voluntariamente someterse a seguimiento. Es condición necesaria que todo sujeto sea anti-VIH negativo en el momento de incorporarse al registro (prueba basal negativa).

Se contempla un seguimiento mínimo de 12 meses antes de excluir la existencia de infección por VIH (ausencia de seroconversión) como resultado de la inoculación accidental e incluye controles a los 0 (basal), 3, 6 y 12 meses.

I.XXXI. 1. CASOS DE SIDA EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Hasta el 31 de marzo de 1993, se habían confirmado en la Comunidad de Madrid un total acumulado de 4.388 casos de SIDA, lo que supone el 23,9% del total nacional ³⁶³. De ellos habían fallecido 2.655 (letalidad 60,7%).

La tasa de incidencia acumulada es de 88,7 y la de prevalencia de 34,8 casos por 100.000 habitantes.

En 1989, la infección por VIH (SIDA y otras patologías relacionadas con el VIH) fue en Madrid, la primera causa de muerte en el grupo de edad de 25 a 34 años y la cuarta causa en años de vida perdidos, por proyecciones se espera que en 1991 sea la segunda causa de años de vida perdidos.

El número de notificaciones aumentó de forma exponencial hasta 1988, a partir de ese año el crecimiento es de tipo lineal ascendente.

Los datos de 1992 hay que verlos con cuidado, ya que debido al retraso de la notificación pueden no estar completos aún.

El 82,3% del total de los casos son varones, lo que supone una razón de masculinidad (varones/mujeres) de 4,6. Si consideramos sólo los casos pediátricos (menores de 13 años) esta razón es de 0,97 y entre los adultos de 5,1.

El 3% de los casos corresponden a SIDA pediátrico (menores de 13 años). El 82,5% de los casos tienen entre 20 y 39 años. En los últimos años se observa un aumento de pacientes diagnosticados en el grupo de edad de 30 a 39 años.

Del total de casos, el 16,1% son varones con prácticas homosexuales, el 66,8% ADVP, en el 1,7% se dan ambas prácticas de riesgo. El 1,9% son receptores de hemoderivados y el 0,8% de transfusión sanguínea. El 2,7% son hijos de madre seropositiva (en el 75,4% de los casos la madre era ADVP y en el 12,7% la madre se había infectado a través de relaciones heterosexuales con un ADVP).

El 5,6% de los casos se habían infectado por transmisión heterosexual (el 42,2% por relaciones con ADVP, 2% eran mujeres que practicaban la prostitución, el 12,3% eran varones que referían contactos con prostitutas; el 8,4% referían múltiples parejas sexuales).

Por año de diagnóstico, se observa desde el inicio un predominio del grupo de ADVP, el porcentaje del grupo de varones con prácticas homosexuales parece estabilizado mientras se observa un ligero aumento del de transmisión heterosexual; el grupo de receptores de hemoderivados y transfusiones parece disminuir.

Respecto a la patología en el momento de diagnóstico de SIDA, el 85,3% debutan con alguna infección oportunista, asociada ó no a otra patología. Entre éstas, la más frecuente hoy es la tuberculosis diseminada o extrapulmonar.

Considerando las patologías que pueden aparecer en cualquier momento de la evolución, entre los adultos las más frecuentes son las infecciones por *Mycobacterias* que se diagnostican en el 35,4% de los casos, (32,5% por *M. Tuberculosis*), seguidas de las esofagitis por *Candidas* y la neumonía por *P. Carinii*. En el caso de los niños, lo más frecuente son las infecciones bacterianas recurrentes (50,0%), seguidas de la neumonía intersticial linfoide y de la encefalopatía por VIH.

II.OBJETIVOS

Los objetivos concretos de este estudio pueden enumerarse de este modo:

1-Determinar la prevalencia de las enfermedades orales asociadas al VIH en los diferentes grupos de riesgo.

2-Determinar la correlación entre parámetros bioquímicos encontrados en estos pacientes con enfermedad VIH y las lesiones orales aparecidas en la fecha de diagnóstico de lesión oral.

3-Establecer las relaciones y asociaciones existentes entre pacientes VIH, edad, sexo, grupo de riesgo y lesiones orales asociadas.

4-Conocer los factores de progresión. Establecer una diferencia significativa o no. Valorar su carácter dependiente o independiente, en los datos hematológicos, bioquímicos e inmunológicos (valor absoluto y porcentaje de CD4+, CD8+, cociente CD4/CD8 y β 2 microglobulina. Establecer los patrones de cambios linfocitarios del VIH en el período de tiempo recogido.

5-Establecer la prevalencia de lesiones orales en el marco de relación temporal en los pacientes con/sin tratamiento antirretroviral, monoterapia o terapia combinada, así como otros tratamientos asociados a la patología asociada a la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana.

6-Grado de progresión a la enfermedad en los pacientes de nuestro estudio, estableciendo así diferentes patrones evolutivos en la historia natural de la infección VIH, agrupando y analizando las particularidades de cada grupo de progresión de los progresadores rápidos, progresadores lentos y estables persistentes, atendiendo al grupo de riesgo al que pertenecen así como otras variables de edad, sexo y nivel social.

7-Realizar un pronóstico definido por la enfermedad que define el SIDA. Papel de las lesiones orales diagnosticadas en la evolución cronológica.

8-Supervivencia media diagnosticada después de la enfermedad SIDA.

9-Tiempo medio de aparición de lesiones orales desde la fecha de diagnóstico VIH.

10- ¿Qué factores pueden modificar la historia natural de la infección VIH incluyendo otros agentes infecciosos, la edad, el grupo de riesgo, el tabaquismo, el alcohol, la persistencia a la adicción de drogas intravenosas, el tratamiento, las circunstancias sociales ...?.

III. MATERIAL Y METODO

III. MATERIAL

III.1. MATERIAL HUMANO

Nuestra población de estudio está constituida por 253 pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el momento de la exploración y diagnóstico de la lesión oral.

De estos 253 pacientes, la totalidad de ellos pertenecen al Servicio de consultas externas del Hospital de la Princesa de Madrid, que acuden con regularidad al Departamento de Medicina Interna, sección "Enfermedades Infecciosas". Se ha efectuado el estudio durante un período de tiempo comprendido desde el 1 de Julio hasta el 31 de Diciembre de 1995.

Algunos de estos pacientes han sido diagnosticados de su infección en el momento en el que se realiza el estudio y la mayoría tenían ya historia antigua con una variabilidad de 0 a 15 años.

El total corresponde a pacientes VIH seropositivos, 193 varones y 60 hembras; con edades comprendidas entre 20 y 72 años, y una media de edad de 36,08 años; con una desviación típica de 9,46 y un error estándar de 0,624.

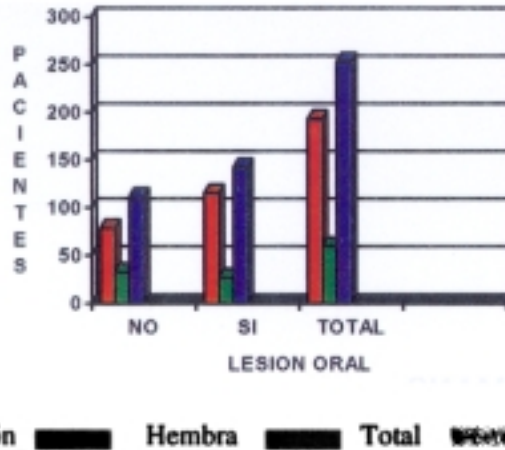


Gráfico 1. Análisis de la variable Sexo y Lesión Oral

La totalidad de nuestros pacientes fueron citados al azar por la administración del centro siguiendo un régimen particular de consultas atendiendo a su estadio o patrón evolutivo de su enfermedad así como de la instauración o no de tratamiento antirretroviral.

Para comparar nuestros datos, utilizamos grupos control ya establecidos en los que se hicieron estudios por **Zangerle et al.**³⁷⁹, en 1991 en los que analizaron los marcadores para la progresión en los adictos a drogas por vía parenteral con VIH-1, excluyendo el resto de los grupos de riesgo. Otros autores como **Barr et al**¹, analizaron la asociación entre los parámetros inmunológicos, virológicos y salivales con la presencia de lesiones orales. Así como **Moniaci, Greco y Flecchia**⁴⁸³, en 1990 estudiaron en una muestra las características epidemiológicas y clínicas de pacientes VIH-1 con diagnóstico de lesiones orales; y lo relacionaron con su valor pronóstico en esta enfermedad. Los antecedentes históricos en este tema se han recogido a través del sistema CD-ROM Medline, disponiendo de este modo de la bibliografía actualizada y haciendo una valoración de la literatura escrita en los últimos 10 años. Nos ha llamado la atención, el hecho de que la mayoría de los trabajos publicados hacen referencia a la prevalencia de lesiones orales en grupos homogéneos de riesgo, como homosexuales y bisexuales con sus correspondientes asociaciones a factores de riesgo posibles, o también a usuarios de drogas vía parenteral, excluyendo muestras con variabilidad en cuanto al grupo de riesgo.

Analizamos por comparación los datos observados y los aplicamos en un grupo reducido de 25 pacientes de fácil disposición, representativos de la población que se estudió posteriormente, que nos sirvió de estudio piloto para establecer la planificación de la normativa de nuestro estudio y exploración. Esto permitió la oportunidad de

perfeccionar compilaciones de datos, inclusión y exclusión de variables y eliminación de incoherencias.

No fue necesario realizar un grupo control, puesto que nuestro trabajo de investigación no es un estudio comparativo. No tuvimos que hallar el poder muestral necesario para que nuestros resultados fueran significativos ya que no vamos a compararlos con otras poblaciones de estudio.

De este modo, tuvimos acceso al banco de datos del Hospital en el que estaban recogidos desde el año 1994 los datos epidemiológicos de los pacientes VIH a nivel hospitalario, contrastados esos datos con los de la Comunidad de Madrid.

III.II. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

El grupo de estudio constituye una muestra heterogénea en cuanto al grupo de riesgo al que pertenecen, así como grupo de edad y sexo.

La mayoría de estos pacientes tienen un seguimiento entre 0 a 15 años desde la fecha de diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hasta la fecha de diagnóstico de lesión oral, con pruebas analíticas y bioquímicas complementarias que demuestran la evolución en el tiempo de la infección VIH.

Nº total de pacientes: 253

- 193 varones (76,3%)
- 60 hembras (23,7 %)

Edad: 20 a 72 años

Tiempo de evolución: 0- 15 años

Duración del estudio: 6 meses

Cuadro 1. Material de la muestra.

El grupo de estudio considera a todos los pacientes infectados VIH con pruebas serológicas positivas confirmadas y que tienen un historial en el Servicio de Medicina Interna o se inicia en el momento del diagnóstico de seropositividad, habiéndose desechado todos aquellos pacientes que, aún teniendo factores de riesgo para la adquisición de la infección, las pruebas serológicas han sido negativas.

En nuestro análisis, nosotros consideramos como fechas de estudio la del diagnóstico de infección VIH por parte del clínico y la fecha de diagnóstico de lesión

oral, fecha en la que se realiza el estudio. Consideramos también para el estudio de progresión en la evolución de la enfermedad, las fechas de analíticas comprendidas entre las dos fechas dichas anteriormente para valorar los cambios hematológicos, bioquímicos e inmunológicos de estos pacientes en la historia natural de su enfermedad. Siendo este tiempo en años un mínimo de 0 y un máximo de 14 años.

Las pruebas diagnósticas de infección VIH siguen las directrices para la vigilancia del VIH por centinelas recomendadas por el Programa Mundial de la OMS sobre el SIDA.

Para clasificar a un individuo como infectado por el VIH debe dar repetidamente positivo en las pruebas de presencia de anticuerpos del VIH. Generalmente una muestra VIH positiva en una prueba ELISA se somete de nuevo a la prueba ELISA; después los resultados se confirmarán con una nueva prueba, como la de la inmunoelectrotransferencia (prueba "Western blot").

España, es un país en donde se conoce o sospecha casos aislados del VIH-2, la prueba se realiza conforme recomienda la OMS. Por eso el protocolo consiste en emplear la prueba ELISA para el VIH-1 y el VIH-2, con confirmación de los resultados positivos por la prueba de inmunoelectrotransferencia.

En nuestra muestra, sólo encontramos un caso de sospecha de infección por el VIH-2 en la prueba ELISA que fue considerado un falso positivo con la prueba de "Western blot".

Hemos considerado la fecha de diagnóstico de infección VIH como fecha de partida porque es de carácter más homogéneo en toda la muestra. La mayoría de los pacientes no recuerdan o presentan una idea confusa o contradictoria respecto a la fecha aproximada de contacto con el virus de la inmunodeficiencia humana, mientras que de este modo disponemos de una fecha concreta y fiable para el conjunto de nuestra muestra, que se puede tomar de referencia para estudios posteriores en los mismos pacientes o como establecimiento de grupo control para otros estudios de similares características.

Otro argumento que nos llevó a tomar la fecha de diagnóstico de VIH por parte del clínico como punto inicial fue el que en la literatura se ha descrito que, aunque la mayoría de la población que se infecta con el VIH parece desarrollar anticuerpos detectables a VIH-1 con unos meses después de la infección, han sido revisados artículos en los que hay personas que tardan seis meses o incluso más en desarrollar una respuesta diagnóstica de anticuerpos, sugiriendo la posibilidad de la infección VIH-1 de meses a años antes de la aparición del resultado positivo en las pruebas serológicas confirmatorias. Por eso tomamos en cuenta la fecha de diagnóstico VIH, no teniendo en cuenta la fecha de la infección por desconocerse o por tener que hacer una estimación no real.

La muestra utilizada comprende pacientes de los grupos de riesgo más representativos en España: ADVP, homosexualidad, heterosexuales, transfusiones y desconocido. Algunos de ellos pertenecen a más de un grupo de riesgo.

Atendemos a características demográficas como edad, sexo, raza, estado civil, profesión, nivel social, cultural, higiene. Situación médica: situación respecto al VIH, detalles concretos respecto a hábitos tóxicos como droga, tabaco, alcohol. Alteraciones en la conducta psicosocial...

III. METODO

III.I HISTORIAL CLINICO

En primer lugar realizábamos la recogida de datos personales, familiares y médicos de interés en su historial clínico, así como la exploración complementaria médica y de laboratorio, centrándonos en la exploración oral. Por otra parte obtuvimos los datos de laboratorio anteriores al momento del diagnóstico de lesión oral a partir del momento de diagnóstico de infección VIH. Asimismo hemos recogido todos aquellos datos personales que puedan suponer una información adicional para nuestro estudio y en el desarrollo de la enfermedad actual.

III.II. EXPLORACION CLINICA

Realizamos la exploración clínica en la totalidad de la muestra, en los 253 pacientes.

- En todos ellos, realizamos una exploración médica por aparatos, recogiendo aquellos datos de interés médico, de carácter sistémico o localizado, de infección vírica o bacteriana asociada a la enfermedad VIH, así como la solicitud de pruebas complementarias o interconsultas con otros servicios médicos hospitalarios que fueron necesarias.

Así se recogió información por aparatos:

- Circulatorio (Embolismos, Endocarditis, Pericarditis, Frecuencia cardíaca)
- Digestivo (Megahepato, Megabazo, Esplenectomía)
- Respiratorio (Neumonía, Frecuencia respiratoria)
- Infecciones víricas asociadas (serología para Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, Toxoplasma, virus del Papiloma humano, virus Herpes simple, Hepatitis B y C)
- Infecciones bacterianas (Cocos, Tuberculosis, *Legionella*, Micobacterias atípicas, *Clostridium*)
- Infecciones parasitarias (*Pneumocystis*)

Posteriormente, algunas de estas informaciones como Megahepato o Megabazo, así como Frecuencia Respiratoria o cardíaca se desecharon, por no haber posibilidad de recogida de estos datos.

III.II.1. EXPLORACION ORAL

De toda la exploración médica, nos centramos en la exploración y diagnóstico de enfermedades de la cavidad oral.

Nº total de pacientes: 253

Material	Método
•2 espejos dentales	•Exploración clínica de :
•Separadores	-labios
•Hisopo	-lengua
•Portaobjetos	-paladar
•Guantes	-ganglios
•Mascarillas	-tono muscular
•Fuente de luz	-glándulas

Cuadro 2. Exploración Oral.

Para su realización, fue necesario un equipo de exploración constituido por 2 espejos, separadores, hisopos para la toma de muestras, portaobjetos, guantes, mascarillas y una fuente de luz.

Se tomaron fotografías de los trastornos orales interesantes en el desarrollo del estudio. Para la realización de las fotografías intraorales se utilizó una cámara fotográfica Medical Nikon.

Se utilizó una metodología: las dentaduras postizas de los enfermos se retiraban antes de realizarse el examen. Se documentaron las modificaciones encontradas, como la decoloración roja y/o blanca, las úlceras, los bultos o hinchazones. Se observó la estructura hística y se examinó las lesiones por palpación digital.

En **los labios**, se examinaron mientras el paciente tiene la boca cerrada y de nuevo después con la boca abierta. Se observó el color, textura y anomalía del borde rojizo.

Mucosa labial inferior y surco, se examinó visualmente el vestíbulo mandibular con la boca del paciente parcialmente abierta. Se observó color y la hinchazón de la mucosa vestibular y las encías.

Mucosa labial superior y surco, se examinó visualmente el vestíbulo maxilar y el frenillo con la boca del paciente parcialmente abierta.

Las comisuras, mucosa bucal y el surco bucal (superior e inferior), utilizando retractoros y con la boca del paciente bien abierta, se examinó toda la mucosa bucal desde las comisuras hasta el pilar amigdalino anterior, se observa la pigmentación, el color, la textura y la movilidad de la mucosa.

Encías y crestas alveolares (prolongaciones) se observan todos los lados (esto es, bucal, palatino, lingual).

Lengua, mientras el paciente tiene la boca parcialmente abierta y la lengua metida, se observa en el dorso de la lengua, cualquier hinchazón, úlcera, revestimiento o variación del tamaño, el color o la textura. Se observó también cualquier anomalía de las estructuras de las papilas que cubren la superficie de la lengua. Se pidió al enfermo que sacara la lengua y se observó anomalías de la movilidad. Utilizando un retractor, se observó los bordes de la lengua, y después la superficie ventral. La lengua, y en particular los bordes laterales posteriores hay que valorarlos, para ello se sujetó la punta con un trozo de gasa para facilitar la protusión total.

Suelo de la boca, mientras el enfermo tiene la cabeza echada hacia atrás y la boca bien abierta, se empuja suavemente hacia abajo y la base de la lengua con un espejo bucal.

Se palparon todas las **mucosas, tejidos faciales**, la lengua y el suelo de la boca, incluídos los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales.

Se palpó la **zona cervical y submentoniana**, así como la **zona facial** por posibles alteraciones neurológicas de parálisis o disestesias o incluso anestias.

Las lesiones orales descritas asociadas a la enfermedad VIH fueron en este estudio: leucoplasia vellosa, candidiasis oral, enfermedades parotídeas, adenopatías cervicofaciales, lesiones herpéticas, gingivitis bacterianas (eritema gingival lineal), gingivitis por el virus del papiloma humano, gingivoestomatitis necrotizante aguda, periodontitis VIH, patología neurológica mentoniana, sarcoma de Kaposi, cáncer oral, patología aftosa vanal, úlceras atípicas por VIH, úlceras secundarias a tratamiento antirretroviral por ddC.

● Para analizar las lesiones halladas, las agrupamos en:

- Lesiones **Grupo A**: Micosis, Herpes, Aftas (ddC, vanal, VIH)
- Lesiones **Grupo B**: GBacteriana, GHPV, GUNA, Periodontitis
- Lesiones **Grupo C**: Kaposi, Cáncer, Velloso
- Lesiones **Grupo D**: Adenopatías, Parotida, Neuropatía mentoniana.

● Posteriormente, las lesiones diagnosticadas fueron clasificadas en

- 1. Lesiones fuertemente asociadas a la infección VIH.
- 2. Lesiones menos comunes asociadas a VIH y,
- 3. Lesiones vistas en VIH.

● Lesiones **fuertemente** asociadas a VIH: Micosis, Leucoplasia Velloso, Kaposi, gingivitis bacteriana, GUNA, periodontitis. Lesiones **Grupo E**.

● Lesiones **menos frecuentemente** asociadas a VIH: Herpes GHPV, Parótida, Aftas por ddC, Aftas por VIH. Lesiones **Grupo F**.

● Lesiones **vistas** en VIH: Mentoniano, Adenopatías, Aftas vanal. Lesiones **Grupo G**.

Todas ellas atendiendo a la clasificación del **EC-Clearinghouse** mantenido en Londres en 1992.

Hemos creado este concepto clínico de agrupación de variables para tener un acceso más fácil a la utilización de los datos que vamos a obtener.

En el caso de que queramos valorar la importancia que tiene en la significación estadística de una lesión oral aislada en asociación (variable cualitativa) o relación (variable cuantitativa), disponemos de tablas de frecuencias en las que sí podemos determinar su papel frente a la variable que hemos analizado en ese caso.

III.III. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

III.III.1. PRUEBAS ANALÍTICAS

En el momento del diagnóstico de toda la patología asociada al virus de la inmunodeficiencia humana, se efectuó una petición de pruebas analíticas complementarias, que determinarían la situación actual de su evolución en la enfermedad, desde el punto de vista bioquímico, hematológico e inmunológico.

En las pruebas bioquímicas, en algunos pacientes fue necesario añadir parámetros de información y valoración hepática. En la valoración hematológica fue suficiente el hemograma completo, sin ser necesario las pruebas de coagulación.

Dentro de los parámetros inmunológicos, hay que destacar la determinación del valor absoluto y del porcentaje de la cifra de linfocitos CD4 y CD8, cociente CD4/CD8 y β_2 microglobulina.

DATOS INMUNOLOGICOS DE INTERES

- CD4 (valor absoluto y %)
- CD8 (valor absoluto y %)
- CD4/CD8
- β_2 MICROGLOBULINA

Cuadro 3. Datos Inmunológicos y Hematológicos.

III.III.2. PRUEBAS DIAGNOSTICAS

En la confirmación diagnóstica de ciertas patologías fue necesario la colaboración interdepartamental como fue el caso del Servicio de Microbiología, Dermatología, Cirugía Maxilofacial, así como de Anatomía Patológica y Digestivo.

III.IV. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Para todo ello, se confeccionó una hoja de recogida de datos personales, clínicos y parámetros de laboratorio. Estos datos fueron numerados y considerados como 51 variables personales, sociales y clínicas agrupadas en categorías que correspondían al momento de la visita médica.

Para estructurar el transvase de información, se procedió al diseño del CRD que recopilara de forma codificada toda la información que fue considerada relevante.

Estas categorías serían: datos sociales y epidemiológicos, lesiones orales, patología sistémica circulatoria, digestiva, respiratoria, serología vírica cualitativa, enfermedades de transmisión sexual e infecciones microbianas.

Otras 30 variables correspondientes a los datos analíticos desglosados en parámetros bioquímicos, hematológicos e inmunológicos y otras 6 variables no agrupadas en ninguna categoría que hacen referencia a la existencia o no de tratamiento antirretroviral, causa de la sintomatología de la enfermedad SIDA, año de inicio de la sintomatología, presencia de tatuajes, inclusión en algún programa de desintoxicación, así como de alusión a la patología clínica característica de ese paciente en el curso de su enfermedad.

La variable tratamiento ha sido desglosada en el tipo de tratamiento que realiza en el momento de la exploración de nuestro estudio y, determinamos 4 categorías definidas como tratamiento antirretroviral y otra categoría no definida que engloba el resto de los tratamientos asociados a patología concomitante con el VIH como puede ser la terapia antifúngica, antimicrobiana, antineoplásica, quimioterápicos ... También se define otra categoría que es la ausencia de tratamiento.

Así concluimos con 88 variables estudiadas inicialmente. Posteriormente hemos añadido por combinación de las anteriores otras variables.

● Así las variables de nuestro estudio son:

- 1-Edad : definido por valor numérico
- 2-Peso : definido por valor numérico
- 3-Sexo: definido por Varón o Hembra.
- 4-Estado Civil: definido por NC / Soltero / Casado
- 5-Raza: Blanca , Otra
- 6-Nivel Social: Bajo /Medio / Alto
- 7-Higiene: Mala / Regular / Buena
- 8-Grupo de riesgo: Heterosexual / ADVP / Homosexual / Desconocido / Postransfusional / ExADVP.
- 9-Sexual: NC / Heterosexual / Homosexual / Bisexual.
- 10-Droga: sí / no
- 11-ADVP: sí / no
- 12-Accidental: sí / no
- 13-Transfusión: sí / no
- 14-Quirúrgico: sí / no
- 15-Vertical: sí / no
- 16-Fumador: sí / no
- 17-Bebedor: sí / no

• **18-Velosa:** sí / no. Definida su presencia como alteración del borde lateral o ventral de la lengua, de superficie blanca y ligeramente elevada con arrugas verticales, que no se despegan. Puede observarse también en otras localizaciones orales, habitualmente en asociación con lesiones de la lengua.

• **19-Micosis:** sí / no. Incluye los conceptos de **Candidiasis Seudomembranosa** entendida como tal, la placa de color blanco amarillento, poco adherido (despegable), localizada en cualquier parte de la boca. Por eliminación de la placa queda una mucosa eritematosa, con o sin hemorragia. **Candidiasis Eritematosa** (atrófica): placas maculares eritematosas (atróficas) en las superficies mucosas. Zonas como el dorso de la lengua, que normalmente tienen papilas, se hallan con frecuencia despapiladas. Suele estar afectada al mismo tiempo la mucosa del paladar. Los colores varían del rosa pálido al escarlata. **Queilitis angular** fisuras o úlceras lineales en el ángulo de la boca. Grados variables de eritema inflamatorio. En la periferia de la fisura puede haber hiperqueratosis.

• **20-Parótida:** definido como agrandamiento parotídeo.

• **21-Adenopatías:** de localización cervicofacial.

• **22-Herpes:** Incluye los conceptos de **Herpes labial recurrente:** vesículas o úlceras simples o múltiples con formación de costras en la parte roja de los labios y en la piel facial adyacente. (La forma recurrente puede ser más grave, extensa y persistente en el enfermo infectado por el VIH). **Estomatitis herpética:** lesiones solitarias, múltiples o confluentes que pueden observarse junto a vesículas en la mucosa queratinizada, incluyendo el paladar duro, las encías contiguas y el dorso de la lengua. En algunos casos puede estar afectada la mucosa no queratinizada. Se observan bordes redondeados o ligeramente irregulares con halos eritematosos mínimos o ausentes.

• **23-GHPV:** Gingivitis asociada al virus del papiloma humano. Manifestaciones papilomatosas.

• **24-GBacteriana:** Banda continua de eritema en el margen gingival, de 1 mm de anchura por lo menos, que se extiende por toda la superficie dental. Los dientes adyacentes suelen estar a menudo afectados. Se define como *banda gingival eritematosa*.

• **25-GUNA:** Gingivitis necrotizante, destrucción ulcerosa o necrótica de los tejidos gingivales, acompañada a menudo de papilas interdentes abruptas o en cráter. También puede observarse la formación de pseudomembranas. La destrucción hística está limitada a los tejidos gingivales y no comprende el tejido óseo alveolar.

• **26-Periodontitis:** Destrucción necrótica avanzada del periodonto con pérdida rápida de la fijación periodóntica y del hueso alveolar. Pueden resultar visibles fragmentos de hueso necrótico. Junto con toda enfermedad periodóntica destructiva con pérdida de hueso, formación de bolsas o movilidad de los dientes, pero sin signos de ulceración, necrosis sin formación de pseudomembranas. El trastorno puede o no asociarse al VIH.

- 27-Nerviomentoniano: definido por neuropatía mentoniana.
- 28-Kaposi: oral, definida por una o más máculas o hinchazones eritematosas, ligeramente azuladas o violáceas, con o sin úlceras. Se observan sobre todo en el paladar o las encías.
- 29-Cáncer: definido por cáncer oral.
- 30-Aftas: definidas por **Vanales**: úlceras de la mucosa oral bien circunscritas, recurrentes, singulares o múltiples, con una pseudomembrana fibrinosa blanquizca, rodeadas de un halo eritematoso que en ocasiones puede extenderse al tejido que cubre el periostio en los enfermos infectados. **Úlceras atípicas por VIH**: pueden aparecer en cualquier localización de la mucosa oral. Suelen ser profundas y crateriformes, y están cubiertas de fibrina. **Úlceras atípicas por ddC**: secundarias al tratamiento antirretroviral por dideoxicitidina, que remiten tras su suspensión, e incluso a la semana o quince días después de iniciar la medicación.
- 31-Sintomático: sí / no. Si el paciente es sintomático al VIH y se define ya como SIDA.
- 32-Endocardio: sí / no.
- 33-Embolismo: sí / no.
- 34-Pericardio: sí / no.
- 35-Neumonía: sí / no.
- 36-Encefalitis: sí / no.
- 37-Esplenectomía: sí / no.
- 38-Sepsis: sí / no.
- 39-VEB: sí / no. Serología positiva para el virus *Epstein-Barr*.
- 40-Toxoplasma: sí / no. Serología positiva para el *Toxoplasma Gondii*.
- 41-CMV: sí / no. Serología positiva para el Citomegalovirus.
- 42-Hepatitis: sí / no. Serología positiva para el virus de la Hepatitis A / B / C.
- 43-VPH: sí / no. Serología positiva para el virus del Papiloma humano.
- 44-Lúes: sí / no. Serología luética positiva.
- 45-TBC: sí / no. Presencia o no de síntomas tuberculosos.
- 46-Mantoux: positivo / negativo a la prueba de la tuberculina.
- 47-*Legionella*: positivo / negativo.
- 48-Micobacterias: positivo / negativo.
- 49-*Pneumocystis*: positivo / negativo.
- 50-*Clostridium*: positivo / negativo.
- 51-Tratamiento: AZT/ ddI / ddC/ Otros/ Ninguno.
- 52-Causa sintomático: Micosis, Velloso, Otras. Se define como la causa puntual de la sintomatología a SIDA.

- Datos de laboratorio (valor numérico):
 - 53-Glucosa (mg/dl). Valores de referencia: 70-110.
 - 54-Colesterol (mg/dl). Valores de referencia: 120-230.
 - 55-Triglicéridos (mg/dl). Valores de referencia: 40-140.
 - 56-Proteínas totales (g/dl). Valores de referencia: 5.5 a 8.0.
 - 57-Albúmina (g/dl). Valores de referencia: 3,5-5,1.
 - 58-Fosfatasa alcalina (U/l). Valores de referencia: 98-279.
 - 59-Acido úrico (mg/dl). Valores de referencia: 2,5-8,0.
 - 60-Urea (mg/dl). Valores de referencia: 10-20.
 - 61-Bilirrubina total (mg/dl). Valores de referencia: 0,2-1,2.
 - 62-Creatinina (mg/dl). Valores de referencia 0,5-1,2.
 - 63-LDH (U/ml). Valores de referencia: 200-450.
 - 64-GOT (U/l). Valores de referencia: 1-32.
 - 65-GPT (U/l). Valores de referencia: 1-31.
 - 66-GGT (U/l). Valores de referencia: 1-45.
 - 67-VSG (mm a la 1ª hora). Valores de referencia 10-20.
 - 68-Glóbulos rojos: (céls./mm³), valor absoluto.
 - 69-Leucocitos (céls./mm³), valor absoluto.
 - 70-Plaquetas : (céls./mm³), valor absoluto.
 - 71-Hemoglobina (gr/dl). Valores de referencia 12-16.
 - 72-Hematocrito (%). Valores de referencia 45-48.
 - 73-VCM (µm³): volumen corpuscular medio. Valores de referencia 90-95.
 - 74-β₂ microglobulina (µg/ml). Valores de referencia < 3.
 - 75-CD4.1: valor absoluto de linfocitos CD4.
 - 76-CD4.2 (%): porcentaje de linfocitos CD4.
 - 77-CD8, 1 : valor absoluto de linfocitos CD8.
 - 78-CD8, 2 (%): porcentaje de linfocitos CD8.
 - 79-CD4/CD8 : cociente linfocitario.
 - 80-Linfocitos: (x 10³ céls./mm³) valor absoluto y porcentaje.
 - 81-Monocitos: (céls./mm³) valor absoluto y porcentaje.
 - 82-Neutrófilos: (x 10³ céls./mm³) valor absoluto y porcentaje.
 - 83-Basófilos: (céls./mm³) valor absoluto y porcentaje.
 - 84-Eosinófilos: (céls./mm³) valor absoluto y porcentaje.
 - 85-Tatuajes: no / sí.
 - 86-Programa de desintoxicación: sí / no. Si el paciente está adscrito a un programa de desintoxicación, generalmente de metadona.
 - 87-Progresador lento: clasificación inmunológica en el patrón evolutivo de estos pacientes VIH atendiendo a la cifra de linfocitos CD4. Consideramos como tales aquellos que presentan con > de 7 años de evolución valores de

CD4 > 500 / mm³.

- 88-**Progresador rápido:** Consideramos como tales aquellos que con < 5 años de evolución presentan valores de CD4 < 200 / mm³.
- 89-**Estable persistente:** El resto.
- 90-**LES A:** Micosis / Herpes / Aftas. Agrupación de estas lesiones.
- 91-**LES B:** GBact / GPHV / GUNA / Periodontitis. Agrupación de estas lesiones.
- 92-**LES C:** Kaposi / Cáncer / Velloso. Agrupación de estas lesiones.
- 93-**LES D:** Adenopatías / Parótida / Mentoniano. Agrupación de estas lesiones.

- 94-**T-INF:** años desde la fecha de diagnóstico de infección VIH hasta la primera analítica registrada.
- 95-**T-LES:** años desde la fecha de diagnóstico de infección VIH hasta fecha de dx. de lesión oral.
- 96-**LES E:** Kaposi / Velloso/ Micosis/ GBacteriana/ GUNA / GHPV
- 97-**LES F:** Herpes / Parótida / Aftas ddC/ Aftas VIH
- 98-**LES G:** Adenopatías / Neuropatía mentoniana / Aftas Vanal

Estos datos se les acompañó de los datos hematológicos, inmunológicos, bioquímicos y serológicos más actuales, así como de los datos de laboratorio retrospectivos presentes en su historial médico archivado.

El diagnóstico de las lesiones orales fue realizado siempre por el mismo profesional. La descripción de las lesiones orales sigue la clasificación vigente en la actualidad del EC-Clearinghouse on Oral problems related to HIV infection and Who Collaborating Centre on Oral manifestations of Immunodeficiency virus.

Las lesiones orales fueron diagnosticadas en su apariencia clínica en su mayoría. En algunas ocasiones el diagnóstico se completó con la participación de otros departamentos ya referidos, por tomas biópsicas y cultivos de muestras.

Las pruebas bioquímicas y hematológicas han sido analizadas por un mismo laboratorio localizado en el Hospital donde tiene lugar el estudio. El diagnóstico e historial médico fue realizado por el personal facultativo del Departamento de Medicina Interna - VIH.

El procesamiento de datos se ha realizado en un PC-PS/1 174 IBM.

El tratamiento de textos que se ha utilizado es el Microsoft Word 6.0 para Windows.

III.V. ESTUDIO ESTADISTICO

La población a la que se pretende inferir los resultados, y por tanto el objetivo de cada estudio, está compuesta por 253 pacientes, que acuden a regularidad a consultas. Evidentemente, como en nuestro caso es habitual en investigación en las ciencias de la vida, la población es inaccesible, por lo que hemos tenido que recurrir a muestras más pequeñas, y evidentemente manejables, que permitan posteriormente inferir, con un margen de seguridad establecido, las conclusiones que del estudio de esta muestra se deriva.

El tamaño muestral escogido atiende a las necesidades de encontrar patología oral en los diferentes grupos de riesgo que acuden a este hospital. Para ello hemos tenido acceso al banco de datos de pacientes registrados VIH en el período de tiempo comprendido entre 1994-95.

La recogida de datos de su historial, filiación, demográficos, grupo de riesgo, social, datos clínicos, así como datos de laboratorio, se recogerán en una ficha individualizada para cada paciente constituyendo las hojas de recogida de información.

La posibilidad de recogida de estos datos se ha obtenido a través de la realización de un estudio piloto previo de 25 pacientes en los que hemos podido encontrar las mismas variables que han sido determinantes en este estudio.

La determinación de los pacientes es al azar, en un régimen ambulatorio, citados por un orden sistematizado por la administración del hospital, teniendo en cuenta las citaciones para consulta en el Servicio de Medicina Interna "Enfermedades Infecciosas", que suele tener una variabilidad de 3 a 6 meses, según el estadio de la inmunodeficiencia, o por una situación de urgencia, control postingreso o control de la posible toxicidad hematológica al iniciar una nueva terapia contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los datos clínicos, en algunos pacientes se recogerán en más de una ocasión, teniendo en cuenta el régimen de consulta antes comentado, y han sido desechados, manteniendo de este modo un corte transversal en el tiempo en cuanto se refiere a la exploración médica oral e intraoral.

Los datos de laboratorio se recogerán en varias fechas cronológicas, haciendo así un estudio longitudinal en el tiempo para valorar la progresión o no, y poder elaborar un posible patrón evolutivo en cada paciente; todos estos datos tendrán una antigüedad máxima de 1 año anterior a la fecha de diagnóstico del estudio.

Se presentan resultados de números de casos con datos (N), valor medio (Mean); desviación estándar (Std Dev), Error estándar (Std Error), valor mínimo (Minimum) y valor máximo (Maximum).

Luego haremos una descripción de los resultados obtenidos e intentaremos establecer a través de un estudio analítico una correlación entre las variables cuantitativas y una asociación entre las variables cualitativas, dando una explicación estadística a la variación de unos datos por la influencia de otros; hasta que explicamos el punto en que se pueden considerar determinantes o suficientemente importantes los cambios que ocurren en una variable cualquiera para modificar los resultados en una u otra variable, o si por el contrario se debe al azar.

Una muestra de las tablas que presentamos de análisis estadístico descriptivo, se leerá así: Hay 111 pacientes sin lesión oral (total columna 1); de ellos 78 son varones, lo que supone un 70,27% de varones en la muestra sin lesión oral. En la muestra con lesión oral (142) existen 115 varones, un 80,99%. El resto de las tablas se interpretan de igual forma.

TABLE OF C1 BY LES

C1 (SEXO)	LES		
	NO	SI	Total
Frequency Col. Pct.			
V	78 70.27	115 80.99	193
H	33 29.73	27 19.01	60
Total	111	142	253

Tabla 1. Análisis estadístico descriptivo.

•Se hará un **estudio estadístico descriptivo global** para las variables *cuantitativas (pacientes)* así como para las *variables cualitativas (pacientes)*.

Para cada *variable cualitativa* se presentan resultados de Frecuencias Absolutas (Frequency) y porcentaje de presentación (Percent) para cada una de las categorías de las variables.

La ausencia en la respuesta de cada variable se refleja al final como Frequency Missing, habiendo sido calculados los porcentajes sin tener en cuenta las ausencias, de forma que la suma de porcentajes de todas las categorías con respuesta sea 100%.

Las variables que han sido definidas en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) como no mutuamente excluyentes son, por tanto, susceptibles de respuesta simultánea, ésta ha sido recogida mediante combinación de categorías. Se presenta en la parte inicial del listado de dicha clasificación y al final la descriptiva de variables nuevas desglosando la información para cada variable. Se encuentran en este caso las variables C6, C7, C40, C49 y C50; mediante la creación de una variable para cada categoría de respuesta. El resultado será SI si la categoría está marcada y NO en caso contrario.

•Posteriormente se procederá a un **estudio analítico** de dichos casos, presentando datos acerca de la comparación establecida. Se indicará el test utilizado junto con su probabilidad asociada y la conclusión de significación obtenida.

•*En las variables cuantitativas de los datos de laboratorio.*

Aquí la muestra está formada por 253 pacientes. De ellos han sido recogidos datos de laboratorio en 829 ocasiones. Puesto que, en nuestro estudio no está marcado un tiempo fijo entre visitas, se realizó un listado que reflejaba el tiempo (días) entre fechas de laboratorio por paciente.

Se calculó para cada paciente el nº de días entre su primera analítica y cada una de las que presenta.

Observamos que esta tabla presentada en días no era en absoluto manejable. Por ello se presentó otra posterior clasificada en meses, y debe interpretarse como el nº de pacientes que presentan analítica al mes, a los dos meses ...

Por supuesto, cuando 2 analíticas coinciden en el mismo mes, se ha optado por la última.

Así pues, se identificó que realmente son 251 pacientes con analítica basal (1 de ellos tenía 2 analíticas en el mismo día inicial y por eso aparecía en la tabla anterior que eran 252). A partir de estos datos nos tocó decidir unos intervalos de tiempo para considerar cambios en su analítica en cortes similares por los pacientes. La distribución obtenida nos permitió concluir que por encima de 2 años de seguimiento (24 meses) no tenemos a tantos pacientes; así pues, un posible enfoque que podemos dar en este punto es el análisis de valores iniciales y finales en seguimiento hasta 2 años.

De este modo, podremos desde el punto de vista de análisis estadístico, valorar la situación basal de los pacientes en los distintos grupos clasificados y la final (como cambio respecto al valor inicial) de un modo pareado.

Consideradas las analíticas de este modo, vemos que, contamos con 249 pacientes para datos basales y con 196 con basales y finales. Esto se traduce en que para el análisis de homogeneidad basal contaremos con 249 mientras que para detectar cambios la muestra se verá reducida a un total de 196.

Una vez definida ya la muestra que se va a evaluar, se presenta a continuación la **descriptiva de parámetros de laboratorio** de la muestra.

El nombre de las variables se ha modificado añadiendo la letra "B" cuando refleja datos basales, la letra "F" cuando son finales, y la letra "I" cuando hace alusión a las diferencias (incrementos) final menos basal.

El resto del nombre es el mismo que en el fichero del que se ha hecho la descriptiva.

Posteriormente, vamos a valorar la homogeneidad de los parámetros en relación con las Lesiones Orales, posteriormente lo haremos con Lesiones del Grupo A, B, C, D, E, F, G.

Como el resultado es que no resulta homogénea la distribución, vamos a valorar la diferencia de parámetros en las variables antes comentadas y aplicando test estadísticos, vamos a realizar el **estudio analítico de los parámetros de laboratorio** de la muestra. Estableciendo su nivel de significación, en relación con las variables estudiadas.

Así resumiendo, el análisis estadístico de este estudio se ha realizado a través de las siguientes funciones:

- **Sistema de Gestión de Datos**
- **Imagen especular**

Una vez rellenos los Cuadernos de Recogida de Información, hay que realizar el transvase de información para dejarla en un soporte magnético informáticamente manejable.

Es una etapa imprescindible que se configura en la definición de la estructura de una base de datos que contenga todos los campos que han sido registrados en el CRD. La unidad de base de datos es la misma que la unidad de registro en CRD: la

visita, de modo que en un total de 98 campos o variables como hemos descrito en apartados anteriores.

- **Doble introducción de la información.**

Una vez definida la base de datos y creados los registros o casos, que se corresponden con las visitas como ya hemos comentado, además de diseñadas las pantallas de imagen especular hay que pasar el transvase del papel al ordenador.

Existen distintos métodos para asegurar la calidad necesaria en esta etapa, por otro lado de las más relevantes. Uno de los más aceptados en el ámbito de la investigación biomédica consiste en la doble introducción de los CRDs en dos bases de datos. Dicha doble introducción debe ser realizada por dos personas que hayan recibido la misma información acerca del estudio, pero que deben mantener un cierto "aislamiento" durante la introducción de información para asegurar que no introducen sesgos: las interpretaciones (posibles confusiones entre números o textos con grafía de mala calidad) son realizadas de forma independiente por cada uno de los dos introductores de datos (operadores de consola). Posteriores comprobaciones de la concordancia entre ambas bases de datos permitirán identificar campos en los que los introductores han registrado información distinta; es lógico considerar las coincidencias como información válida (demasiada casualidad sería que los dos introductores se equivoquen en la misma variable, del mismo modo; y en la información del mismo paciente). No obstante, existen métodos de muestreo aleatorio de casos para una tercera introducción de parte de la información, como un método más de control. No obstante, se acepta la gran proximidad al error cero que pueda ser conseguida con la doble introducción de la información y depuraciones posteriores por contraste de discordancias en ambas bases de datos. En este estudio hemos considerado apropiada, y como alto nivel de calidad en el registro magnético de información, la doble introducción de la información de todos los CRDs.

- **Depuración por comparación de ambas bases de datos.**

El paso comentado previamente de doble introducción de información debe ir inevitablemente seguido de una depuración, que nosotros hemos enfocado en distintas etapas:

- Una primera de detección de discordancias entre lo que ha sido registrado por el primer y segundo introductor de datos. Este paso se realiza de forma iterativa; esto es, se realiza un informe con las discordancias detectadas entre primera y segunda introducción; se verifica, contrastando frente a los CRDs qué valor de los dos registrados es el correcto para, posteriormente, modificar las bases de datos (la primera, para registrar los aciertos en segunda introducción y la segunda, para registrar los aciertos en primera). Posteriormente se realiza de nuevo este paso, y sucesivamente hasta que se consigue la coincidencia absoluta en las dos introducciones. A partir de este momento la proximidad al concepto de error cero, permite asumir la información

magnética como reflejo fiel de la información en papel: se da autorización a prescindir del "montón" de papeles que suelen acompañar a todos los estudios.

- Una segunda de detección de valores extremos, mediante procedimientos estadísticos informáticos que identifiquen valores, que aunque correctos (y asumida la proximidad al error cero de etapas previas, habitualmente acordes con el CRD pueden orientar hacia posibles errores en el relleno del CRD, (no ya en la introducción). Son señales de detección, que deben ser comprobadas con el origen de la información (informes de laboratorio, ...) ya que suelen coincidir con el CRD que es incapaz por sí sólo de ofrecer más información. A veces son valores extraños del CRD y no obstante correctos (habrá que juzgar con un criterio clínico o estadístico si aceptarlos y con ellos la distorsión en la muestra); otras son errores en la transcripción del origen de la información al CRD (registro cruzados de tallas en pesos...), por tanto susceptibles de nueva modificación en base de datos.

- Una tercera de detección de inconsistencias, mediante procedimientos estadísticos e informáticos que identifiquen valores que aunque por sí solos no son extremos, sí lo son en combinación con otros del CRD. Un ejemplo nos ayudará a entender esta última etapa: Aunque extremas, existen tallas mayores de 200 cm.; y pesos menores de 50 kg.; ahora bien es raro encontrar tallas mayores de 200 cm. en pacientes de pesos menores de 50 kg. La combinación de variables de búsqueda en bases de datos con toda la potencia de operadores lógicos que pueden utilizarse y que sintetizan información de dos o más variables.

Obviamente, tras un sistema de depuración basado en estas tres etapas, el resultado final obtenido es muy fiable y permite acceder a los aspectos analíticos con plena confianza en el transvase magnético previo.

• Sistemas de Verificación

Los actuales sistemas de garantía de calidad, con origen en los sistemas de producción y progresivamente incorporados al entorno de investigación biomédica, persiguen la consecución de estándares y de control de errores en los pasos fijados, tanto durante como al final del proyecto. Los detectados durante el proyecto permitirán reorientarlo para corregir los mismos; los finales, servirán como evaluación de los pasos seguidos.

Las pretensiones de este estudio no justifican la aplicación de altos estándares de control de calidad; no obstante, se han incorporado algunos en las primeras fases (captación de información) para asegurar la identificación de CRDs (doble código) y el correcto transvase de información (pantallas de introducción y depuración por etapas).

• Metodología Estadística

En este apartado se realiza mención de dos tipos fundamentales de variables: numéricas o cuantitativas y categóricas o cualitativas, ya que son las que únicamente son tratables desde el punto de vista estadístico.

Aunque los actuales gestores de bases de datos inundan las mismas de subtipos de variables de fondo alude principalmente a las dos comentadas. El resto suelen ser inútiles (campos alfanuméricos de entrada libre, que sin codificar no sirven, y codificadas se convierten en cualitativas) o campos de creación automática como fechas, cuyo interés se centra en intervalos (variables cuantitativas).

• Análisis estadísticos

En todo momento se ha considerado un $\alpha = 0,05$ como probabilidad de error (nivel de significación 95%; error del 5%). Valores de probabilidad menores de 0,05 obtenidos en las distintas pruebas se han considerado significativos.

El ajuste a distribuciones de Gauss ha sido comprobado mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, más apropiado que el de Kolmogorov-Smirnov para la evaluación de muestras relativamente pequeñas como la que nos ocupa.

Las comparaciones de medias (desajustes frente a la normal no significativos) han sido realizadas mediante la prueba de la t de Student. Cuando no era aconsejable la utilización de pruebas paramétricas se ha optado por el test de Mann-Whitney (Wilcoxon de la suma de clasificaciones). Cuando las medias reflejaban datos pertenecientes a los mismos pacientes y registrados en distintas etapas, se ha optado por el test de la t de Student para datos pareados o por el test de Wilcoxon (según sea la variable paramétrica o no).

Para la realización de pruebas bivariantes se optó por el Análisis estratificado de la muestra. Debido al tamaño muestral utilizado, no se ha usado un control del error α en pruebas de comparación múltiple.

Las asociaciones de variables cualitativas han sido realizadas mediante la aplicación del test de χ^2 con corrección de continuidad (Yates); cuando las condiciones de la tabla de datos lo han requerido, ha sido aplicado el test exacto de Fisher.

• Soporte informático

-Creación de base de datos

El diseño de CRDs se llevó a cabo mediante el procesador de textos Word Perfect[®], en su versión 5.1 para Microsoft Windows[®].

El sistema SAS[®] ha sido el soporte informático usado en todas las etapas de gestión y análisis de datos. Para ello, nos hemos servido de los distintos módulos que incorpora este sistema: BASE y FSP para las tareas de gestión de información, STAT, GRAPH y QC para obtención de resultados. Todo el proceso se ha realizado en plataforma DOS[®]- Windows[®], con la versión 6.10.

IV. RESULTADOS

IV.1. HISTORIAL CLINICO

IV.1.1. EDAD Y SEXO

Hemos utilizado para el estudio un total de 253 pacientes, 193 hombres (76,3%) y 60 mujeres (23,7%). Las **Edades** están comprendidas entre 20 y 72 años, y una media de 36,08 años. La edad media de los hombres es de 37,02 años y la edad media de mujeres es de 33 años. Ver en tabla adjunta los valores de desviación y error estándar.

El análisis de la variable edad en la distribución por sexos nos muestra que en los hombres (193 pacientes), la edad media es de 37,02, con un máximo de 72 años y un mínimo de 21 años. En las mujeres (60 pacientes), la edad media es de 33 años con un máximo de 71 y un mínimo de 20 años.

En la distribución por **Sexo** de la muestra, tenemos: 193 varones (76,3%) y 60 mujeres (23,7%).

Hemos obtenido referencia de la variable Edad en 230 pacientes de 253 (90,55%).

Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
EDAD		230	36,08	9,463	0,624	20	72

Tabla 2. Análisis de la variable Edad.

Cl	N Obs	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
V	193	176	37,02	9,674	0,729	21	72
H	60	54	33	8,082	1,1	20	71

Tabla 3. Análisis de la variable Sexo.

IV.1.2. PESO, ESTADO CIVIL, RAZA, GRUPO DE RIESGO, COMPORTAMIENTO SEXUAL

La referencia de **Peso** sólo se pudo conseguir en 222 pacientes con un peso medio de 68,28 y con un mínimo de 45 Kg y máximo de 105 kg.

Variable	Label	N	Mean	Stad Desv	Stad Error	Minimum	Maximum
N4	PESO	222	68,28	11,33	0,761	45	105

Tabla 4. Análisis de la variable Peso.

En cuanto al **Estado Civil**, la situación predominante es la de Soltero/a en los pacientes de nuestra muestra con un 43,2%, siguiendo el de Casados con un 34,7% y Otras situaciones de 21,1 %.

Con la variable denominada **Raza** la gran mayoría pertenece a la raza Blanca (con un 99,2%), con tan sólo 2 casos (0,8%) que corresponden a la raza Gitana y Negra.

Nivel Social, casi todos los pacientes se pueden enmarcar en un nivel social Medio con un 68,5% frente a un 23,9% de nivel Bajo y un 7,5% de nivel Alto. Presentan una situación de higiene global regular, con un 48,3% de frecuencia, seguido de una higiene oral Mala de 31,1% y frente a una Buena higiene oral del 20,6%.

En el caso de las **variables no desglosadas** tales como **Grupo de Riesgo y Comportamiento Sexual** que han sido definidas en el CRD (cuaderno de recogida de datos) como no mutuamente excluyentes son, por tanto, susceptibles de respuesta simultánea; ésta ha sido recogida mediante combinación de las categorías.

Se listan, desglosadas, las variables **C6, C7**, (Grupo de Riesgo y Comportamiento Sexual) mediante la creación de una variable por cada categoría de respuesta. El resultado será SI si la categoría está marcada y NO en caso contrario. Son los valores de frecuencia independientemente de que en algunos casos se asocien a otro factor.

Las características de la muestra frente al **Grupo de riesgo** tenemos que: destaca la mayor prevalencia del grupo de ADVP (adictos a drogas vía intravenosa) con un 52,2 % de frecuencia, seguido del grupo de homosexuales con un 21,3 % y, en tercer lugar están aquellos pacientes que han adquirido la infección VIH a través de contactos heterosexuales con un 17% de frecuencia. El resto de los grupos de riesgo suponen una minoría frente a estos 3 grandes grupos de transmisión siguiéndolos por orden de frecuencia los de grupo desconocido y aquellos que han sido anteriormente ADVP.

Combinando estas variables obtenemos resultados que nos hacen ver que sigue la mayor prevalencia de adquirir la infección a hábitos de ADVP combinado con prácticas sexuales de riesgo, como vemos en la siguiente tabla.

GRUPO RIESGO

C6	Frecuency	Percent
HETEROSEX.	143	17.0
ADVP	132	52.2
HOMOSEX.	54	21.3
DESCONOCIDO	9	3.6
POSTRANSFUS.	2	0.8
EX-ADVP	5	2.0
	10	2
	12	3
	20	3

Tabla 5. Analisis de la variable Grupo de Riesgo

Analizando esta variable como dicotómica, tenemos que GR-Heterosexual presenta una frecuencia de 19%, GR-ADVP: 54,2%, GR-Homosexual: 23,7% y GR-Desconocido: 4,3% y GR-Transfusional del 2,0%.

GRUPO DE RIESGO(C6)

GR_HETER	Frecuency	Percent	GR_TRAN	Frecuency	Percent	GR_HOMOS	Frecuency	Percent
NO	205	81.0	NO	248	98.0	NO	193	76.3
SI	48	19.0	SI	5	2.0	SI	60	23.7
GR_ADVP	Frecuency	Percent	GR_EXAD	Frecuency	Percent	GR_DESC	Frecuency	Percent
NO	116	45.8	NO	253	100.0	NO	242	95.7
SI	137	54.2				SI	11	4.3

Tabla 6. Analisis variable Grupo de Riesgo.

Comparando el **Comportamiento sexual** de estos pacientes, encontramos que la gran mayoría tiene hábitos de Heterosexualidad (73,8%), mientras que el grupo de Homosexuales es más reducido (17,5%). Tan sólo un 6% se define como Bisexual.

SEXUAL

C7	Frecuency	Percent
NC	6	2.4
HETEROX.	186	73.8
HOMOSEX.	44	17.5
BISEX.	15	6.0
	23	1
Frecuency Missing - 1		

Tabla 7. Analisis de la variable Comportamiento Sexual

Analizando esta variable como dicotómica, tenemos que en el grupo Heterosexual hay un 73,5%, en el Homosexual un 17,8%, en el Bisexual 6,3% y no contesta un 2,4%.

SEXUAL (C7)

GS_NC	Frecuency	Percent	GS_HETER	Frecuency	Percent
NO	247	97.6	NO	67	26.5
SI	6	2.4	SI	186	73.5
GS_HOMOS	Frecuency	Percent	GS_BISEX	Frecuency	Percent
NO	208	82.2	NO	237	93.7
SI	45	17.8	SI	16	6.3

Tabla 8. Analisis de la variable Comportamiento Sexual.

IV.1.3. HABITOS TOXICOS

Un 20,2 % utiliza **Droga** como consumo habitual, del tipo de droga blanda como hachís, marihuana, cocaína, e incluso **ADVP**. Las vías de utilización recogidas son la de la inhalación (sniffadas), fumadas o incluso vía parenteral. Dentro del uso de droga vía parenteral hay recogido una frecuencia del 13,8%.

Otros datos son los que reflejan el consumo habitual de **Tabaco**: 39,9% en caso afirmativo, sin entrar en aspectos cuantitativos y un 29,2% en caso de consumo habitual de **Alcohol**, ya sea de forma diaria o en cantidades importantes en el fin de semana.

IV.II. EXPLORACION CLINICA**IV.II.1. EXPLORACION SISTEMICA**

La mayoría de nuestros pacientes ya son **Sintomáticos** para la infección VIH, es decir tienen la enfermedad SIDA con un 60,9% de frecuencia.

Las **Causas** por las que los pacientes han sido considerados **Sintomáticos** para la infección VIH al llegar cierto momento de su evolución natural, van a determinar el inicio e ingreso en una nueva etapa que conlleva el deterioro del estado general pasando a tener la enfermedad SIDA.

Tienen una evolución y tratamiento especial a niveles de supervivencia aquellos pacientes que a pesar de tener unas cifras inmunitarias de linfocitos CD4 muy bajas, si no tienen sintomatología, van a presentar una mejor calidad de vida y pronóstico que aquellos que ya son sintomáticos y que de modo recurrente presentan infecciones oportunistas y que en cualquier momento pueden sufrir una complicación severa que les puede conducir al óbito.

La variable **Causa Sintomático**, ha sido definida en el cuaderno de recogida de datos, como no mutuamente excluyente, por tanto susceptible de respuesta simultánea, ésta ha sido recogida mediante combinación de las categorías. Cuando hablamos del apartado

Otras causas, éstas en su mayoría no son orales, se incluyen aquí Trombopenia, neumonía por PCP, Hipertrigliceridemia, Herpes Zoster, Leishmaniosis, Polineuropatía por VIH ... y otras muchas que no hemos descrito aquí por su gran extensión, pero que sí están recogidas.

Obtenemos así que lo más frecuente es Micosis + Otras seguido de Otras causas. Ver tabla.

C50	Frecuency	Percent
MICOSIS	32	20.1
VELLOSA	7	4.4
OTRAS	41	25.8
12	14	8.8
13	43	27.0
23	2	1.2
123	20	12.6

Frequency Missing = 94

Tabla 9. Análisis de la variable Causa Sintomático

Por lo tanto, se desglosa mediante la creación de una variable por cada categoría de respuesta. El resultado será SI si la categoría está marcada y NO en caso contrario. La frecuencia más alta la presenta la candidiasis, sólo o aislada a otras patologías. Así describiendo **Causa sintomático** como variable dicotómica, tenemos **C-Micosis** con una frecuencia de 43,1%, **C-Velosa** de 17% y **C-Otra** de 41,9%.

C_MICOS	Frecuency	Percent	C_OTRA	Frecuency	Percent	C_VELLO	Frecuency	Percent
NO	144	56.9	NO	147	58.1	NO	210	83.0
SI	109	43.1	SI	106	41.9	SI	43	17.0

Tabla 10. Análisis de la variable Causa sintomático.

• IV.II.1.1. APARATO CARDIOVASCULAR

Como patología cardiovascular destacan 3 casos de **Endocarditis bacteriana**; que supone un 1,2%, con ausencia de **Embolismo** y **Pericardiopatías**.

Aquí podemos introducir los casos encontrados de **Esplenectomía** realizada, hay 4 pacientes que han tenido que realizarse esta operación, supone un 1,6%, la causa que conllevó el tomar esta decisión a pesar del riesgo que corren estos pacientes esplenectomizados a tener infecciones secundarias del tipo de neumonías por neumococos, además de otras infecciones intercurrentes era el hecho de que tenían una severa trombopenia mediada por mecanismos inmunitarios, como manifestación de la avanzada situación de su evolución natural del VIH, con marcada sintomatología de frecuentes y copiosas hemorragias; con un historial de transfusiones repetidas en cortos intervalos de tiempo.

• **IV.II.1.2. APARATO RESPIRATORIO**

Como casos de **Neumonía activa** tenemos 5 casos: 2% de etiología conocida y diagnosticada de *Mycobacterium tuberculosis* y *Pneumocystis carinii*.

• **IV.II.1.3. SISTEMA NERVIOSO**

Tenemos 2 casos de **Encefalitis** por *Toxoplasma Gondii*, con patología de focalidad neurológica, con una encefalitis difusa, lesiones en masa o ambas cosas, diagnosticados por TC (tomografía computarizada), acompañado de deterioro del estado mental.

• **IV.II.1.4. INFECCIONES VÍRICAS ASOCIADAS**

La patología vírica en estos pacientes se manifiesta por la serología positiva o títulos elevados de anticuerpos frente a : **VEB** (*virus de Epstein-Barr*), **Toxoplasma** (*virus Toxoplasma Gondii*), **CMV** (*Citomegalovirus*), **Hepatitis B y C**, **Herpesvirus**, **VPH** (*virus del papiloma humano*). Estos virus también acompañan a otras patologías, o se asocian a ellas, como la Leucoplasia vellosa, con el VEB, Toxoplasma y encefalitis en los casos de nuestra muestra, VPH en gingivitis por VPH y CMV en coriorretinitis.

VEB			TOXOPLASMA		
Q37	Frecuency	Percent	Q38	Frecuency	Percent
NO	194	76.7	NO	206	81.4
SI	59	23.3	SI	47	18.6

Q39	Frecuency	Percent	Q40	Frecuency	Percent
NO	176	69.6	NO	88	34.8
SI	77	30.4	B	40	15.8
			C	22	8.7
			23	103	40.7

VPH		
Q41	Frecuency	Percent
NO	241	95.3
SI	12	4.7

Tabla 11. Análisis de la variable Infecciones Víricas.

En el caso de la variable de **Hepatitis**, que ha sido definida en el CRD como no mutuamente excluyente, es por tanto susceptible de respuesta simultánea; ésta ha sido recogida mediante combinación de categorías.

Así se lista desglosada esta variable mediante la creación de una variable por cada categoría de respuesta. El resultado será SI si la categoría está marcada y NO en caso

contrario. En la **Hepatitis B** tenemos recogido un 56,5% y en la C un 49,4%. Lo valoramos en la tabla siguiente.

HEPATITIS (C40)					
HEPAT. B			HEPAT. C		
	Frecuency	Percent		Frecuency	Percent
NO	110	43.5	NO	128	50.6
SI	143	56.5	SI	125	49.4

Tabla 12. Analisis de las variables de Infecciones Víricas.

•IV.II.1.5. INFECCIONES BACTERIANAS ASOCIADAS

La presencia de **Serología positiva luética**, con las pruebas diagnósticas de sensibilidad y especificidad, obtuvieron en nuestra muestra una frecuencia de 12,6%.

En cuanto a la **Tuberculosis**, tenemos 7 casos, un 2,7%; su diagnóstico a través de pruebas cutáneas del tipo de la tuberculina: Reacción de **Mantoux**, considerando positiva la prueba con una induración de más de 10 mm al PPD-S. El PPD resulta negativo en un 50% de los enfermos con TBC miliar y en un 33% de quienes tienen pleuresía nueva, según los datos encontrados en la literatura. Hay que destacar que los pacientes con un déficit inmunológico severo, pueden presentar una anergia cutánea, y por consiguiente una falsa negativización de la prueba.

Clostridium, no hubo ningún caso. **Pneumocystis**, no hubo casos afirmativos. **Legionella** ocurrió lo mismo.

•IV.II.1.6. OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS

Los casos encontrados de **Micobacterium Avium Intracellulare**, ocasionan frecuentemente una neumopatía parecida a la TBC, los factores de riesgo son la enfermedad pulmonar subyacente y la edad; origina una enfermedad diseminada con fiebre, anemia, leucocitosis y hepatoesplenomegalia. Hay que destacar 1 caso en nuestro estudio.

En enfermos con SIDA, produce una infección abrumadora sin respuesta celular, y puede causar diarrea grave.

IV.II.2. EXPLORACIÓN ORAL

Vamos a describir la **Leucoplasia vellosa**, **Micosis** (Candidiasis eritematosa o pseudomembranosa y queilitis angular), patología de **Parótida** (agrandamiento parotídeo), **Adenopatías** (cervicofaciales), **Herpes**, **GHPV** (gingivitis por el virus del papiloma humano), **GBact.** (gingivitis bacteriana o eritema lineal gingival), **GUNA** (gingivitis necrotizante aguda), **Perio.** (enfermedad periodontal), **Nervioment.** (neuropatía mentoniana), **Kaposi** (sarcoma de Kaposi Oral), **Cancer** (oral, epidermoide o linfoma) y **Aftas** (asociada a VIH, vanales, por ddl)

La presencia de Leucoplasia Velloso es del 21,3%, de Micosis 34,8%, Parótida 1,2%, Adenopatías 0,8%, Herpes 6,7%. Dentro de la patología periodontal tenemos que

GHPV es del 0,8%, GBacteriana del 7,5%, GUNA del 2,0% y finalmente Periodontitis 13,8%.

En la patología del nervio mentoniano (neuropatías) no hay ningún caso, Kaposi del 4,3%, en Cáncer oral (excluyendo Kaposi) no hay casos, y en Aftas, desglosando esta variable obtenemos que la presencia de aftas vanales es del 0,4%, de Aftas asociadas a VIH es del 2,8% y Aftas por ddC es del 1,2%, con un total del 4,4%.

La distribución en frecuencias y valores absolutos los podemos valorar en la tabla.

VELLOSA			MICOSIS			PAROTIDA			ADENOPATIAS		
C16	Frecuency	Percent	C17	Frecuency	Percent	C18	Frecuency	Percent	C19	Frecuency	Percent
NO	199	78.7	NO	165	65.2	NO	250	98.8	NO	251	99.2
SI	54	21.3	SI	88	34.8	SI	3	1.2	SI	2	0.8
HERPES			GHPV			GBACTER			GUNA		
C20	Frecuency	Percent	C21	Frecuency	Percent	C22	Frecuency	Percent	C23	Frecuency	Percent
NO	236	93.3	NO	251	99.2	NO	234	92.5	NO	248	98.0
SI	17	6.7	SI	2	0.8	SI	19	7.5	SI	5	2.0
PERIO			NERVIOMENT			KAPOSI			CANCER		
C24	Frecuency	Percent	C25	Frecuency	Percent	C26	Frecuency	Percent	C27	Frecuency	Percent
NO	218	92.5	NO	253	100.0	NO	242	95.7	NO	253	100.0
SI	35	13.8				SI	11	4.3			
AFTAS											
C28	Frecuency	Percent									
NO	242	95.7									
VANAL	1	0.4									
VIH	7	2.8									
ddC	3	1.2									

Tabla 13. Análisis de las variables de Lesiones Orales.

IV.II.2.1 LESION ORAL

•IV.II.2.1.1. Estadística Descriptiva (LESION ORAL)

Destacamos que la muestra de pacientes con lesión oral es de 142.

-Variables cuantitativas (pacientes)

Se presentan resultados por lesión oral, variable construida a partir de los datos de las variables C19.Vellosa a C31.Aftas. Cuando todas las variables reciben respuesta negativa, la variable lesión oral se rellena como NO; en cualquier caso, en cuanto exista al menos una respuesta SI para dichas variables, se rellena como SI la lesión oral. De este modo podemos afirmar que hay mayor número de casos con presencia de lesiones orales 142 frente a 111. La **Edad** media de los pacientes que presentan lesiones orales es de 35,82 años con un mínimo de 23 y un máximo de 71. El **Peso** medio es de 67,33 Kg con un mínimo de 45 y un máximo de 103.

El tiempo transcurrido desde que se ha diagnosticado la infección VIH hasta que se hace la primera analítica (**T-INF**) es por término medio de 4,87 años (mínimo de 0 y máximo de 14,08) frente a lesión oral presente, y el tiempo transcurrido desde que se ha diagnosticado la infección VIH hasta que se hace la exploración en nuestro estudio frente a presencia de lesión oral es de 5,51 (**T-LES**) como media de años, y con un mínimo de 0,08 y un máximo de 15 años. Lo podemos valorar en la tabla adjunta, así como estos mismos valores cuando hay ausencia de lesión oral. Del mismo modo vemos los datos de desviación y error estándar, datos que junto a la media nos dan una aproximación de la composición de nuestra muestra.

LES	N Obs	Variable	LABEL	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	111	EDAD		96	36.44	10.19	1.04	20	72
		N4	PESO	94	69.57	12.11	1.249	46	105
SI	142	EDAD		134	35.82	8.933	0.772	23	71
		N4	PESO	128	67.33	10.68	0.944	45	103

LES	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	111	T-INF	105	3.57	3.162	0.309	0	10.42
		T-LES	105	4.227	3.19	0.311	0	10.5
SI	142	T-INF	137	4.873	3.366	0.288	0	14.08
		T-LES	136	5.514	3.316	0.284	0.08	15

Tabla 14. Análisis de la variable Edad y Peso.

Tabla 15. Análisis de la variable T-LES y T-LES

-Variables cualitativas (pacientes)

Se da para las variables anteriores, su clasificación según haya o no lesión oral. Dentro de cada celda aparecen dos números: el primero (Frequency) se corresponde con el valor absoluto, el segundo (Col PCT) con el porcentaje de la categoría en horizontal respecto a la vertical (lesión oral)

El **Sexo** predominante en la presencia de lesión oral es el masculino, 115 varones frente a 27 mujeres de 142 presentan esta patología.

En el **Estado Civil** destacamos que el grupo más numeroso se enmarca dentro de Soltero (44,44%) seguido de Casado (33,33%) y de Otros (21,43%).

La **Raza** predominante es la Blanca, con un 99,30 con respuesta afirmativa para lesión oral, sólo hay 2 personas que pertenecen a otra raza, y una de ellas sí tiene lesión oral.

El **Nivel Social** en las personas que tienen lesión oral es más frecuente en el Medio (65,08%) mientras que le sigue con un 26,98% el Bajo.

La **Higiene** de estas personas es Regular en el 45,97% de los casos, seguida de Mala en 37,90%.

El **Grupo de Riesgo** al que pertenecen más numeroso es el de ADVP con un 54,93%, seguido de Homosexuales con 21,83 y Heterosexuales el 12,68%. El resto de las frecuencias distribuidas según todas las combinaciones posibles existentes en las variables se puede observar en la tabla.

TABLE OF C6 BY LES

C6 (GRUPO . RIESGO)	LES		Total
	NO	SI	
Frecuency Col Pet			
HETEROSEX.	25 22,32	12,68 12,68	43
ADVP	54 48,65	78 54,93	132
HOMOSEX.	23 20,72	31 21,83	54
DESCONOCIDO	3 2,70	6 4,23	9
POSTRANSFUS.	1 0,9	1 0,70	2
EX-ADVP	2 1,80	3 2,11	5
10	0 0,00	2 1,41	2
12	2 1,80	1 0,70	3
20	1 0,90	2 1,41	3
Total	111	142	253

Tabla 16. Analisis de la variable Grupo de riesgo.

El **Comportamiento Sexual** de estos pacientes puede definirse como que la gran mayoría presentan un comportamiento de Heterosexualidad con el 73,76%, seguido de Homosexuales con un 16,31%, Bisexualidad del 7,09%.

La gran mayoría no utiliza **Drogas** habitualmente con un 76,06%, mientras que sí lo hacen el 23,94%. Son **ADVP** un 15,49%. Tan sólo tenemos un caso de grupo de riesgo **Accidental** y no presentaba lesiones orales diagnosticadas.

En los casos de **Transfusiones**, hay dos, uno de ellos con lesión y otro no. No hubo ningún caso de adquirir la enfermedad VIH por **Tratamiento Quirúrgico**. Así como tampoco por transmisión **Vertical**.

No hay gran diferencia en el hecho de que el paciente sea **Fumador** o no con la aparición de lesiones orales, siendo las frecuencias respectivas de 45,07% y 54,93%, ligeramente a favor de no fumar, pero es mínima la diferencia.

En cuanto a **Bebedor** de alcohol, generalmente los pacientes de nuestra muestra no toman alcohol (179 de 253) y un 69,01% presentan lesiones orales, mientras que los que sí lo hacen son una totalidad de 30,99%.

Describiendo las lesiones orales estudiadas, podemos afirmar que, hay una totalidad de 54 casos de **Leucoplasia vellosa** en nuestros pacientes. Esto supone un 38,03% del grupo total de lesiones orales estudiadas.

Con la Candidiasis, englobada dentro de la variable **Micosis**, podemos decir que 88 pacientes de nuestra muestra la presentan, que supone un 61,97% del total.

La afectación **Parotídea**, presenta un total de 3 casos, un 2,11% de la población. Los pacientes que presentaron a la palpación **Adenopatías** cervicomaxilares, fueron tan sólo 2 casos, que son el 1,41% del total.

La presencia de **Herpes oral** fue del 11,97% que coincide con 17 casos diagnosticados. Entrando en patología periodontal, analizando la **GHPV** hay solamente 2 casos, 1,41%. **GBacteriana**, es más frecuente siendo del 13,38%. **GUNA**, es del 3,52%, con 5 casos. La presencia de **Periodontitis** es del 24,65%, frecuencia elevada si la comparamos con el resto de patología periodontal. La totalidad en número absoluto de casos de periodontitis es de 35.

La neuropatía del **N.Mentoniano** estuvo ausente en la totalidad de los casos estudiados. En el caso del Sarcoma de **Kaposi**, hay que destacar la presencia diagnosticada de 11 casos, con un 7,75% de frecuencia. El **Cáncer oral** estuvo ausente en nuestra muestra, exceptuando el sarcoma de Kaposi.

En la descripción de **Aftas**, podemos diferenciar que hay 11 casos diagnosticados, con una distribución de **Aftas Vanaal** de 1 caso, **Aftas VIH** de 7 casos, **Aftas por ddC** de 3 casos, siendo más frecuente el Aftas asociado a VIH con un 4,93% de frecuencia. Vemos la distribución en la siguiente tabla.

TABLE OF C17 BY LES

MICOSIS LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	54	165
	100.00	38.03	
SI	0	88	88
	0.00	61.97	
Total	111	142	253

TABLE OF C20 BY LES

C20 (HERPES) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	125	236
	100.00	88.03	
SI	0	17	17
	0.00	11.97	
Total	111	142	253

TABLE OF C21 BY LES

C21 (GHPV) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	140	251
	100.00	98.59	
SI	0	2	2
	0.00	1.41	
Total	111	142	253

TABLE OF C16 BY LES

C16 (VELLOS) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	88	199
	100.00	61.97	
SI	0	54	54
	0.00	38.03	
Total	111	142	253

TABLE OF C22 BY LES

C22 (CANDIDA) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	123	234
	100.00	86.62	
SI	0	19	19
	0.00	13.38	
Total	111	142	253

TABLE OF C23 BY LES

C23 (GUNA) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	137	248
	100.00	96.48	
SI	0	5	5
	0.00	3.52	
Total	111	142	253

TABLE OF C18 BY LES

C18 (PAROTIDAL) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	139	250
	100.00	97.89	
SI	0	3	3
	0.00	2.11	
Total	111	142	253

TABLE OF C24 BY LES

C24 (PERIO) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	107	218
	100.00	75.35	
SI	0	35	35
	0.00	24.65	
Total	111	142	253

TABLE OF C25 BY LES

C25 (CANCER) LES			
Frecuency Col Pet	NO	SI	Total
NO	111	142	253
	100.00	100.00	
Total	111	142	253

LES	NO	SI	Total
NO	111	131	242
SI	0	11	11
Total	111	142	253

LES	NO	SI	Total
NO	111	142	253
SI	0	11	11
Total	111	142	253

Tabla 17. Análisis de la variable Lesiones Orales.

El hecho de que el paciente sea **Sintomático** en nuestra muestra supone el 79,58% con una totalidad absoluta de 113 pacientes, que determinan en gran manera nuestro estudio.

Dentro de la patología sistémica, la presencia de **Endocarditis** está ligada a lesión oral, aunque tan sólo tenemos 3 casos. En **Embolismo** y **Pericardio** no tenemos ningún caso.

En **Neumonía**, hay 3 casos con lesión oral y 2 que no la tienen. En **Encefalitis** tenemos que hay 2 casos y ambos presentan lesión oral.

En los pacientes que se les ha hecho Tratamiento de **Esplenectomía**, tan sólo hay un caso que presenta lesión oral, mientras que los otros dos casos no las tienen.

No hay ningún caso en nuestra muestra con **Sepsis** generalizada.

Dentro de la patología infecciosa vírica, con serología positiva a diferentes tipos víricos, hay que destacar que de 59 pacientes con serología positiva a **VEB** un 21,83% tienen lesiones orales, frente a 25,23% que no las tienen, prácticamente igual.

En el **Toxoplasma**, de 47 pacientes con serología positiva, un 17,61% tienen lesiones orales y un 19,82% no las tienen. En **CMV** de 77 pacientes que sí presentaron títulos altos de anticuerpos, un 26,76% presentaron lesiones orales y un 35,14% no. En la **Hepatitis**, fue más numeroso el colectivo que dió positivo a las pruebas serológicas, siendo más numeroso el grupo que era positivo a **B** y **C** con 42,25%, seguido del **B** con un 16,20%. Todos ellos considerados dentro de presencia de lesiones orales. Ver tabla adjunta.

En el **VPH**, tan sólo hubo 12 casos con serología positiva, 6 de ellos con lesiones orales, un 4,23%, al igual que los que no las tuvieron.

TABLE OF C37 BY LES

C37 (VEB)		LES		
Frequency	NO	SI	Total	
Col Pet				
NO	83	111	194	
	74.77	78.17		
SI	28	31	59	
	25.23	21.83		
Total	111	142	253	

TABLE OF C38 BY LES

C38 (TOXOPLASMA)		LES		
Frequency	NO	SI	Total	
Col Pet				
NO	89	117	206	
	80.18	82.39		
SI	22	25	47	
	19.82	17.61		
Total	111	142	253	

TABLE OF C41 BY LES

C41 (VPH)		LES		
Frequency	NO	SI	Total	
Col Pet				
NO	105	136	241	
	94.59	95.77		
SI	6	6	12	
	5.41	4.23		
Total	111	142	253	

TABLE OF C39 BY LES

C39 (CMV)		LES		
Frequency	NO	SI	Total	
Col Pet				
NO	72	104	176	
	64.86	73.24		
SI	39	38	77	
	35.14	26.76		
Total	111	142	253	

TABLE OF C40 BY LES

C40 (HEPARD)		LES		
Frequency	NO	SI	Total	
Col Pet				
NO	42	46	88	
	37.84	32.39		
B	17	23	40	
	15.32	16.20		
C	9	13	22	
	8.11	9.15		
D	43	60	103	
	38.74	42.25		
Total	111	142	253	

Tabla 18. Análisis de las variables de Infecciones Víricas.

El padecer Lúes, no parece describirse más frecuentemente con las lesiones orales, es prácticamente igual la frecuencia.

En Patología TBC hay 7 casos, 5 de ellos tienen patología oral, un 3,52%. La gran mayoría fue negativo para la prueba de Mantoux, con 27 casos tan solo de positividad, un 19,01% de lesión oral.

No hubo ningún caso de *Legionella*, *Clostridium* y *Pneumocystis Carinii*. En el caso de *Micobacterias*, tuvimos un sólo caso, coincidente con lesión oral.

Los pacientes de nuestro estudio recibían Tratamiento en un número de 142 frente a 111 que no lo hacían, dado su estadio inmunológico o por negativa del enfermo. La gran mayoría recibían tratamientos combinados, ver tabla adjunta.

TABLE OF C49 BY LES

Tratamiento	NO	SI	Total
Frecuency Col Pet			
AZT	18 16,22	16 11,27	34
ddI	6 5,41	5 3,52	11
ddC	4 3,60	3 2,11	7
OTROS	2 1,80	9 6,34	11
NINGUNO	48 43,24	39 27,46	87
12	5 4,50	13 9,15	18
13	13 11,71	18 12,68	31
14	2 1,80	10 7,04	12
24	1 0,90	5 3,52	6
34	3 2,70	3 2,11	6
124	5 4,50	7 4,93	12
134	4 3,60	14 9,86	18
Total	111	142	253

Tabla 19. Análisis de la variable Tratamiento.

Aquí vemos las diferentes frecuencias en **Tratamientos** aislados o combinados. En cuanto al recibir **AZT**, **ddI** o **ddC** supone el que haya menos presencia de lesiones orales, pero en el apartado **Otros** aumenta la frecuencia frente al hecho de no recibirlos. También observamos que si la terapia es combinada de 2 o más fármacos, aumenta progresivamente la aparición de lesiones orales, también condicionado a la categoría e importancia inmunosupresora del fármaco utilizado. Posteriormente vamos a estudiar estas variables desglosadas, para evitar confusiones.

El hecho de que el paciente sea **Sintomático** se analiza en la tabla adjunta, con la posibilidad de que sea la **Micosis** (oral o sistémica) como primera manifestación y puerta de entrada del paciente a la enfermedad SIDA, como la más frecuente del resto de variables estudiadas. Le sigue en frecuencia el apartado **Otras**, que puede tener interés porque excluye las manifestaciones orales del paciente. Aunque la mayor frecuencia la consigue la combinación de **Micosis y Otras** con un 25,86%.

TABLE OF C50 BY LES

C50 (CAUSA SINT.)	LES		Total
	NO	SI	
Frequency Col Pet			
MICOSIS	8 1860	24 20,69	32
VELLOSA	1 2,33	6 5,17	7
OTRAS	21 48,84	20 17,24	41
12	0 0,00	14 12,07	14
13	13 30,23	30 25,86	43
23	0 0,00	2 1,72	2
123	0 0,00	20 17,24	20
Total	43	116	159

Frequency Missing = 94

Tabla 20. Analisis de la variable Causa Sintomática.

En el apartado **Tatuajes**, con 9 casos encontrados, coincide con que hay presencia de lesiones orales en la totalidad de ellos. Un 6,34% del total de pacientes con lesiones orales.

La mayoría de nuestros pacientes que fueron incluidos en un **Programa de Desintoxicación** y que permanecían en él cuando realizamos el estudio presentan lesiones orales, con 8 pacientes frente a 2 que no las tenían.

•Aplicando los mismos porcentajes a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados obtenidos

En el **Grupo de Riesgo Heterosexual** la presencia de lesiones orales es de 22 con un 15,49% del total de pacientes con lesiones orales. En el Grupo de riesgo de **ADVP** 81 pacientes tuvieron lesiones orales con una frecuencia del 57,04% del total de pacientes. En el Grupo de **Homosexuales** la frecuencia fue del 23,94% con 34 pacientes, todo ello dentro del grupo de lesiones orales. En Grupo **Desconocido**, la aparición de lesiones orales fue del 4,93% con 7 pacientes. En pacientes **Transfundidos** que fueron 3 con lesiones orales fue del 2,11%.

Dentro del **Comportamiento Sexual**, tenemos que destaca el grupo de colectivo **Heterosexual** con una frecuencia del 73,24% frente a 16,90% del colectivo

Homosexual, y del 7,75% de **Bisexuales**. **No contesta** el 2,11%, todas estas frecuencias dentro de la totalidad de pacientes que presentaron lesiones orales.

Analizando por separado las variables de **Hepatitis B y C**, tenemos que 58,45% de los pacientes presentan Hepatitis B y lesiones orales. Con la Hepatitis C, obtenemos que el 51,41% de los pacientes tienen lesiones orales.

Con el **Tratamiento** efectuado podemos decir que el tratamiento de **AZT** es el que más se asocia con presencia de lesiones orales, con un 54,93%, el hecho de seguir **Otro** tratamiento condiciona un 33,80%, le sigue el **ddC** con 26,76%, seguido de **ddI** con 21,13%.

Dentro de la variable **Tatuajes**, encontramos que hay 9 pacientes que los presentan (3,6%) frente a un 96,4% que no lo hacen.

La **Causa** por la que el paciente se ha hecho **Sintomático**, coloca en primer lugar a la **Micosis** con un 61,97%, seguido de 29,58% de la **Leucoplasia Velloso**, como patologías orales que a su vez en el momento del diagnóstico tienen lesión oral, y como con una frecuencia intermedia está **Otras**, con una frecuencia de 50,70%.

Respecto a la **Progresión de la enfermedad**, podemos analizar en la tabla, que el grupo que presenta mayor presencia de lesiones orales es el que hemos definido como el de *Estables Persistentes*, con 93 pacientes de los 229 de los que pudimos obtener una información valorable inmunológica respecto a su estadio, con una frecuencia de 71,54%, seguido del grupo de *Progresadores Rápidos* con un 25,38%, y tan sólo un 3,08% en el grupo de los *Progresadores Lentos*. Tenemos una frecuencia perdida de 24 casos, de los cuales 12 corresponden a aquellos que presentan lesión oral.

TABLE OF CL_INF BY LES

CL_INF Frequency Col Pet	LES		Total
	NO	SI	
PROG. LENTO	6 6.06	4 3.08	10
PROG. RAPID.	17 17.17	33 25.38	50
ESTABLE PERS.	76 76.77	93 71.54	169
Total	99	130	229

Frequency Missing = 24

Tabla 21. Análisis de la variable Progresión de la enfermedad.

•IV.II.2.1.2. Estadística Analítica (LESION ORAL)

En las tablas que se adjuntan a continuación y para toda la estadística analítica que sigue, se presentan datos acerca de la comparación establecida, el test utilizado junto con su probabilidad asociada y la conclusión de significación obtenida.

Las tablas quedan completas con la información especificada en los apartados descriptivos previos del presente informe (media, desviación estándar,...).

-Variables cuantitativas (pacientes)

Comprobando previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, se detectan desajustes significativos para las cuatro variables que se ofrecen a continuación. Por ello, aunque se adjunta el valor del test *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico).

En las variables **Edad** y **Peso** del paciente, no encontramos diferencias significativas que determinen presencia de lesión oral asociada. Por el contrario, el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico de infección VIH y la realización de nuestro estudio sí parece condicionar la aparición de lesiones orales, así como el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de infección VIH y la realización de la primera analítica, que en la mayoría de los casos de este estudio es previa; definida por las variables **T-LES** y **T-INF** (años) se encuentra *una mayor media de años* cuando hay presencia de lesión oral. T-LES con una probabilidad de 0,004 con Mann-Whitney y con la *t* de Student $p=0,003$ y T-INF con $p=0,002$ en la *t* de Student y 0,003 con Mann-Whitney.

-Variables cualitativas (pacientes)

Respecto a las variables de **Sexo**, encontramos que, aplicando el test de χ^2 hay *un mayor porcentaje de hombres con lesión oral* (115/193= 59,6%) que mujeres con lesión oral (27/60=45,0%), proporción que se mantiene al igual que en la distribución de nuestra muestra por sexo que son mayores los varones. Teniendo 193 varones frente a 60 mujeres. En cuanto al **Estado Civil**, no es aplicable este test sin agrupar celdas, no obstante, no se detecta ninguna tendencia evidente en ninguna de las categorías. En la **Raza**, aplicamos el test de Fisher, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca, los resultados de lesión oral por raza no son estadísticamente significativos (56,2% en raza blanca frente a 50,0% en otra). En el **Nivel Social** aplicando el test de χ^2 tenemos una diferencia no significativa obteniendo una distribución de nivel Bajo=67,7%; Medio=56,2%; Alto=62,5%.

En **Higiene**: *sí encontramos una diferencia significativa*. Destaca la presencia de mayor número de lesiones orales en aquellos pacientes VIH con Mala Higiene=72,3%; Regular=56,4% y Buena= 46,5%. En el **Grupo de riesgo** como tal, no se puede aplicar el test sin agrupar, posteriormente se analiza como dicotómica. En la variable **Sexual**, ocurre exactamente lo mismo. En el desglosamiento de las variables dichas obtenemos que en el GR-heterosexual, así como **GR-ADVP**, **GR-Homosexual**, **GR-Desconocido**, **GR-Transfusional** y **GR-ExADVP** así como **GR-NC** no hay una diferencia significativa para la presencia de lesiones orales. Destacaremos que en el **GR-ADVP** y **GR-Desconocido** sí hay mayor presencia de lesiones orales cuando estos

pacientes tienen respuesta sí a las variables estudiadas. En el Comportamiento sexual, destacaremos que el **GS-heterosexual**, **GS-homosexual** y **GS-Bisexual** la diferencia no es significativa. Sólo 16 pacientes son **GS-Bisexual** sí, y presentan un 68,8% de lesiones orales.

Dentro de sus hábitos tóxicos, si el paciente es consumidor habitual de **Droga**, excepto el Tabaco y el Alcohol, obtenemos una diferencia no significativa de 53,5% de aquellos que no consumen y sí tienen lesiones orales y de 66,7% de aquellos que sí consumen y sí tienen lesiones orales. Es un poco mayor la proporción pero no estadísticamente significativa como para poder mantener una asociación. Este dato obtenido a partir de esta variable se complementa con la variable **ADVP**, en la que ocurre algo similar: no **ADVP** y sí lesión oral con 55,1% y respuesta sí para las dos variables **ADVP** y lesión oral 62,9%.

Respecto a otras formas de adquisición de la enfermedad **VIH** tenemos la variable **Accidental** por la cual obtenemos que los que no han adquirido la enfermedad de este modo tienen un 56,4% de lesiones orales y aquellos que sí ha sido accidental, no tienen lesiones orales. No es significativo.

En el caso de que se haya adquirido por **Transfusiones**, la diferencia no es significativa por ser similar la distribución en aquellos que siendo ésta la causa determinante de su infección **VIH** presentan un 50% de lesiones orales, frente a aquellos que no lo fue y presentan casi igual 56,2%.

En el caso de transmisión **Quirúrgica**, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta no en esta variable. **Vertical** ocurre lo mismo; en nuestro tamaño muestral, la edad mínima es de 20 años y no hubo posibilidad de transmisión vertical. En otros hábitos tóxicos, el **Fumar** y **Beber**, no presentan diferencia significativa, sí hay una muy discreta diferencia siendo a favor del tabaco y de la bebida con presencia de lesiones orales, siendo casi imperceptible.

El hecho de que el paciente sea **Sintomático**, obtenemos *una diferencia significativa*. Con aplicación del test de χ^2 y con una probabilidad asociada de $p < 0,001$, obtenemos 29,3% de presencia de lesiones orales en aquellos que tienen respuesta no, frente a 73,4% en los que tienen respuesta sí. Analizando la **Causa** por la que se hacen **sintomáticos** obtenemos que en **C-Micosis**, *la diferencia es significativa*, con respuesta sí **C-Micosis** frente a lesiones orales del 60,7% y respuesta no del 37,5%. **C-Velosa** y **C-Otra** también presentan *diferencias significativas*, teniendo respectivamente en respuesta sí a estas variables frente a lesiones orales un 97,7% y 67,9% respectivamente.

Desde la variable **Velosa** hasta **Aftas**, puesto que son las variables usadas para definir si existe o no lesión oral, no puede buscarse asociación entre variables iguales.

En la patología sistémica en **Endocardio** aplicamos el test de Fisher: la diferencia es no significativa. Sólo hay 3 casos de endocarditis y están en el grupo de lesiones orales. No endocarditis y sí lesión oral: 55,6% y sí endocarditis y sí lesión oral: 100%.

En **Embolismo** y **Pericardio** no es aplicable ningún test, todos los casos tienen respuesta no para esta variable. En **Neumonía** se aplicó el test de Fisher, siendo la diferencia no significativa, en aquellos casos que no hay neumonía hay un 56,1% de lesiones orales y si hay respuesta sí Neumonía y sí lesiones orales hay un 60%. Sólo hay 5 casos de neumonía. En el caso de **Encefalitis**, aplicamos el test de Fisher, la diferencia es no significativa. Tan sólo hay 2 casos con encefalitis. **Esplenectomía**, la diferencia es no significativa, hay sólo 4 casos de esplenectomía. **Sepsis**, todos los casos tienen respuesta no a esta variable. En las **Infecciones víricas**, entendiendo como tales aquellas con serología positiva para **VEB, CMV, Toxoplasma, VPH, Hepatitis (B y C)**, aplicamos el test de χ^2 obteniendo una diferencia no significativa. La variable de Hepatitis la hemos analizado como dicotómica, obteniendo el mismo resultado.

En **Lúes**, aplicando el mismo test, hay una diferencia no significativa, no Lúes sí lesión oral: 56,1% y sí lúes sí lesión oral 56,3%, prácticamente lo mismo. En los casos de **TBC** (sólo 7 casos), la presencia de lesiones orales con respuesta sí a TBC es mayor 71,4% que cuando no lo es. No es significativo.

Mantoux ocurre lo mismo que anteriormente. **Legionella**, no es aplicable ningún test, todos los casos tienen respuesta no a esta variable. **Micobacterias**, aplicando el test de Fisher, la diferencia es no significativa, sólo hay 1 caso. **Pneumocystis** y **Clostridium** no es aplicable ningún test, todos los casos tienen respuesta no a estas variables.

En **Tratamiento**, no es aplicable el test sin agrupar, posteriormente se analiza como dicotómico analizando que **T-AZT**, presenta una diferencia significativa en la asociación a lesiones orales con una probabilidad de 0,047 al igual que la utilización de **T-OTRO**.

Mientras tanto, **T-ddI** y **T-ddC**, presentan una diferencia no significativa con el χ^2 .

En la variable **Tatuajes**, aplicando el test de Fisher, obtenemos una diferencia significativa, hay 9 pacientes, con tatuajes y el 100% de ellos tienen lesión oral. La probabilidad con la que mantenemos esta asociación es del 0,005.

El hecho de que los pacientes pertenezcan a un **Programa de Desintoxicación**, aplicando el test de Fisher, establecemos que no es significativo, pero la presencia de lesiones orales en aquellos que tienen una respuesta sí es mayor, 80%, hay que destacar que sólo 10 pacientes están incluidos en este programa.

En la **Clasificación según el estado inmunológico**, hay que destacar que no hay una diferencia significativa para esta variable. Obtenemos que en el grupo de **Progresadores lentos** obtenemos un 40% de presencia de lesiones orales, mientras que en el grupo de **Progresadores rápidos** un 66,0% y en los **Estables persistentes** un 55,0%.

IV.II.2.2. CLASIFICACION DE LESIONES ORALES

Se han creado 4 nuevas variables; que reflejan lesiones orales según una clasificación que consiste en:

- LES-A: Micosis, Herpes, Aftas
- LES-B: G Bact., G HPV; GUNA, Period.
- LES-C: Kaposi, Cáncer, Velloso
- LES-D: Adenopatías, Parótida, Mentoniano

Estas variables nuevas atienden a criterios de agrupación teniendo en cuenta las frecuencias en los casos A, C y D y en el caso B, que agrupa a todas las patologías orales localizadas en el periodonto asociadas al VIH. Las lesiones D las agrupamos como poco frecuentes en nuestro estudio. Las lesiones C agrupa las situaciones de cáncer oral, así como leucoplasia vellosa y las lesiones A son las más prevalentes en este estudio VIH.

- Los resultados de dicha clasificación son, si tenemos en cuenta todos los casos:

LES A	Frequency	Percent	LES B	Frequency	Percent
NO	149	58.9	NO	209	82.6
SI	104	41.1	SI	44	17.4

LES C	Frequency	Percent	LES D	Frequency	Percent
NO	192	75.9	NO	249	98.4
SI	61	24.1	SI	4	1.6

Tabla 22.

- Si hacemos todos los cálculos sólo con aquellos que tienen lesión oral, los resultados, aunque no cambian los afirmativos, sí los negativos y con ellos los porcentajes. Así pues, referidos sólo a los pacientes con lesión oral, los resultados son:

LES A	Frequency	Percent	LES B	Frequency	Percent
NO	38	26.8	NO	98	69.0
SI	104	73.2	SI	44	31.0

LES C	Frequency	Percent	LES D	Frequency	Percent
NO	81	57.0	NO	138	97.2
SI	61	43.0	SI	4	2.8

Tabla 23.

●IV.II.2.2.1. Estadística Descriptiva (LESION ORAL GRUPO A)

Destacamos que el número de pacientes con lesión oral del grupo A es de 104.

Las lesiones que definen el grupo son MICOSIS, HERPES, AFTAS.

-Variables cuantitativas (pacientes)

La presencia de lesión oral A en los pacientes de nuestra muestra, presentan unas características en la **Edad** media de 34,24 años, con un máximo de 60 y un mínimo de 23 años.

El **Peso** medio es de 66,92 Kg con un mínimo de 45 y un máximo de 103.

En cuanto al **Tiempo (T-INF)** transcurrido desde que se hizo el diagnóstico de la infección VIH hasta que se realizó la primera analítica, es dentro de esta patología de 5,1 años por término medio, y con un mínimo de 0 y máximo de 14,08. Mientras que en el diagnóstico de lesión (**T-LES**) y que esa lesión sea A, es de 3,4 años y con un mínimo de 0,08 y máximo de 15. En las tablas adjuntas vamos a valorar el error estándar y la desviación estándar en estos valores.

LES-A	N Obs	Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	149	EDAD		132	37.44	10.92	0.951	20	72
		N4	PESO	129	69.26	11.76	1.035	45	105
SI	104	EDAD		98	34.24	6.663	0.673	23	60
		N4	PESO	93	66.92	10.63	1.102	45	103

LES-A	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	149	T-INF	141	3.705	3.3136	0.264	0	10.42
		T-LES	140	4.384	3.147	0.266	0	10.5
SI	104	T-INF	101	5.149	3.438	0.342	0	14.08
		T-LES	101	5.742	3.4	0.338	0.08	15

*Tabla 24. Análisis de la variable Edad y Peso.
Tabla 25. Análisis de la variable T-INF y T-LES.*

-Variables cualitativas (pacientes)

En cuanto al **Sexo**, tenemos que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra que presentan lesión A, son varones, con un 78,85% de frecuencia, frente a 21,15% de mujeres. El **Estado Civil** predominante en el caso de nuestro estudio centrado en este tipo de lesiones es el de Solteros (44,44%) seguido muy de cerca del de Casados con 32,22% y de Otros (22,22%). Tan sólo hay un caso de una **Raza** diferente a la Blanca, la gran mayoría (99,04%) pertenece a ésta.

El **Nivel Social** de estos pacientes es fundamentalmente Medio, con 63,64% del total de la muestra, seguido del nivel Bajo con 28,41%. En cuanto a **Higiene**, es Regular en el 50,57%, seguida de Mala en el 32,18% y Buena en el 17,24%.

La gran mayoría pertenece al **Grupo de Riesgo** de los ADVP, con un 55,77%, seguido del colectivo Homosexual (19,23%). Los Heterosexuales, también suponen una frecuencia importante, con el 14,42%. Para valorar las diferentes combinaciones respecto a los distintos grupos de riesgo, se aconseja ver la tabla.

C6 (GRUPO RIESGO)	LES A		Total
	NO	SI	
Frecuency Col Pct			
HETEROSEX.	28 18,79	15 14,42	43
ADVP	74 49,66	58 55,77	132
HOMOSEX.	14 22,82	20 19,23	54
DESCONOCIDO	5 3,36	4 3,85	9
POSTRANSFUS.	1 0,67	1 0,96	5
EX-ADVP	3 2,01	2 1,92	2
10	0 0,00	2 1,92	3
12	2 1,31	1 0,96	3
20	2 1,33	1 0,96	3
Total	149	104	253

Tabla 26. Análisis de la variable Grupo de Riesgo.

Dentro del **Comportamiento Sexual**, tenemos que los Heterosexuales son la mayoría con presencia de lesiones A, con 79 casos; los Homosexuales presentan 15 casos y los Bisexuales 6 casos.

Dentro de los hábitos tóxicos del paciente VIH, el usar **Droga** se asocia un 24,04% con la presencia de lesiones orales A, mientras que el no hacerlo el 75,96%. Si además es **ADVP**, tan sólo el 16,35% se asocia a lesión A.

Si la transmisión VIH ha sido **Accidental**, tenemos que el único caso que tenemos en nuestra muestra no tiene lesión A.

Con los dos casos **Transfusionales**, uno de ellos sí tiene lesión A, pero el otro no. No hubo ningún caso de transmisión vía **Quirúrgica** ni **Vertical**.

Cuando el paciente es **Fumador**, se asocia con lesión A, un 41,35% frente a un 58,65% cuando no lo es. En el caso de ser **Bebedor**, tenemos que un 26,92% de la muestra que toma alcohol tiene lesión A, frente a un 73,08% que no lo hace y presenta lesión A.

Analizando las lesiones orales como **Leucoplasia Velloso**, tenemos que un 38,46% de los pacientes que estudiamos en nuestra muestra tienen a su vez lesión A, que incluye el grupo de Micosis, Aftas y Herpes, como recordamos.

Con la **Micosis**, obtenemos que un 84,62% de los pacientes de la muestra presentan lesión A y es debido a esta causa.

Con patología **Parotídea**, tenemos tan sólo 3 casos, uno de ellos está asociado a lesión A. En **Adenopatías**, 1 de los dos casos existentes, tiene lesión A, el 0,96%.

En presencia de **Herpes**, el 16,35% tiene lesión A, que incluye esta patología.

Hablando de patología periodontal, tenemos que la **GHPV**, sólo la presenta un paciente con lesión A, siendo el 0,96% del total de la muestra. En la **GBacteriana**, es más frecuente, con 10 casos, con un 9,62%, mientras que la **GUNA** sólo tiene 3 casos, con un 2,88%. La **Periodontitis** es el 15,38%, lo más frecuente de lo estudiado en este aspecto gingivo-periodontal.

No hay ningún caso de patología del **Nervio mentoniano**.

En cuanto al **Kaposi**, tenemos que 7 casos que lo presentan se incluyen dentro del grupo de personas que tienen lesión A, siendo la frecuencia de 6,73% del total de la muestra.

No hubo ningún caso de **Cáncer Oral**.

La presencia de **Aftas** con sus tres variedades, asociadas a VIH (7 casos), a ddC (3 casos) y Vanales (1 caso), coincide con la aparición de lesiones orales del tipo A. Supone el 10,57% del total de la muestra.

De los 154 pacientes que son **Sintomáticos**, presentan lesiones orales 91 del totalidad de la muestra, un 87,50%.

En la patología sistémica, tenemos 2 casos de **Endocarditis** que presentan lesiones orales del grupo A, mientras que el otro caso de Endocarditis no. No hubo ningún caso de **Pericarditis** ni de **Embolismo**. De los 5 casos de **Neumonía** diagnosticada en nuestro estudio encontramos 3 casos que presentan lesión oral tipo A, con un 2,88%.

En patología neurológica, observamos que tan sólo hay dos casos de **Encefalitis** que presentan a su vez lesión oral A. 1,92% del total de la muestra estudiada.

De los 4 pacientes que tuvieron que realizarse **Esplenectomía** por la Trombopenia asociada, encontramos que 1 de ellos presenta lesión oral A. No hubo ningún caso de **Sepsis**, asociada al VIH.

Describiendo los resultados para la serología infecciosa vírica, obtenemos que es el que mayor frecuencia presenta para la presencia de lesiones orales del tipo A es el **CMV** con 28,85% de frecuencia, con 30 casos de 77 que dieron altos los títulos de anticuerpos frente al virus; el **Toxoplasma** presenta una frecuencia asociada a la presencia de lesiones orales A, con 20,19% de frecuencia, 21 casos de 47 con serología positiva, el **VEB** presenta una frecuencia de 23,08% del total de la muestra con lesión oral, que supone 24 casos de 59 con serología positiva.

En el caso de la **Hepatitis**, en la tabla adjunta podemos valorar que el caso que más frecuencia presenta asociada a las lesiones del grupo A, es la combinación de la Hepatitis B y C conjuntamente, seguida de la Hepatitis B y por último de la C aislada. Tenemos, respectivamente un número de casos asociado de 44, 19 y 10.

TABLE OF C40 BY LES

C40 (HEPAT)	LES A		Total
	NO	SI	
NO	57 38.26	31 29.81	88
B	21 14.09	19 18.27	40
C	12 8.05	10 9.62	22
23	59 39.60	44 42.31	103
Total	149	104	253

Tabla 27. Análisis de la variable Hepatitis.

De los 12 casos con serología positiva para el **VPH**, tenemos 4 casos con presencia de lesiones orales del grupo A, con un 3,85%. La patología **Lúes** cuando está presente, se asocia con una frecuencia de 12,50% a las lesiones orales A.

Dentro de la patología **Tuberculosa**, de los 7 casos que tuvimos en nuestro estudio, 4 de ellos (3,85%) presentaron patología lesional oral A. Lo mismo ocurre con el **Mantoux**, que de 45 casos que tuvieron positividad en la prueba, 21 tuvieron reacción positiva y a su vez presentaron lesiones orales A.

No hubo ningún caso de **Clostridium**, ni de **Pneumocystis** ni de **Legionella**. En el caso de la **Micobacteriosis** diagnosticada sí se asocia a lesión del grupo A, con 0,96% de frecuencia.

Cuando valoramos el **Tratamiento** que reciben nuestros pacientes en el momento del diagnóstico encontramos que en presencia de lesión oral A, la mayor frecuencia la llevan por delante el grupo que no toma ningún medicamento, con 24 casos, seguido de los que toman tratamiento combinado de AZT + ddC (15%), continuado de AZT sólo (13%). Comparamos estos datos en la tabla adjunta.

TABLE OF C49 BY LES_A

C49 (F10)	LES_A		Total
	NO	SI	
Frecuency Col Pet			
AZT	21	13	34
	14,09	12,50	
ddl	7	4	11
	4,70	3,85	
ddC	5	2	7
	3,36	1,92	
OTROS	5	6	11
	3,36	5,77	
NINGUNO	63	24	87
	42,28	23,08	
12	10	8	18
	6,71	7,69	
13	16	15	31
	10,74	14,42	
14	4	8	12
	2,68	7,69	
24	1	5	6
	0,67	4,81	
34	4	2	6
	2,68	1,92	
124	6	6	12
	4,03	5,77	
134	7	11	18
	4,70	10,58	
Total	149	104	253

Tabla 28. Analisis de la variable Tratamiento.

El hecho de que el paciente se haya hecho **Sintomático** en la evolución de su enfermedad, ha sido debido por la aparición de una determinada patología, valoramos la frecuencia con la que el paciente a su vez presenta lesiones orales del grupo A, con la **causa** de ser sintomático debido a **Micosis** (oral o sistémica) **más Otras causas** obteniendo un 31,52%, seguido de **Micosis** con un 22,83% de frecuencia, ningún caso para la **Leucoplasia Velloso** y un 20,65% para la combinación de **Micosis, Velloso y Otras** con un 20,65%.

La presencia de **Tatuajes**, con 9 casos en respuesta afirmativa, tenemos 7 con lesión oral A, con un porcentaje dentro de la muestra del 6,73%. El número de pacientes que están incluidos dentro de un **Programa de Desintoxicación** y que a su vez presentan patología oral A, es de 5, con una frecuencia del 4,81%.

•Si aplicamos los mismos porcentajes a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados:

Valorando el **Grupo de Riesgo**, el que con más frecuencia se asocia a la presencia de lesiones orales del grupo A, es el de los **ADVP**, con 58,65%, con un 21,15% del colectivo **Homosexual**, seguido del 17,31% del grupo **Heterosexual**, y un 4,81%, tan sólo de grupo de riesgo **Desconocido**. Los **Transfundidos** que presentaron lesiones A (2 de 5 casos), fueron 1,92% sólomente. No hubo ningún caso asociado a **EXADVP**.

Pasando al **Comportamiento Sexual**, podemos afirmar que el que tiene mayor frecuencia en nuestro estudio es **Heterosexual** con una frecuencia sobre la población de la muestra estudiada de 75,96%, seguido del comportamiento **Homosexual** con 15,38% y **Bisexual**, 6,73%.

La **Hepatitis B** analizada como variable independiente de otros factores, presenta un 60,58% de casos asociados a lesión del grupo A, y la C presenta un 51,92%.

En los **Tratamientos**, valorados independientemente tenemos que el que se sitúa el primero en la lista en los casos asociados a lesiones del grupo A, es el **AZT**, con una frecuencia de 58,65%, seguido de **OTRO** con 36,54% y de **ddC** con 28,85%.

Cuando vemos las **Causas de ser Sintomático** podemos decir que la **Micosis** lleva un 77,88% de frecuencia, la **Leucoplasia Velloso** un 29,81% dentro de lesiones orales como causa sintomática y asociada a lesiones del grupo A, y también destacar que el grupo de **Otras causas** presenta una frecuencia intermedia entre las dos dichas de 56,73%.

Atendiendo a la **Clasificación según el estado inmunológico** del paciente hay que destacar que contando con una muestra de 229 pacientes, con una frecuencia perdida de 24 personas, por contar con datos insuficientes inmunológicos para establecer su grado de inmunodeficiencia, de los cuales 7 pertenecen al grupo que estamos estudiando con lesión del grupo A; podemos concluir que, en el grupo de lesiones orales A, aparece 1 caso dentro del grupo de *Progresadores Lentos*, 27 casos dentro de los *Progresadores Rápidos* y 69 casos dentro de los *Estables persistentes*. Hacemos notar la amplia diferencia entre los tres grupos.



Fotografía 1. Candidiasis generalizada que se hace patente en encía adherida y no adherida.

•IV.II.2.2.2. Estadística Analítica (LESION ORAL GRUPO A)

Las tablas quedan completas con la información especificada en los apartados descriptivos previos del presente informe, (media, desviación estándar ..); esto es, para este apartado referente a comparaciones entre lesión oral del grupo A (SI/NO) la descriptiva de cada grupo ya lo hemos analizado.

-Variables cuantitativas (pacientes)

Comprobado previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, se detectan desajustes significativos para las cuatro variables que se ofrecen a continuación.

Por ello, aunque se adjunta el valor del test de *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico).

Respecto a las variables **Edad** y **Peso** del paciente, no encontramos diferencias significativas que determinen presencia de lesión oral asociada.

Por el contrario, el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico de infección VIH y la realización de nuestro estudio sí parece condicionar la presencia de lesiones orales, así como el tiempo transcurrido desde la fecha de infección VIH y la realización de la primera analítica, que en la mayoría de los casos es anterior a la realización de la exploración. Vienen definidas por las variables: **T-LES** (años) con una probabilidad de 0,003 con el test de *t* de Student y 0,004 con el de Mann-Whitney, y **T-INF** (años) con una probabilidad de 0,002 con el test de *t* de Student y 0,003 con el de Mann-Whitney. Encontrando *una mayor media de años* en presencia de lesiones orales.

-Variables cualitativas (pacientes)

Respecto a las variables de **Sexo**, aplicando el test de χ^2 encontramos que no hay una diferencia significativa.

En cuanto al **Estado civil**, no es aplicable el test de χ^2 sin agrupar celdas; no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

En la **Raza**, aplicamos el test de Fisher, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca, los resultados de lesión oral por raza no son estadísticamente significativos (41,0% en raza blanca frente a 50,0% en otra).

En el **Nivel social**, aplicando el test de χ^2 tenemos una diferencia no significativa obteniendo una distribución así: nivel Bajo: 49,0%, Medio: 38,4%, Alto: 43,8%.

En **Higiene** no encontramos una diferencia significativa. Destaca la presencia de prácticamente igual el número de lesiones orales en aquellos pacientes VIH con Mala higiene: 43,1%, que con Regular: 43,6% y Buena : 34,9%.

Higiene	χ^2	0,601	Diferencia no significativa Mala: 43,1%; Regular: 43,6%; Buena: 34,9%
---------	----------	-------	--

Tabla 29. Análisis de la variable Higiene.

En la clasificación de **Grupo de Riesgo** como tal, no se puede aplicar el test sin agrupar, posteriormente se analiza como dicotómica. En la variable **Comportamiento Sexual**, ocurre lo mismo. Aplicamos χ^2 y obtenemos en las dos agrupaciones de variables no significación frente a la presencia de lesión oral, como observamos en las tablas. Siendo ligeramente mayor la frecuencia para el **Gr-ADVP** y para el **Gr-Desconocido**. En el caso del Comportamiento Sexual, tenemos que el que se asocia con mayor frecuencia a lesión oral A es el de **Gs-Heterosexual** y también **Gs-Bisexual**. Pero esto no es significativo.

Variable	Test utilizado	Probabilidad asociada	Interpretación (Porcentajes sobre lesión oral A=SI)
Gr_ADVP	χ^2	0,230	Diferencia no significativa No: 37,1%; Sí: 44,5%.
Gr_Homos	χ^2	0,424	Diferencia no significativa No: 42,5%; Sí: 36,7%.
Gr_desc	Fisher	0,764	Diferencia no significativa No: 40,9%; Sí:45,5%.
Gr_Tran	Fisher	1,0	Diferencia no significativa No: 41,1%; Sí: 40,0%. Solo 5 pacientes con Gr_tran = Sí
Gr_heter	χ^2	0,573	Diferencia no significativa No: 42,0%; Sí: 37,5%.

Tabla 30. Análisis de la variable Grupo de riesgo.

En cuanto a si el paciente era consumidor habitual de **Droga**, exceptuando Tabaco y Alcohol, obteníamos una diferencia no significativa de 39,1% de aquellos que no consumen y sí tienen lesiones orales y de 49,0% de aquellos que sí consumen y sí tienen lesiones orales, es un poco mayor la proporción pero no estadísticamente significativa como para poder establecer una asociación importante.

Este dato obtenido a partir de esta variable se complementa con la variable **ADVP** en la que ocurre algo similar: no ADVP y sí lesión oral: 39,9 % y sí: 48,6%.

Respecto a otras formas de adquisición de enfermedad VIH tenemos la variable **Accidental** por la cual obtenemos que los que no han adquirido la enfermedad de este modo tienen un 41,3% de lesiones orales y aquellos que sí no tienen lesiones orales. Concluimos que no es significativo.

En la variable **Transfusiones**, la diferencia no es significativa por ser similar la distribución en aquellas situaciones en las que siendo la causa determinante de su infección VIH presentan un 50% de lesiones orales, frente a aquellos que no lo fue y presentan casi igual 41,0%.

En el caso de transmisión por intervención **Quirúrgica**, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta no en esta variable.

Vertical, ocurre lo mismo. En nuestra muestra la edad mínima es 20 años, y no hubo posibilidad de que fuera por este medio la adquisición de la infección VIH.

En el análisis de otros hábitos tóxicos como **Tabaco y Alcohol**, no hay diferencia significativa, sí hay una muy discreta diferencia siendo a favor del tabaco y en Alcohol tenemos que con presencia de lesiones orales y consumo del mismo hay una menor frecuencia casi sin importancia.

En la variable **Leucoplasia Velloso** tenemos que *sí hay una diferencia significativa* asociada a lesiones orales A, con una probabilidad de $p < 0,001$ y con una distribución de frecuencias de respuesta No a la variable de 32,2% y de respuesta Sí de 74,1%.

En **Parótida**, tenemos que no hay significación en la diferencia, tan sólo hay 3 casos de esta patología. Con una frecuencia en respuesta Sí de 33,3%.

En **Adenopatías**, la diferencia es no significativa, con un 41,0% en respuesta negativa, junto con un 50,0% en respuesta afirmativa.

En patología gingivo-periodontal tenemos que la frecuencia es ligeramente mayor en respuesta afirmativa para las variables de **GBacteriana, GUNA, Periodontitis, GHPV**. No siendo significativas las diferencias.

En **Kaposi**, se mantiene el que no haya diferencia significativa, hay una mayor frecuencia asociada a lesiones orales A con respuesta afirmativa para esta patología, siendo de 63,6% frente a respuesta negativa de 40,1%.

En **Cáncer**, no es aplicable ningún test. No hay casos afirmativos.

Sintomático: obtenemos una *diferencia significativa*. Con aplicación del test de χ^2 y con una probabilidad asociada de $p < 0,001$. Tenemos así una distribución de 13,1% en los que no son sintomáticos y hay presencia de lesiones orales y un 59,1% en los que sí son sintomáticos y sí tienen lesión oral.

En la **Causa sintomático**: en el análisis de la variable dicotómica con el test de χ^2 aplicado a todas ellas obtenemos que **C-Micosis** obtiene una *diferencia significativa* con respuesta no del 16,0% y sí del 74,3%, frente a lesiones orales sí, y ocurre lo mismo con **C-Velloso**, con respuesta no del 34,8% y sí del 72,1% y **C-Otra** con respuesta no del 30,6% y sí del 55,7%.

Con las variables **Micosis, Herpes y Aftas**, hay que considerar que puesto que son las variables usadas para definir si existe o no lesión oral A, no puede buscarse asociación entre variables iguales.

Patología sistémica: **Endocardio**: aplicamos el test de Fisher. La diferencia no es significativa. Sólo hay 3 casos de endocarditis y están en el grupo de lesión oral. No endocarditis y sí lesión oral: 40,8% y sí endocarditis y sí lesión oral: 66,7%.

Embolismo: No es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta negativa en esta variable. Ocurre lo mismo con **Pericardio**.

Neumonía, se utilizó el test de Fisher. Siendo la diferencia no significativa. En aquellos casos en los que no hay neumonía hay un 40,7% de lesiones orales y si tienen neumonía y sí lesiones orales hay un 60%. Sólo hay 5 casos con neumonía. En la **Encefalitis**, aplicamos el test de Fisher. La diferencia no es significativa. Tan sólo hay 2 casos con encefalitis. Con **Esplenectomía**: la diferencia no es significativa. Sólo tenemos 4 casos con esta intervención. **Sepsis**: no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta no a esta variable.

En el caso de infecciones víricas: **VEB, Toxoplasma, CMV, Hepatitis (B y C)** que se analizará como dicotómica y no habrá diferencia significativa y **VPH** en los que hay 12 casos con esta infección por VPH. Llama la atención el que es prácticamente nula la diferencia que existe entre la presencia de serología positiva a estos virus frente a la presencia de lesiones orales A.

Lúes: aplicando el test de χ^2 la diferencia es no significativa. Cuando no hay lúes y sí lesión oral: 41,2% y cuando sí hay lúes y lesión oral: 40,6%. En el caso de **TBC**, aplicaremos el test de Fisher, la diferencia es no significativa, no TBC:40,7% y sí TBC 57,1% frente a presencia de lesión oral. Sólo hay 7 casos con TBC.

Mantoux: aplicando el test de χ^2 la diferencia no es significativa. No Mantoux (+): 39,9%. Hay una discreta elevación en los casos de sí Mantoux (+) con 46,7%. Sólo hay un caso de **Micobacteriosis**.

En infecciones del tipo de **Pneumocystis y Clostridium**, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta no en estas variables.

Tratamiento: no es aplicable ningún test sin agrupar. Se analizará como variable dicotómica. **T-AZT**: *diferencia significativa*, con el test de χ^2 con $p=0,014$. **T-ddI** y **T-ddC**, obtenemos una diferencia no significativa con el mismo test. Mientras que **T-OTRO**, tenemos *una diferencia significativa* con χ^2 , con valores de No T-OTRO del 35,1% y sí T-OTRO: 58,5% frente a presencia de lesiones orales A.

En cuanto a los **Tatuajes**, con la aplicación del test de Fisher con una probabilidad del 0,035 hay *una diferencia significativa*. No tatuajes: 39,8% y sí tatuajes 77,8% frente a lesión oral A sí. Los 9 pacientes con tatuajes presentan lesión oral.

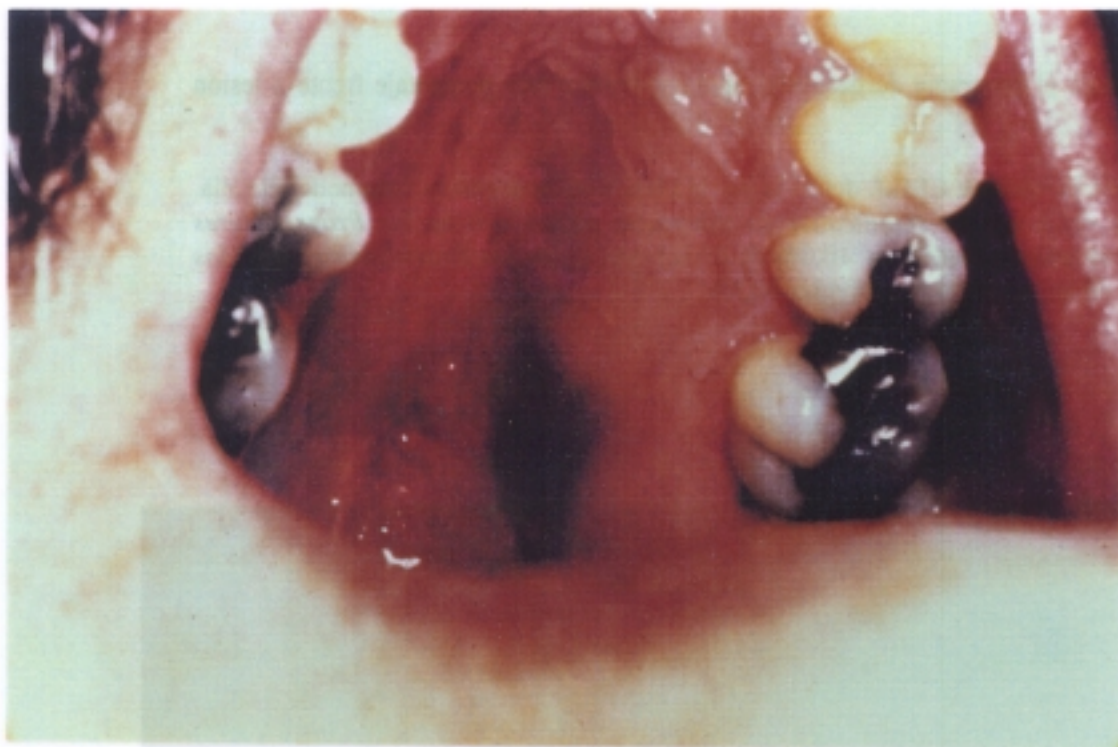
En la inclusión de pacientes en el **Programa de Desintoxicación**, aplicando el test de Fisher, la diferencia es no significativa, no inclusión de 40,7% y sí 50,0%, hay 10

pacientes en el programa de desintoxicación y destaca este porcentaje frente a lesión oral sí.

En la variable **Cl.Inf.** definida por la clasificación según su inmunodeficiencia, podemos decir que *es significativa la diferencia* puesto que en los *Progresadores Lentos* hay una frecuencia de 10,0% de lesión oral sí, en los *Progresadores Rápidos* 54,0% y en los *Estables Persistentes* 40,8%.



Fotografía 2. Leucoplasia Vellosa característica en borde de lengua que, se acompaña de Candidiasis de suelo de boca. Se observa perfectamente la diferencia de brillo de ambas lesiones.



Fotografía 3. Lesión negro-violácea en el límite de paladar duro y blando característico de un Sarcoma de Kaposi inicial.



Fotografía 4. Sarcoma de Kaposi. Formación exofítica negra que ocupa todo el paladar y se acompaña de formas evolutivas en la piel.



Fotografía 5. Sarcoma de Kaposi. Lesión exofítica "menos oscura" que en el paladar y piel como corresponde a la localización lingual poco frecuente.

•IV.II.2.2.3. Estadística Descriptiva (LESION ORAL GRUPO B)

Destacaremos que la presencia de lesión oral del grupo B está en 44 pacientes.

Las lesiones que definen el grupo son GBacter, GHPV, GUNA, Periodontitis.

-Variables cuantitativas (pacientes)

La **Edad media** de los pacientes de nuestra muestra en la que diagnosticamos la lesión del grupo B es de 38,73 años, con una edad mínima de 26 y máxima de 71 años. En cuanto al **Peso**, podemos afirmar que el valor medio en nuestro estudio es de 65,39 kg con un valor mínimo de 45 y máximo de 97.

El tiempo medio que transcurre desde que se hace el diagnóstico de infección VIH hasta la fecha de la primera analítica (T-INF) es de 4,96 años mientras que en el tiempo que transcurre hasta la fecha de nuestro diagnóstico T-LES (años), es de 5,5 años. Completan los datos dichos los valores de error y desviación estándar de las tablas adjuntas.

LES B	N Obs	Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	209	EDAD		190	35.52	8.738	0.634	20	72
		N4	PESO	180	68.95	11.55	0.861	45	105
SI	44	EDAD		40	38.73	12.13	1.918	26	71
		N4	PESO	42	65.39	9.964	1.538	45	97

LES B	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	209	T-INF	200	4.17	3.311	0.234	0	14.08
		T-LES	199	4.83	3.309	0.235	0	15
SI	44	T-INF	42	4.963	3.417	0.527	0.08	11.25
		T-LES	42	5.537	3.332	0.514	0.17	12.17

Tabla 31. Análisis de la variable Edad y Peso.

Tabla 32. Análisis de la variable T-INF y T-LES.

-Variables cualitativas (pacientes)

En el grupo de lesiones del grupo B, predomina el **Sexo** masculino, con 35 casos (79,55%) frente a 9 casos, tan sólo de mujeres (20,45%).

El **Estado Civil** que presentan estos pacientes es en su mayoría el de casados, con 19 casos, seguido muy de cerca por el grupo de solteros con 14 casos; y por último otros con 10 casos.

La **Raza**, es blanca en su totalidad, con 44 casos.

El **Nivel Social**, es de clase Media, en la mayoría con 26 casos para ello y seguido de 16 casos Bajo y con tan sólo 2 casos de clase Alta.

La **Higiene** que presentan estos pacientes es Mala en 25 casos, con el más alto porcentaje (58,14%), seguida de Regular con 30,23% con 13 casos y Buena con 5 casos: 11,63%.

Casi todos ellos pertenecen al **Grupo de riesgo** de ADVP, con 25 casos, seguidos del grupo Homosexual y Heterosexual, que tienen a la vez el mismo número de casos cada uno, 6 casos.

El **Comportamiento Sexual** es fundamentalmente Heterosexual, con 81,82 % con 36 casos, seguido de Homosexual con 4 casos y Bisexual con 3 casos.

El hecho de utilizar **Droga** habitualmente, lo asocia en un 27,27% a las lesiones del grupo B, mientras que no usarla lo hace con 72,73%. Si el tipo de drogadicción es **ADVP** va a asociarse con lesión B, en un 13,68%, con tan sólo 6 casos de los 12 a los que hacíamos referencia antes.

El grupo de riesgo **Accidental**, no presenta ningún caso de lesión oral B.

De los dos casos de riesgo **Posttransfusional** tenemos que uno de ellos está asociado a lesión B. No hay ningún caso de transmisión **Quirúrgica** ni de transmisión **Vertical**.



Fotografía 6. Gingivitis telangiectásica y periodontitis habitual en la boca de un drogadicto vía parenteral



Fotografía 7. Gingivitis lineal junto con periodontitis y otras alteraciones múltiples en un drogadicto

En cuanto a hábitos tóxicos como el ser **Fumador**, condiciona la presencia de lesiones orales del grupo B en un 56,82%, con 25 casos. Mientras que el ser **Bebedor**, lo determina en un 45,45%, con 20 casos. Recordamos que el número de casos totales de nuestra muestra con presencia de lesiones orales del grupo B es de 44.

Valorando las lesiones orales como la **Leucoplasia Velloso**, tenemos que 10 casos de nuestros pacientes presentan respuesta afirmativa para esta lesión y a la vez tienen alguna perteneciente al grupo B. Ocurre que con la **Micosis** tenemos 18 casos que comparten ambos tipos de lesiones.

La patología **Parotídea** presenta tan sólo un caso con lesiones del grupo B. Mientras que las **Adenopatías**, presentan también un sólo caso.

En el grupo de los **Herpes**, hay un sólo caso que se defina con presencia de lesiones orales del grupo B, que dentro de los 17 casos que presentan herpes, es muy poco frecuente.

Entrando a describir la patología periodontal, podemos valorar que la **GHPV** con respuesta afirmativa para lesión del grupo B, presenta 2 casos, siendo los dos únicos casos con GHPV. En la **G.Bacteriana** tenemos que los 19 casos que hemos descrito de esta patología se encuentran asociados al grupo de lesiones B. Ocurre lo mismo con la **GUNA**, que con sus 5 casos, todos ellos están incluidos dentro de este grupo de lesiones. En cuanto a la **Periodontitis**, sigue el mismo patrón que el resto de la patología gingival, los 35 casos diagnosticados se asocian a la lesión B.

En cuanto a la patología del **Nervio mentoniano** y presencia de **Cáncer oral**, la totalidad de las respuestas fueron nulas. En **Sarcoma de Kaposi**, hay sólo un caso que se asocia a enfermedad del grupo B. Supone un 2,27%.

En la patología de **Aftas**, la hemos desglosado como **Vanal**, **VIH** y asociada a tratamiento con **ddC**, hay que destacar que sólo hemos encontrado asociación entre esta patología y lesión del grupo B, con Aftas asociado a VIH, con 2 casos.

De la totalidad de nuestra muestra, obtenemos que un 75% (33 pacientes) tienen sintomatología VIH. 33 pacientes son **Sintomáticos** y presentan lesión oral grupo B.

Al entrar en la patología sistémica, valoramos que tan sólo hay un caso de **Endocarditis** y 2 de **Neumonía** asociados a la lesión del grupo B.

De **Embolismo y Pericardio**, todas las respuestas fueron nulas.

De los 4 casos de **Esplenectomía**, ninguno de ellos tuvieron respuesta afirmativa para lesión oral B. En la **Encefalitis**, tenemos que un caso presentó lesión del grupo B.

No hubo ningún caso de **Sepsis**.

En la presencia de serología positiva vírica en estos pacientes destacaremos que en el grupo de **VEB**, hay un 20,95% de la muestra que presenta lesiones orales B. Tan sólo 15,91% en el caso de **Toxoplasma** y un 20,95% en el caso de **CMV**.

En la **Hepatitis**, es más frecuentemente asociada la presencia conjunta de la B y C con 22 casos, seguida de la B a larga distancia con tan sólo 3 casos.

En el **VPH** tenemos 4 casos de lesiones orales B, de los 8 con serología positiva. En cuanto a **Lúes** 6 casos de 26 presentan lesión oral B.

La patología tuberculosa (**TBC**) condiciona en un 4,55% la presencia de lesiones orales del grupo B. Y el hecho de ser **Mantoux** positivo sólo un 15,91% de frecuencia en nuestra muestra.

No hubo respuestas positivas para *Clostridium*, *Pneumocystis* y *Legionella*. En el caso de las **Micobacterias**, el caso que lo padece está dentro de la lesión grupo B.

En el estudio del **Tratamiento** que realizan estos pacientes, podemos decir que el grupo más numeroso en frecuencia asociado a las lesiones del grupo B, es el de aquellos que no recibe **Ninguno**, con 17 casos, seguido de aquellos que con terapia combinada de **AZT + ddC** tienen un valor absoluto de 9 casos, luego ya son casos aislados, no valorables.

La **Causa** por la que se han hecho **sintomáticos** determina como la más frecuente el **Otras**, con 9 casos de 44 que son los totales, seguido de 7 casos con **Micosis y Otras**, y de 6 casos con **Micosis y Velloso**.

De los pacientes que presentaron **Tatuajes**, 3 de 6 están incluidos dentro de los que presentan lesiones orales B.

Tan sólo 1 paciente que está dentro del **Programa de Desintoxicación** presenta lesión oral B.

•Si aplicamos los mismos porcentajes a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados:

En los pacientes con **Grupo de riesgo** definido, analizados como variable dicotómica, obtenemos que el que se sitúa encabezando la lista es el de **ADVP** con 27 casos, mientras que se desmarca el grupo de **Heterosexuales** con 9 casos frente al de **Homosexuales** con 7 casos, que antes no estaban diferenciados, y con 3 casos en grupo de riesgo **Desconocido**.

En el **Comportamiento Sexual** analizado como variable dicotómica destacaremos que la gran mayoría de nuestros pacientes que presentaban lesión B son **Heterosexuales** con 36 casos de 44.

En el grupo de pacientes que presentan **Hepatitis B** tenemos prácticamente la misma proporción que la de los que presentan **Hepatitis C** con un 56,82% y un 52,27% respectivamente.

En el caso del **Tratamiento**, tenemos que **T-AZT** presenta una frecuencia de 52,27% y **T-ddI** una frecuencia de 11,36%, frente a **T-ddC** con 36,36%, y **T-OTRO** con un 25%. Analizando las **Causas** de hacerse **Sintomático**, tenemos que un 54,55% de las personas se hicieron sintomáticos por **Micosis**, un 22,73% por **Leucoplasia Velloso** y por **Otras causas** un 45,45%.

Dentro de la **Clasificación Inmunológica** de la enfermedad destacamos la distribución de frecuencias por grupos de evolución; así obtenemos que en el grupo de los *Progresadores Lentos* tenemos un 5,00% de lesiones orales B, en el de *Progresadores Rápidos* un 20,00% y en el de los *Estables Persistentes* un 75%. Hay que destacar que aquí tenemos una frecuencia perdida de 24 casos, 4 de los cuales pertenecen al grupo de lesión oral grupo B.

TABLE OF CL_INF BY LES_B

CL_INF Frequency Col. Pat	LES_B		Total
	NO	SI	
PROG. LENTO	8 4.23	2 5.00	10
PROG. RAPID	42 22.22	8 20.00	50
ESTABLE PERS	139 73.54	30 75.00	169
Total	189	40	229

Frequency Missing = 24

Tabla 33. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica.

•IV.II.2.2.4. Estadística Analítica (LESION ORAL GRUPO B)

Las tablas quedan completas con la información especificada en los apartados descriptivos previos del estudio (media, desviación estándar ...), en este apartado vamos a realizar comparaciones entre lesión oral B (SI/NO), la descriptiva ya se habló en el apartado anterior.

-Variables cuantitativas (pacientes)

Comparando previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, se detectan desajustes significativos para las 4 variables que se ofrecen a continuación. Por ello, aunque se adjunta el valor del test *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico).

Para las variables **Edad**, **Peso**, **T-INF** (años) y **T-LES** (años) obtenemos una ausencia de diferencia significativa.

-Variables cualitativas (pacientes)

En cuanto al **Sexo**, aplicando el test de χ^2 no hay diferencia significativa. En el **Estado Civil**, no es aplicable este test sin agrupar celdas, no obstante no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

En la **Raza**, aplicamos el test de Fisher, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca; los resultados de lesión oral tipo B por raza no son estadísticamente significativos (17,5% en raza blanca frente a 0% en otra)

El **Nivel Social**, aplicando χ^2 obtenemos una diferencia no significativa con una probabilidad de 0,084, y clasificando así a los pacientes de la muestra frente a lesión oral B sí : Bajo: 31,4%, Medio: 17,8% y Alto: 12,5%.

En **Higiene**, sí obtenemos una diferencia significativa con una probabilidad de 0,001. Mala: 38,5%, Regular: 12,9% y Buena: 11,6%.

En el **Grupo de riesgo**, no es aplicable el test sin agrupar, posteriormente se analiza como variable dicotómica. Así obtenemos que en el **GR-Heterosexual**, **GR-ADVP**, **GR-Homosexual**, **GR-Desconocido**, **GR-Transfusión** y **GR-ExADVP** no hay diferencias significativas en respuestas afirmativas y presencia de lesiones orales del grupo B. Es ligeramente más frecuente la presencia en respuesta afirmativa cuando el grupo de riesgo es Heterosexual, ADVP, y Desconocido, junto con la post-Transfusional. Pero en el grupo de homosexuales ocurre a la inversa. Ocurre lo mismo con el **Comportamiento sexual**. Tenemos una diferencia no significativa para el **GSNC**, el **GS-Heterosexual** y **GS-Homosexual** y **GS-Bisexual** siendo ligeramente mayor la frecuencia en el caso de respuesta afirmativa para el GS Heterosexual y Bisexual, y un poco menor para el caso del comportamiento sexual de Homosexuales.

El uso habitual de **Droga**, mantiene una diferencia no significativa, con probabilidad de 0,196, teniendo más frecuencia de lesiones del grupo B con respuesta positiva a la variable. En **ADVP** no hay diferencia significativa y los valores en cuanto a respuesta sí y no son prácticamente iguales frente a lesión B.

Accidental con el test de Fisher, probabilidad 1,0. Diferencia no significativa. Respuesta no: 17,4% y respuesta sí: 0,0%, sólo hay un caso accidental. **Transfusional** con el test de Fisher, con probabilidad 0,318, y no hay significación en la diferencia. Sólo hay 2 casos de transfusiones y adquirir VIH.

Quirúrgica y Vertical, no es aplicable ningún test, porque no hay respuestas positivas en estas variables.

Fumador y Bebedor, aplicando el test de χ^2 obtenemos una diferencia significativa, con una frecuencia aumentada en presencia de lesiones orales del grupo B cuando responden afirmativamente a estas variables.

GBact, GHPV, GUNA, Periodontitis, puesto que son las variables usadas para definir si existe o no lesión oral, no puede hacerse asociación entre variables iguales.

Velosa, Micosis y Parótida, la diferencia no es significativa para cada una de estas variables. La presencia de patología oral del grupo B es ligeramente superior cuando se responde afirmativamente a estas variables. Ver tabla adjunta.

Variable	Test utilizado	Probabilidad asociada	Interpretación (Porcentajes sobre lesión oral: B = Sí)
Parótida	Fisher	0,438	Diferencia no significativa No: 17,2%; Sí: 33,3%. Sólo 3 casos de parótida
Adenopatías	Fisher	0,318	Diferencia no significativa No: 17,1%; Sí: 50,0%. Sólo 2 casos de adenop.
Herpes	Fisher	0,321	Diferencia no significativa No: 18,2%; Sí: 5,9%. Sólo 17 casos de Herpes
Nervioment			No es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta NO en esta variable.
Kaposi	Fisher	0,695	Diferencia no significativa No: 17,8%; Sí: 9,1%.
Cancer			No es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta NO en esta variable.
Aftas			No es aplicable el test χ^2 sin agrupar celdas; no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.
Velosa	χ^2	0,805	Diferencia no significativa No: 17,1%; Sí: 18,5%
Micosis	χ^2	0,348	Diferencia no significativa No: 15,8%; Sí: 20,5%

Tabla 34. Análisis de la variable de Lesiones Orales.

Adenopatías, aplicando el test de Fisher, con una probabilidad de 0,318. Tenemos que no hay una diferencia significativa. No adenopatías: 17,1% y sí: 50,0%. Sólo hay 2 casos de adenopatías.

Herpes; aplicando el test de Fisher, con p de 0,321, la diferencia es no significativa, la frecuencia de lesión oral B es en respuesta no: 18,2% y en sí: 5,9%. Sólo hay 17 casos de herpes.

Nerviomentoniano, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta no en esta variable. **Kaposi**, aplicando el test de Fisher, con una probabilidad de 0,695, obtenemos una diferencia no significativa. Respuesta no: 17,8% y sí: 9,1%. En el **Cáncer** no es aplicable ningún test, todos los casos tienen respuesta negativa en esta variable. **Aftas**, no es aplicable el test de χ^2 sin agrupar celdas, no obstante no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

El hecho de que el paciente se haya hecho **Sintomático** para la enfermedad VIH *marca una diferencia significativa* para la presencia de lesiones orales en grupo B, con un aumento de frecuencia en respuesta positiva. La causa de la sintomatología analizada como variable dicotómica, supone que **C-Micosis**, **C-Velosa** y **C-Otra** definen una diferencia no significativa, con un pequeño nivel elevado de frecuencia de estas lesiones cuando la respuesta es afirmativa en cada una de estas variables.

Endocardio: Test de Fisher, con una probabilidad de 0,438. Hay una diferencia no significativa. Con respuesta negativa 17,2% y afirmativa: 33,3% frente a lesiones orales grupo B. Tan solo hay 3 casos de endocarditis.

Embolismo y Pericardio, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta negativa para esta variable.

En **Neumonía**, la aplicación del test de Fisher con una probabilidad de 0,209, obtenemos una diferencia no significativa. Con respuesta no 16,9% y sí 40,0%, frente a lesión oral B. Sólo hay 5 casos con neumonía.

En el caso de **Encefalitis**, aplicando el test de Fisher, la diferencia es no significativa. Con respuesta negativa: 17,1% y afirmativa de 50%. Sólo 2 casos de encefalitis.

Esplenectomía: Diferencia no significativa, sólo 4 casos con esplenectomía. Respuesta negativa: 17,7% y afirmativa de 0,0%.

Sepsis, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta negativa para esta variable.

En el **VEB**, **Toxoplasma**, **CMV** y **Hepatitis B** y **C** las diferencias obtenidas no son significativas, aplicando el test de Fisher. **Lúes**, tenemos una diferencia no significativa, con respuesta negativa de 17,2% y afirmativa de 18,8% para la lesión oral del grupo B.

En el caso de la **TBC** aplicando el test de Fisher, con probabilidad de 0,351, no hay diferencia significativa, al igual que ocurre con la prueba de **Mantoux**, aplicando el test de χ^2 .

En el caso de **Legionella**, **Clostridium** y **Pneumocystis**, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta negativa a esta variable.

En el caso de las **Micobacterias**, aplicando el test de Fisher, con una probabilidad de 0,174, obtenemos una diferencia no significativa. Sólo hay un caso de esta patología. **Tratamiento**, como no es aplicable el test sin agrupar, se analiza como dicotómica, obteniendo que **T-AZT** tiene una diferencia no significativa con una probabilidad de 0,676, con frecuencia en respuesta negativa de 16,4% y en respuesta positiva de 18,4%

para lesión oral del grupo B. Aplicando el test de χ^2 . En **T-DDC** es significativo con una probabilidad de 0,044 y con una frecuencia en respuesta negativa de 14,7% y en respuesta afirmativa de 25,8%. No siendo significativo, por el contrario en **T-DDI** y **T-OTRO**, con el mismo test estadístico.

En la **Causa de Sintomático**, analizando la variable como dicotómica encontramos que no son significativos para cada variable estudiada siendo éstas: C-Micosis, C-Velosa, C-Otra, siendo ligeramente más alta la frecuencia en respuesta afirmativa para la lesión oral del grupo B.

En la variable **Tatuajes**, aplicando el test de Fisher, con una probabilidad de 0,193, tenemos una diferencia no significativa. Con 9 pacientes que presentan tatuajes, con frecuencia en respuesta negativa de 16,8% y positiva de 33,3% frente a lesión grupo B.

El hecho de pertenecer a un **Programa de Desintoxicación** no crea una diferencia significativa para la presencia de lesiones orales del grupo B. La frecuencia en respuesta negativa es de 17,7% y en respuesta positiva del 10,0%. Aplicando el test de Fisher.

En la **Clasificación inmunológica** para estos pacientes, obtenemos una diferencia no significativa, encontrando presencia de lesiones del grupo B en una frecuencia de 20,0% en los *Progresadores lentos*, de 16% en los *Progresadores rápidos* y 17,8% en los *Estables persistentes*.

•IV.II.2.2.5. Estadística Descriptiva (LESION ORAL GRUPO C)

Destacaremos que el número de pacientes con esta lesión es de 61.

Las lesiones que definen el grupo son KAPOSI, VELLOSA, CANCER.

-Variables cuantitativas (pacientes)

La **Edad** media de nuestros pacientes que presentan lesión oral del grupo C, es de 36,22 años, con una edad mínima de 25 y una máxima de 57. El **Peso** de estos pacientes oscila por término medio en 69,35 kg, con un mínimo de 45 y un máximo de 103.

Al definir el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta la realización de la primera analítica **T-INF** (años) es de 4,71 años con presencia de lesión oral C diagnosticada, frente a 4,17 años sin lesión oral C, prácticamente igual. En el caso del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta la fecha de realización de nuestro estudio **T-LES**, es de 5,35 años con lesión oral, mientras que sin lesión oral es de 4,82. Vemos las tablas a continuación que hacen referencia al error y desviación estándar.

Resultados

LES-C	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	192	T-INF	182	4.173	3.37	0.25	0	14.08
		T-LES	182	4.823	3.367	0.25	0	15
SI	61	T-INF	60	4.714	3.224	0.416	0	10.67
		T-LES	59	5.355	3.153	0.41	0.08	11.42

LES-C	N Obs	Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	192	EDAD		172	36.03	10.2	0.778	20	72
		N4	PESO	166	67.92	11.39	0.884	45	105
SI	61	EDAD		58	36.22	6.911	0.907	25	57
		N4	PESO	56	69.35	11.19	1.496	45	103

Tabla 35. Análisis de la variable Edad y Peso.

Tabla 36. Análisis de la variable T-INF y T-LES

-Variables cualitativas (pacientes)

El **Sexo** de los pacientes a los que se les diagnostica lesión del grupo C es fundamentalmente masculino con un total de 53 (86,89%) mientras que tan sólo hay 8 mujeres con esta lesión. La gran mayoría pertenecen al grupo de Solteros (23) mientras que le siguen 17 Casados, y con Otro tipo de relaciones 13. Uno de los casos diagnosticados pertenece a otra **Raza** diferente a la Blanca.

Tienen un **Nivel Social** enmarcado dentro del Medio con 33 casos, siguiendo 15 casos de Bajo y 6 de Alto.

En cuanto a **Higiene** predomina el grupo que tiene una higiene Regular con un 54,72%, y le sigue el grupo de higiene Mala con 32,08%.

El **Grupo de Riesgo** al que pertenecen más frecuente es el de **ADVP**, con 29 casos, siguiéndole el de Homosexuales con 17 casos. El resto de las frecuencias no llama la atención.

El **Comportamiento Sexual** predominante en estos casos de lesión del grupo C es el de Heterosexualidad con 41 casos y seguido de Homosexualidad con 14 casos.

Un 22,95% de los pacientes que se han diagnosticado con lesión C presentan uso habitual de **Droga**, con un valor absoluto de 14 casos. Destaca que **ADVP** son 10 pacientes con un 16,39%.

En el Grupo de transmisión **Accidental** no tenemos ningún caso que se encuadre dentro de las lesiones del grupo C. Lo mismo ocurre con el grupo de **Transfundidos**.

En las variables **Quirúrgico** y **Vertical** no hay ninguna respuesta afirmativa.

En el caso de otros hábitos tóxicos, como el ser **Fumador** hay que decir que tienen una frecuencia de 40,98% con 25 pacientes, y con el grupo de **Bebedor** hay 15 pacientes con una frecuencia de 24,59%.

El hecho de tener **Leucoplasia vellosa**, dentro del grupo C (lesión que define el grupo) es de destacar que es muy frecuente con un 88,52%, con un total de 54 pacientes. Con la **Micosis** ocurre lo mismo a pesar de no constituir el grupo de definición, hay 42 pacientes con un 68,85%.

En el caso de patología de **Parótida**, tenemos que hay tan sólo un caso con lesión del grupo C. Mientras que no hay respuesta afirmativa para el grupo de **Adenopatías**. En el caso de **Herpes**, tenemos 6 casos para una frecuencia de 9,84%.

Entrando en la patología periodontal, podemos ver que la presencia de **GHPV** es de 1 caso con lesión del grupo C, 6 casos de **GBacteriana** y tan sólo 1 caso de **GUNA**. En el caso de **Periodontitis** tenemos sólo 7 casos dentro de este grupo de lesiones. No hay ninguna respuesta afirmativa para el caso de la **Neuropatía mentoniana** y el de **Cáncer Oral**. En el caso de **Kaposi**, tenemos una frecuencia de 18,03 % en presencia de estas lesiones, con un valor absoluto en número de casos de 11.

Destacamos que en las **Aftas**, tenemos ausencia de Aftas vanales, 1 sólo caso de las asociadas a VIH, y otro caso asociadas a ddC.

La gran mayoría de los pacientes diagnosticados con lesiones del grupo C está ya **Sintomático**, con 53 pacientes con respuesta afirmativa, frente a 61 que es el total. Supone una frecuencia de 86,89%.

En la patología Cardiovascular, los 2 casos de 3 diagnosticados de **Endocarditis** se encuadran dentro de este grupo de lesiones, mientras que no hay ningún caso de **Pericarditis** ni de **Embolismo**.

En **Neumonía** tan sólo hay 1 caso dentro de lesiones grupo C. Al igual que en **Encefalitis** con presencia de un sólo caso.

No hay ningún caso asociado a lesiones del grupo C con **Sepsis** y con **Esplenectomía** realizada.

Con Serología vírica positiva al **VEB** tenemos que decir que 14 casos, un 22,95% de la muestra presentan respuesta=sí a lesión oral C. Al igual que **CMV** con el mismo número de casos y la misma frecuencia. En el caso de **Toxoplasma**, hay un caso menos, teniendo así 13, con una frecuencia de 21,31.

En el caso de la **Hepatitis**, la posibilidad de mayor asociación es la combinación de **Hepatitis B y C**, con una totalidad de casos de 25 con un 40,98%, le sigue en

frecuencia la B y luego la C con sólo 6 casos. La no presencia de serología positiva para la Hepatitis es la que sigue con frecuencia la presencia de lesiones orales del grupo C.

En el caso del **VPH** tenemos que la mitad de los casos diagnosticados que son en total 8 presentan lesiones orales C, con una frecuencia de 6,56%.

En **Lúes**, tenemos 9 casos con lesión C, con frecuencia del 14,75%.

En cuanto a la **TBC** destacamos que hay 2 casos, con un 3,28% y 12 casos con **Mantoux** positivo con 19,67% que se asocian a lesión del grupo C.

No hay ningún caso asociado con *Legionella*, *Clostridium* y *Pneumocystis*.

En el caso de las **Micobacterias**, sólo hay un caso y no tienen lesión del grupo C.

Al valorar el **Tratamiento** que están realizando estos pacientes, vemos que la frecuencia que más se asocia a presencia de lesiones del grupo D es la posibilidad de que no tome Ninguno, con 14 casos, luego le sigue el AZT con tan sólo 7 casos, y con 6 casos la combinación de AZT y Otros. Hay 5 casos con Otros. El resto presenta casos aislados.

El que la **Causa** por la que se han hecho **Sintomáticos** los pacientes sea la combinación de **Micosis** y de **Leucoplasia vellosa más Otras** es la más frecuente, con 20 casos, seguido de la posibilidad de combinación de **Micosis** y **Leucoplasia vellosa** con 14 casos.

Tan sólo un paciente con **Tatuajes** presenta lesiones asociadas al grupo C.

El pertenecer a un **Programa de Desintoxicación**, hace que un 4,92% de nuestra muestra se asocie a la presencia de lesiones orales, frente a un 95,08% que las tienen y no están en un Programa de Desintoxicación dentro de toda la muestra.

•Si aplicamos los mismos porcentajes a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados:

El **Grupo de Riesgo de Heterosexuales**, mantiene una frecuencia de 16,39% por debajo del colectivo de **ADVP** con 50,82% y el del colectivo **Homosexual** con 29,51% con presencia de lesiones orales del grupo C.

Dentro de los grupos de riesgo menos frecuentes en nuestro estudio como el de **Desconocido** y de **Transfusiones**, tenemos sólo unas frecuencias de 3,28% para los 2 casos respectivamente. Mientras que en el de **EX-ADVP** no hay ningún caso, y tan sólo un caso para los que **No contestan**.

En el **Comportamiento Sexual** la mayoría son **Heterosexuales** con una frecuencia de 67,21%, con un 22,95% de **Homosexuales**, tan sólo un caso que no contesta y un 6,56% de pacientes que son **Bisexuales**.

En la **Hepatitis B** hay que destacar que la totalidad de casos que la presentan y a su vez tienen lesión C es de 39 casos con un 63,93%, y en el caso de la **Hepatitis C** es de 31 casos con 50,82%.

En el **Tratamiento**, la presencia de pacientes que tomando **AZT** tienen asociación con lesiones orales C es de 34, con 14 de **ddI**, y 15 con **ddC**, y 29 con **Otro**.

La **Causa** por la que se han hecho **Sintomáticos** estos pacientes es de un 70,49% en el caso de la **Micosis**, y de un 68,85% en el de **Leucoplasia Velloso**, y por **Otra causa** de 50,82%.

Dentro de la **Clasificación Inmunológica** del paciente, tenemos que de la frecuencia perdida global que son 24 casos, 5 de ellos pertenecen a los que se les diagnostica lesión del grupo C. Obtenemos así una distribución de *Progresadores Lentos* con 3 casos (5,36%), *Progresadores Rápidos* con 16 casos (28,57%) y de *Estables Persistentes* con 37 casos y una frecuencia de 66,07%.

TABLE OF CL_INF BY LES_C

CL_INF Frequency Col_Pct	LES_C		Total
	NO	SI	
PROG. LENTO	7 4,05	3 5,36	10
PROG. RAPID	34 19,65	16 28,57	50
ESTABLE PERS	132 76,30	37 66,07	169
Total	173	56	229

Frequency Missing = 24

Tabla 37. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica.

•IV.II.2.2.6. Estadística Analítica (LESION ORAL GRUPO C)

Las tablas quedan completas con la información especificada en los apartados descriptivos previos del estudio, (media, desviación estándar...), establecemos comparaciones entre lesiones del grupo C (SI/NO), la descriptiva se habló de ella en el apartado anterior.

-Variables cuantitativas (pacientes)

Comprobando previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, se detectan desajustes significativos para las cuatro variables que se ofrecen a continuación. Por ello, aunque se adjunta el valor del test *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico).

Respecto a las variables **Edad**, **Peso**, **T-INF** (años) y **T-LES** (años), hay que destacar que no hay diferencia significativa aplicando los 2 test dichos.

-Variables cualitativas (pacientes)

La variable **Sexo**, *sí presenta una diferencia significativa*, utilizando el test de χ^2 con una probabilidad asociada de 0,025. Presentando así unos porcentajes de varones con lesión oral C del 27,5% y en mujeres el 13,3%.

En el **Estado Civil**, no es aplicable el test de χ^2 sin agrupar celdas; no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías. En cuanto a la **Raza**, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca; los resultados de lesión oral tipo C por raza no son estadísticamente significativos (23,9% en raza blanca frente a 50,0% en otra), aplicando el test de Fisher.

La distribución en el **Nivel social**, aplicando χ^2 , tenemos una distribución de Bajo: 29,4%; Medio: 22,5% y Alto 37,5% frente a lesión oral tipo C.

Aplicando el mismo test, la **Higiene** no es una variable significativa aquí, apareciendo mayor frecuencia de lesiones C en la regular: 28,7%, seguida de la mala 26,2% y por último en la buena: 16,3%. El uso de **Droga** supone una diferencia no significativa, con frecuencias de sí droga y lesión C: 27,5% y no droga y sí lesión: 23,3%. Ocurre lo mismo con **ADVP** que es un poco mayor la frecuencia con esta práctica. En otros grupos de riesgo como Accidental y Transfusional la diferencia no es significativa.

En hábitos tóxicos como **Tabaco** y **Alcohol**, las diferencias no son significativas con la aplicación del test de χ^2 y en tabaco encontramos una frecuencia de no tabaco y sí lesiones orales C de 23,7% y sí tabaco y sí lesiones orales C: 24,8%. Mientras que por el contrario en bebedor la diferencia es de no bebedor y sí lesiones: 25,7% y sí bebedor y sí lesiones: 20,3%.

En la variable de **Micosis**, *la diferencia es significativa* con una probabilidad asociada de 0,001. La no presencia de micosis y sí de lesiones orales tipo C (Kaposi, Velloso y cáncer) es de 11,5% y la asociación de todas estas lesiones conjuntamente es del 47,7%, algo que hay que destacar.

La afectación **Parotídea**, no marca una diferencia significativa, tan sólo hay 3 casos de esta patología.

Kaposi, Velloso y Cáncer, puesto que son las variables usadas para definir si existe o no lesión oral, no puede buscarse asociación entre variables iguales.

Las **Adenopatías**, no presentan una diferencia significativa, tan sólo hay 2 casos de adenopatías. En cuanto a **Herpes**, no es significativo, pero destaca que los casos que hay son un poco más frecuentes cuando coinciden con lesiones del tipo C. En la patología periodontal como **GHPV**, **G.Bacteriana**, **GUNA**, **Periodontitis**, las diferencias no son significativas, siendo un poco más frecuentes cuando se responde sí a estas variables frente a lesión oral C sí en las dos primeras lesiones y a la inversa en las

restantes. En cuanto a Aftas, no es aplicable el test de χ^2 sin agrupar celdas, no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

El hecho de que el paciente sea **Sintomático** para la infección VIH, marca una *diferencia significativa* en la presencia de lesiones orales tipo C. La probabilidad asociada es de 0,001. Con un no sintomático y sí lesión oral C de 8,1% y sí sintomático y sí lesión oral C de 34,4%.

En la patología sistémica, en la que podemos incluir **Endocardio, Embolismo, Pericardio, Neumonía, Encefalitis y Esplenectomía**, la diferencia es no significativa. En patología infecciosa vírica por **VEB, Toxoplasma, CMV, Hepatitis**, analizada como dicotómica, VPH las diferencias obtenidas no son significativas. En las hepatitis **B y C**, hay una ligera mayor presencia de lesiones orales C cuando la respuesta es afirmativa para cada variable. La frecuencia oscila alrededor del 20% para ambas posibilidades de respuesta sí y no frente a lesión oral C.

El padecer **Lúes**, no marca una diferencia significativa, aunque es ligeramente superior la presencia de lesiones C en respuesta sí Lues: 28,1% frente a 23,5%. **TBC y Mantoux**, presentan una diferencia no significativa, siendo un poco mayor la presencia de lesiones orales C en respuesta sí. En **Legionella, Clostridium y Pneumocystis** no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta negativa a esta variable. La **Micobacteriosis**, aplicando el test de Fisher da una diferencia no significativa, sólo hay un caso de esta patología. En **Tatuajes**, la diferencia es no significativa, pero hay mayor presencia de lesiones orales de este tipo en aquellos pacientes que dan respuesta no a esta variable: 24,6% frente a 11,1%. Hay 9 pacientes con tatuajes.

La inclusión a un **Programa de desintoxicación**, aplicando el Test de Fisher da una diferencia no significativa, aunque hay mayor frecuencia de lesiones orales en aquellos que dan respuesta afirmativa.

Analizando las variables dicotómicas como **Grupo de riesgo**, obtenemos que en el grupo de riesgo **Heterosexual**, la diferencia es no significativa, señalando que la presencia de lesiones orales C es mayor cuando no son **Heterosexuales**. Ocurre que no es significativo con el de **ADVP**, y en **Homosexuales** también, pero con la peculiaridad de que las lesiones orales son más frecuentes cuando dan respuesta afirmativa a esta variable. En los **Transfundidos** ocurre que hay más lesiones C cuando sí han sido contagiados por transfusión, pero no resulta significativo dado que tan sólo hay 5 pacientes que pertenecen a este grupo.

Analizando las variables de **Comportamiento sexual**, el grupo sexual **Heterosexual**, destaca porque el tener una respuesta negativa para esta variable le hace tener una mayor frecuencia frente a lesión oral C, y en el grupo **Homosexual**, la respuesta sí hace que tengan mayor frecuencia de lesión oral C.

Respecto al **Tratamiento** que realizan estos pacientes analizado como variable dicotómica tenemos el resultado de que el **T-AZT** supone una diferencia no significativa, con una frecuencia de 21,1% con respuesta negativa y 27,2% con respuesta positiva frente a lesión oral C. El **T-ddC** presenta una diferencia no significativa frente a lesión oral C. Ocurre lo mismo con **T-ddI**. **T-OTRO** *sí presenta diferencia significativa*, con respuesta no : 17,0% y sí: 44,6% frente a lesión oral C.

Analizando las variables **Causa sintomático de Micosis** *la diferencia sí es significativa*, con un 39,5% de frecuencia para la respuesta afirmativa a la variable frente a lesión C sí. La probabilidad es del 0,001. *También es significativo* para la **Leucoplasia vellosa** como causa de sintomático, con p del 0,001. Cuando es **Otra causa** de sintomático no es diferencia significativa. En la **Clasificación según la inmunodeficiencia**, obtenemos una diferencia no significativa, con probabilidad de 0,315. Con una distribución de *Progresadores Lentos: 30,0%, Progresadores Rápidos: 32,0% y Estables Persistentes: 21,9%* frente a lesión oral C sí.

•IV.II.2.2.7. Estadística Descriptiva (LESION ORAL GRUPO D)

Destacaremos que el número de pacientes con esta lesión es de 4.

El grupo de lesiones que incluye es Adenopatías, Parótida y Mentoniano.

-Variables cuantitativas (pacientes)

Tenemos que el grupo de pacientes de nuestra muestra que presenta lesiones orales del grupo D tiene una media de **Edad** de 37,25 años, con una edad mínima de 23 y una máxima de 55. Con un **Peso** de 65,17 kg, con un mínimo de 60 y un máximo de 71,5.

En el tiempo transcurrido desde que se ha hecho el diagnóstico de infección VIH hasta que se ha realizado la primera analítica **T-INF (años)**, es de 6,37 años, y el tiempo medio desde la infección VIH hasta el diagnóstico de nuestro estudio **T-LES (años)** es de 7 años. Hay más tiempo medio transcurrido en este grupo de lesiones que en los anteriormente estudiados. Vemos el error y desviación estándar en las tablas.

LES D	N Obs	Variable	Label	N	Mean	Std Devs	Std Error	Minimum	Maximum
NO	249	EDAD		226	36.06	9.408	0.626	20	72
		N4	PESO	219	68.32	11.39	0.77	45	105
SI	4	EDAD		4	37.25	13.96	6.981	23	55
		N4	PESO	3	65.17	5.838	3.371	60	71.5

LES-D	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	249	T-INF	238	4.273	3.343	0.217	0	14.08
		T-LES	237	4.919	3.329	0.216	0	15
SI	4	T-INF	4	6.375	2.266	1.133	3	7.83
		T-LES	4	7	1.725	0.863	4.5	8.33

Tabla 38. Análisis de la variable Edad y Peso

Tabla 39. Análisis de la variable T-INF y T-LES.

-Variables cualitativas (pacientes)

El **Sexo** de nuestros pacientes corresponde en su totalidad al sexo masculino. No hay ningún caso de mujer en estas lesiones del grupo D. De ellos el **Estado Civil** corresponde a **Solteros**. Todos ellos son pertenecientes a la **Raza blanca**.

El **Nivel Social** está equilibrado por igual en los tres niveles que hemos utilizado en la clasificación.

En cuanto a **Higiene**, tenemos un caso con Buena, y dos casos con Regular. Hay que destacar que hay frecuencias perdidas, que no nos permiten hablar con exactitud cuando nos referimos a valores absolutos en número de pacientes, puesto que alguna de ellas afectan a nuestros pacientes con lesión grupo D.

En el **Grupo de Riesgo**, tenemos que 2 pacientes son ADVP, uno Homosexual.

En el **Comportamiento Sexual**, tenemos que 2 pertenecen al colectivo Bisexual y otros 2 son Heterosexuales.

El 50% es consumidor habitual de **Droga** con lesión del grupo D. Ninguno de ellos refiere ser **ADVP**. No hay ningún caso referido frente al grupo de riesgo **Accidental**, ni de Transfusiones, **Quirúrgico** ni **Vertical**.

El 50% de los pacientes que estudiamos son **Fumadores** con 2 casos, y un 25% son **Bebedor**, y presencia de lesiones grupo D.

En la valoración de lesiones orales encontramos 1 caso de **Leucoplasia vellosa**, 2 casos de **Micosis** y 3 casos de afectación **Parotídea**. Hay 2 casos de **Adenopatías**, ningún caso de **Herpes**.

En la patología periodontal, tenemos que tan sólo hay un caso de **G.Bacteriana** o Eritema Gingival Linear, con un 25% de frecuencia y un caso de **Periodontitis** asociada a lesiones del grupo D. El resto de patologías orales tienen respuesta negativa.

En cuanto a las **Aftas** ocurre lo mismo. No hay ningún caso asociado.

Los 4 pacientes están **Sintomáticos** para las lesiones orales del grupo D.

En patología sistémica, no hay ninguna enfermedad cardiovascular, respiratoria que pueda asociarse.

En cuanto a la serología positiva para los virus **VEB**, **Toxoplasma** y **CMV**, hay que destacar que hay tan sólo un caso para cada uno de ellos y que a la vez sean positivos en la respuesta de lesión oral D.

En la **Hepatitis**, tenemos 2 casos con **Hepatitis B** y 1 caso con **Hepatitis C**.
En **VPH** y **Lúes**, todas las respuestas son nulas.

En **Tuberculosis** tenemos un caso que a su vez tenga lesiones orales D, y otro caso con **Mantoux** positivo. Todos los casos fueron negativos para *Clostridium*, *Legionella*, *Pneumocystis* y *Micobacterias*.

En el caso del **Tratamiento**, tenemos que un caso está tomando ddI, otro Ninguno, otro combinado AZT y ddC y otro AZT y ddI.

La **Causa** por la que se han hecho **Sintomáticos** estos pacientes es en un caso por **Micosis**, otro por **Leucoplasia Velloso**, y 2 casos por combinación de **Micosis** y **Otras**. No hay ningún caso de **Tatuajes** con presencia de lesiones orales grupo D. Ningún paciente está incluido dentro del **Programa de Desintoxicación**.

• Si aplicamos los mismos porcentajes a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados:

En el **Grupo de Riesgo** de **Heterosexuales** tenemos que tan sólo uno de ellos está incluido aquí, con 2 casos dentro de **ADVP** y otros 2 casos en **Homosexuales**. No hay ningún caso asociado a otro grupo de riesgo como **Transfusional**, **Vertical**, **Ex-ADVP** u **Otros**.

En cuanto al **Comportamiento Sexual** podemos concluir que 2 de ellos son **Heterosexuales**, y 2 **Bisexuales**.

En la serología positiva a **Hepatitis B** decimos que hay 2 casos un 50% con lesiones orales del grupo D, y 1 caso de **Hepatitis C**, con un 25% de frecuencia asociada.

En el **Tratamiento** por **AZT**, tenemos que toman este medicamento 2 pacientes, de forma combinada y otro toma **ddI** y otro **ddC**, además de que hay 1 paciente que toma otra medicación asociada a **VIH**, y todos ellos presentan lesión del grupo D.

En la **Causa** por la que se han hecho **Sintomáticos** podemos decir que 3 pacientes lo han hecho por **Micosis**, sólo o asociada a otras patologías orales o no, 1 paciente por **Leucoplasia velloso** y 2 por **Otras causas**.

En la **Clasificación del estado Inmunológico** del paciente, tan sólo tenemos 4 pacientes, uno de ellos es *Progresador Rápido* y los otros 2 son *Estables Persistentes*, podemos decir que ningún *Progresador Lento* presenta lesión del grupo D.

•IV.II.2.2.8. Estadística Analítica (LESION ORAL GRUPO D)

Las tablas quedan completas con la información especificada en los apartados descriptivos previos del presente informe, (media, desviación estándar ...), esto es, para este apartado referente a comparaciones entre lesión oral grupo D (SI/NO) la descriptiva de cada grupo se obtiene en lo dicho anteriormente en el punto IV.II.2.2.7.

El gran inconveniente del análisis que se presenta es que sólo existen 4 casos con lesión oral del grupo D, traba impuesta a las conclusiones que de los resultados puedan extraerse.

-Variables cuantitativas (pacientes)

Comprobado previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, se detectan desajustes significativos para las cuatro variables que se ofrecen a continuación. Por ello, aunque se adjunta el valor del test *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico).

En cuanto a las variables **Edad**, **Peso**, **T-INF (años)**, **T-LES (años)**, obtenemos una diferencia no significativa para estas cuatro variables.

-Variables cualitativas (pacientes)

En la variable **Sexo**, aplicando el test de Fisher, obtenemos una diferencia no significativa, con una frecuencia de 2,1% en varones y de 0,0% en mujeres frente a lesión del grupo D Sí.

En el **Estado Civil**, no es aplicable el test de χ^2 , sin agrupar celdas; no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

En **Raza**, aplicamos el test de Fisher, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca; los resultados de lesión oral tipo B por raza no son estadísticamente significativos (1,6% en raza blanca frente a 0,0% en otra).

Nivel Social, en esta variable no se puede aplicar nada por baja muestra, pero nada indica que existan diferencias significativas. Bajo: 2,0%; Medio: 0,7% y Alto: 6,3% todo ello frente a lesión oral D=sí.

Higiene, ocurre lo mismo, por baja muestra, pero nada indica que existan diferencias significativas; Mala:0,0%; Regular:2,0%; Buena :2,3%.

En el **Grupo de Riesgo** no es aplicable el test sin agrupar, por lo tanto lo analizamos como variable dicotómica, en la que obtenemos que no es significativo con el test de

Fisher; para ninguna de las variables **Gr-Heterosexual**, **Gr-ADVP**, **Gr-Homosexual**, **Gr-Desconocido** y **Gr-Transfusión**. En el Gr-Heter hay una mayor frecuencia de este grupo de lesiones en los que responden afirmativamente para esta variable. Ocurre lo mismo con el Gr-Homosexual. En los **Gr-ExADVP** no es aplicable ningún test.

En cuanto al **Comportamiento sexual**, no es aplicable el test sin agrupar, por lo tanto lo analizamos también como variable dicotómica, encontrando que no es significativo para las variables **Gs-NC**, **Gs-Heterosexual**, **Gs-Homosexual** y en **Gs-Bisexual** encontramos una diferencia significativa, con 7 pacientes dentro de este grupo.

Gs_bisex	Fisher	0,021	Diferencia significativa No: 0,8%; Sí: 12,5%. Sólo 16 pacientes con Gs_bisex = Sí.
----------	--------	-------	---

Tabla 40. Análisis de la variable Comportamiento Sexual.

En cuanto a la variable **Droga**, no obtenemos significación en la prueba de Fisher, pero sí obtenemos algo más frecuencia en la respuesta afirmativa; no Droga: 1,0% y sí Droga: 3,9%.

En el caso de **ADVP**, la diferencia es no significativa con una frecuencia de 1,8% para respuesta negativa y de 0,0% para afirmativa.

En el caso de **Accidental**, aplicando el test de Fisher, con probabilidad de 1,0 tenemos 1 sólo caso Accidental, y origina una frecuencia en el caso de respuesta negativa de 1,6% y en respuesta positiva de 0,0%.

En el caso de **Transfusión** tenemos una diferencia no significativa con respuesta negativa de 1,6% y afirmativa de 0,0%. Con sólo 2 casos de transfusiones.

En el caso de **Vertical** y **Quirúrgico**, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta No para esta variable.

Cuando el paciente responde afirmativamente para **Fumador** y **Bebedor**, aplicando en ambos casos el test de Fisher, y con una probabilidad de 1,0 obtenemos que la diferencia es no significativa, pero en el caso de **Fumador**, hay una mayor ligera frecuencia de lesiones orales tipo D cuando responden afirmativamente (2,0%) mientras que en el caso de **Bebedor** ocurre lo contrario, al responder afirmativamente hay descenso (1,4%), esta diferencia es mínima.

Velosa, aplicando el test de Fisher, la diferencia es no significativa, con una frecuencia de lesiones del grupo D en respuesta negativa de 1,5% y en respuesta afirmativa del 1,9%.

En el caso de la **Micosis**, con el mismo test, la diferencia es no significativa, pero sí hay mayor frecuencia de lesiones orales del grupo D, en el caso de respuesta afirmativa para esta variable como es del 2,3%.

En el caso del **Herpes**, la diferencia es no significativa, con 17 casos de Herpes tan solo. **Nerviomentoniano**, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta NO en esta variable.

En la patología periodontal, obtenemos una diferencia no significativa cuando aplicamos el test de Fisher en las variables **GHPV**, **GBacteriana**, **GUNA**, **Periodontitis**. Analizando GHPV, la frecuencia de lesiones orales D en respuesta negativa es del 1,6% y es 0,0% en respuesta afirmativa. Tan sólo hay 2 casos de esta patología.

En el caso de **GBacteriana**, hay una mayor frecuencia en el caso de respuesta afirmativa para esta variable frente a lesiones orales tipo D. Hay 19 casos de **GBacteriana**. En la **Periodontitis** también es más frecuente cuando hay respuesta afirmativa para la variable, de 2,9% frente a 1,4% en respuesta negativa.

En cuanto al **Kaposi**, la diferencia es no significativa, con respuesta negativa es de 1,7% y en respuesta afirmativa de 0,0% frente a lesión oral D.

En el **Cáncer**, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta NO en esta variable.

Adenopatías, **Parótida** y **N.Mentoniano**, puesto que son las variables que utilizamos para determinar si existe o no lesión oral, no podemos establecer asociación entre variables iguales.

Aftas, no es aplicable el test de χ^2 sin agrupar celdas; no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

En la patología sistémica, encontramos que cuando el paciente es **Sintomático**, sí hay una mayor presencia de lesiones orales del grupo D, mientras que cuando la respuesta es negativa, la frecuencia es nula, aunque no es significativo, estadísticamente hablando. Pero dentro de la **Causa** por la que el paciente se hace **Sintomático** no encontramos significación alguna, pero sí vemos que hay aumento de frecuencia para la respuesta sí de las variables **C-Micosis**, **C-Velosa** y **C-Otra** siendo respectivamente de 2,8%, 2,3% y de 1,9% , con el test de Fisher.

En las variables de **Endocardio**, **Neumonía**, **Esplenectomía** y **Encefalitis** no encontramos diferencia significativa, mientras que en **Embolismo**, **Sepsis** y **Pericardio** no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta No en esta variable.

En el caso de Infecciones Virales, tenemos que para el **VEB**, **Toxoplasma**, **CMV** y **VPH** la diferencia es no significativa. Sólo es un poco más frecuente la presencia de

lesiones orales del grupo D cuando la respuesta es afirmativa para el Toxoplasma y el VEB. En el caso de **Hepatitis**, que hemos de analizarla como variable dicotómica, tampoco apreciamos una diferencia significativa, ni para la **Hepatitis B** ni la **C**.

Cuando el paciente es afirmativo para **Lúes**, obtenemos que la frecuencia es 0,0% en lesiones orales, no significativo. Pero en el caso de la **TBC**, ocurre todo lo contrario, siendo mucho más frecuente en el caso de respuesta positiva para la variable con una frecuencia de 14,3 frente a 1,2% cuando la respuesta es negativa. Sólo hay 7 casos con TBC, por lo que no es significativo.

En la prueba de **Mantoux**, también el hecho de que sea positivo condiciona en nuestros valores una pequeña mayor frecuencia para las lesiones orales del grupo D.

En Legionella, no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta No para esta variable.

Hay tan solo un caso de **Micobacteriosis**, con una diferencia no significativa para las lesiones orales tipo D. En el caso de **Pneumocystis** y de **Clostridium** no es aplicable ningún test. Todos los casos tienen respuesta No en esta variable.

En el **Tratamiento**, no es aplicable el test sin agrupar, se analiza como variable dicotómica, obteniendo que **T-AZT**, **T-ddI**, **T-ddC**, y **T-OTROS**, mantienen una diferencia no significativa para la lesión oral del grupo D. Aplicando el test de Fisher. No siendo llamativas las frecuencias en el caso de respuesta sí para estas variables como podemos observar en la tabla.

T_AZT	Fisher	1,0	Diferencia no significativa No: 1,6%; Sí: 1,6%.
T_DDI	Fisher	0,563	Diferencia no significativa No: 1,5%; Sí: 2,1%.
T_DDC	Fisher	1,0	Diferencia no significativa No: 1,6%; Sí: 1,6%.
T_OTRO	Fisher	1,0	Diferencia no significativa No: 1,6%; Sí: 1,5%.

Tabla 41. Análisis de la variable Tratamiento.

En la variable **Tatuajes** hay tan solo una presencia de 9 pacientes con tatuajes. No es significativo.

La inclusión del paciente dentro de un **Programa de Desintoxicación**, origina una diferencia no significativa. Tan sólo hay 10 pacientes en programa de desintoxicación. Pero no observamos nada de particular en las frecuencias.

En la **Clasificación inmunológica**, no es aplicable el test, no obstante, no se detecta una tendencia diferente en los grupos. *Progresador lento*: 0,0%; *Progresador rápido*: 2,0% y *Estable persistente*: 1,8%.

IV.II.2.2.9. Como resumen, podemos afirmar de todos estos datos:

●GRUPO DE LESIONES ORALES GLOBAL

- Las variables Edad, Peso, no presentan diferencia significativa.
- T-INF** presentan una *mayor media de años en presencia de lesión oral*, lo mismo ocurre con **T-LES** (años).
- En cuanto al **Sexo**, hay un *mayor porcentaje de hombres con lesión oral* ($115/93= 59,6\%$) que mujeres con lesión oral ($27/60=45,0\%$).
- El Estado Civil no detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.
- Predomina la **Raza blanca**, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca, los resultados no son significativos (56,2% en raza blanca frente a 50,0% en otra)
- El Nivel social obtenemos una diferencia no significativa, con Bajo=67,7%; Medio=56,2% y Alto=62,5%.
- Higiene**, obtenemos una *diferencia significativa*, Mala=72,3%; Regular=56,4% y Buena =46,5%.
- En el grupo de Droga con respuesta sí, como ADVP, es ligeramente superior la frecuencia en lesión oral.
- Fumador, Bebedor, diferencia no significativa, pero algo más frecuente para la respuesta afirmativa en estas variables y con presencia de lesiones orales.
- El hecho de que el paciente sea **Sintomático** hace que la asociación con presencia de lesiones orales sea *significativa*.
- El hecho de que el paciente sea **Sintomático con Micosis** (Candidiasis oral o sistémica) origina una *diferencia significativa* que valora la asociación entre esta variable y la presencia de lesiones orales.
- Ocurre lo mismo con la **Leucoplasia vellosa**, es *significativa la diferencia* y el hecho de que ocurra con **Otras causas**, corrobora el hecho de asociación entre *sintomático y lesión oral que sea significativo*.
- Endocardio, la diferencia es no significativa, sin embargo, sólo hay 3 casos de Endocardio=sí y están en el grupo de lesión oral.
- Embolismo y Pericardio, todos los casos tienen respuesta no.
- Neumonía, hay una diferencia no significativa, sólo hay 5 casos de Neumonía.

-Encefalitis, la diferencia es no significativa. Sólo hay 2 casos de encefalitis que coinciden con lesión oral.

-Las infecciones con serología positiva a VEB, Toxoplasma, CMV, Hepatitis B y C, y VPH, la diferencia es no significativa.

-TBC y Mantoux, es ligeramente más frecuente la presencia de lesiones orales en el caso de que tengan respuesta positiva para estas variables. No significativo.

-**Tatuajes**, la *diferencia es significativa* para la asociación con presencia de lesiones orales. Hay 9 casos y todos ellos tienen lesión oral.

-Programa de Desintoxicación, la diferencia es no significativa, pero aquellos que tienen respuesta sí, van a presentar mayor frecuencia de lesiones orales.

-En cuanto al GR-Heterosexual, es algo menos frecuente en respuesta afirmativa frente a lesiones orales.

-En GR-ADVP la diferencia es no significativa, es más frecuente para lesiones orales en respuesta afirmativa=sí .

-GR-Desconocido, la diferencia es no significativa, es más frecuente la presencia de lesiones orales en respuesta afirmativa=sí.

-GR-Transfusión, la diferencia a pesar de ser no significativa, vemos que también hay más presencia de lesiones orales cuando la respuesta a la variable es sí.

-GS-heterosexual, la diferencia es no significativa.

-**T-AZT**, la *diferencia es significativa*, es más frecuente en respuesta sí la presencia de lesiones orales, estadísticamente hablando. Ocurre lo mismo con **T-OTRO**.

-T-ddC y T-ddI, la diferencia es no significativa, aumenta la frecuencia en respuesta afirmativa para las lesiones orales en general.

-En la Clasificación Inmunológica, obtenemos que no hay una diferencia significativa, encontrando presencia de lesiones orales en el grupo de *Progresadores Lentos* en un 40,0%, en los *Progresadores Rápidos* en un 66,0% y en *Los Estables Persistentes* en un 55,0%.

●GRUPO DE LESIONES ORALES A (Micosis/ Aftas/ Herpes)

-La Edad la consideramos como una diferencia no significativa si consideramos la variable en su aspecto no gaussiano.

-El Peso tiene una diferencia no significativa.

-**T-INF** (años) mantiene una *mayor media de años en lesión oral del tipo A*. Ocurre lo mismo con la variable **T-LES** (años).

-La diferencia con el Sexo no es significativa.

-En el Estado Civil, no se detecta ninguna tendencia evidente en ninguna de las categorías.

-Raza, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca, los resultados de lesión oral del grupo A, no son estadísticamente significativos. (41,0% en raza blanca frente a 50,0% en otra).

-En el Nivel social, la diferencia es no significativa, manteniéndose la lesión oral grupo A en el nivel Bajo= 49,0%, Medio=38,4%, Alto=43,8%.

-En cuanto a Higiene, la diferencia es no significativa, con Mala=43,1%; Regular=43,6%, Buena=34,9%.

-En Droga y ADVP, la diferencia es no significativa, siendo más frecuente la presencia de lesiones orales del grupo A en respuesta afirmativa.

-En cuanto a Accidental, hay un sólo caso, que no presenta lesiones de este tipo.

-Transfusional hay 2 casos, con un porcentaje del 50,0% de lesiones orales en respuesta afirmativa.

-Cuando analizamos Fumador y Bebedor, valoramos que es no significativo, hay una pequeña diferencia en porcentajes, en Fumador con respuesta afirmativa tenemos un 42,6% de lesiones orales grupo A mayor que si fuera respuesta negativa, y en Bebedor un 37,8% con respuesta afirmativa, menor que si fuera negativa que es de 42,5%.

-En Leucoplasia vellosa, la respuesta es *significativa*, hay mayor porcentaje de lesiones orales grupo A, en respuesta afirmativa para esta variable.

-Parótida, tan sólo tiene 3 casos. No hay diferencia significativa.

-En Adenopatías sólo hay 2 casos de adenopatías, y es más frecuente las lesiones orales A, en respuesta afirmativa.

-En toda la patología periodontal como GBact., GHPV, GUNA, Periodontitis, hay más frecuencia de lesiones orales grupo A, con respuesta afirmativa=sí. No es significativo.

-Kaposi, hay más frecuencia en respuesta afirmativa = 63,6%.

-Cuando el paciente es **Sintomático** encontramos una *diferencia significativa*, con un porcentaje para lesiones de tipo A, de 59,1% en respuesta afirmativa, destacando que cuando la causa de ser sintomático es **C-Micosis** y **C-Leucoplasia**, siguen siendo *significativo*. Cuando la causa sigue siendo **C-Otra**, también *mantiene la significación*, pero no es debida a causas de patología oral.

-En patología sistémica, como Endocardio, la diferencia es no significativa, no obstante sólo hay 3 casos de endocardio=sí y están en el grupo de lesión oral grupo A.

-Embolismo y Pericardio, no es aplicable ningún test.

-Neumonía, Encefalitis, en estos casos, hay un aumento de frecuencia de lesiones orales del grupo A, con respuesta afirmativa y Esplenectomía tiene un aumento en frecuencia de lesiones del grupo A, en caso de respuesta negativa.

-En la patología infecciosa, que se manifiesta por serología positiva para VEB, Toxoplasma, CMV y VPH, hay un porcentaje más marcado cuando la respuesta es negativa para estas variables. Hepatitis B y C tiene mayor porcentaje en respuesta sí a estas variables, pero no es significativo.

-TBC y Mantoux, la diferencia es no significativa, sólo hay 7 casos de TBC, y hay más lesiones del grupo A cuando la respuesta es afirmativa.

-Lúes, no es significativa la diferencia.

-Micobacterias, tan sólo tiene 1 caso y la respuesta es que tiene lesión oral del grupo A.

-Tatuajes, la diferencia es *significativa*. Hay 9 pacientes con Tatuajes, con un porcentaje de 77,8% en el caso de respuesta afirmativa para esta variable frente a lesiones orales del grupo A.

-Programa de Desintoxicación, la diferencia es no significativa, hay 10 pacientes en esta situación. Con respuesta negativa hay un 40,7% y respuesta afirmativa 50,0% frente a lesión oral=sí.

-Respecto al Grupo de Riesgo al que pertenecen, tenemos que cuando es Heterosexual hay un ligero aumento en el porcentaje en respuesta no, frente a lesiones orales del grupo A, al igual que ocurre cuando la respuesta es no en Homosexuales y en Transfundidos, mientras que en ADVP, hay un ligero aumento cuando la respuesta es afirmativa. Cuando el grupo de riesgo es Desconocido también ocurre que hay más porcentaje en lesiones orales del grupo A, pero esto no es significativo estadísticamente.

-Respecto al Comportamiento sexual, tenemos que cuando el paciente recibe respuesta sí a la variable de Heterosexual es más frecuente la presencia de lesiones orales A, al igual que en respuesta sí en Bisexual. En Homosexuales, hay más frecuencia de lesiones orales grupo A en respuesta no.

-Cuando hablamos del **Tratamiento** que realiza el paciente, obtenemos *una diferencia significativa para T-AZT* igual que para T-OTRO, mientras que para T-DDC; T-DDI no es significativo, aunque sí apreciamos un mayor porcentaje en respuesta afirmativa para estas variables frente a lesiones orales del grupo A.

-En la **Clasificación inmunológica** para esta muestra tenemos que la presencia de lesiones orales del grupo A, en los diferentes patrones es de 10,0% para el grupo de los Progresadores Lentos, 54,0% para el de los Progresadores Rápidos, y 40,8% para el de los Estables Persistentes. *La diferencia estriba fundamentalmente para los progresadores rápidos y los lentos.* Concluimos que *la diferencia es significativa* para esta variable de la clasificación según la inmunodeficiencia.

●GRUPO LESION ORAL B (GBact; GHPV,GUNA, Periodontitis)

- No hay diferencia significativa para las variables de Edad, Peso, T-INF, T-LES (años) y Sexo.
- No se detecta ninguna tendencia evidente en ninguna de las categorías de Estado Civil.
- La lesión oral del grupo B ocurre en la raza Blanca. No en los 2 casos aislados que tenemos de otra raza.
- La distribución en el Nivel Social: Bajo=31,4%, Medio=17,8% y Alto=12,5%, la diferencia es no significativa.
- En la variable Higiene, hay una *diferencia significativa* con probabilidad asociada $<0,001$. Con una distribución de Mala=38,5%, Regular =12,9% y Buena de 11,6%.
- En cuanto al consumo habitual de Droga hay una diferencia no significativa, pero es más frecuente la presencia de lesión oral del grupo B cuando el paciente tiene respuesta afirmativa 23,5% frente a los que no consumen con 15,8%.
- Los grupos de riesgo Accidental y Transfusional no tienen una diferencia significativa.
- El hábito de Fumar y tomar Alcohol, mantienen unas *diferencias significativas* con la asociación de presencia de lesiones orales del grupo B.
- La presencia de Leucoplasia Velloso y Micosis, no significativas pero están ligeramente más presentes en el caso de haber lesiones orales B.
- Con patología de Parótida, no hay una diferencia significativa, tan solo hay 3 casos.
- Herpes y Kaposi, no son significativos, pero es menos frecuente la lesión oral en presencia de estas lesiones.
- Aftas, no se observa ninguna tendencia en ninguna de las categorías frente a lesión oral B.
- El hecho de que el paciente sea Sintomático para la infección VIH, establece una *diferencia significativa* en la presencia de lesiones orales del grupo B. Con una probabilidad de 0,035 y una frecuencia en respuesta afirmativa de 21,4%.
- Las patologías que definen enfermedad sistémica como Endocardio, Embolismo, Pericardio, Neumonía, Encefalitis, Esplenectomía y Sepsis, no definen diferencia significativa.
- En el caso de TBC, es mayor la frecuencia de respuesta afirmativa para esta variable y presencia de lesión oral B siendo de 28,6% frente a 17,1% en respuesta no.
- Tatuajes la diferencia es no significativa, pero hay mayor frecuencia de lesión oral del grupo B en tatuajes sí.

-Respecto a la pertenencia de un grupo de riesgo en concreto, es mayor la frecuencia en lesión oral B en ADVP (19,7%-respuesta sí- frente a 14,7% -respuesta no-) al contrario que en Homosexuales (19,2% -respuesta no- frente a 11,7% -respuesta sí-) y en Grupo de riesgo Desconocido tenemos más presencia de lesiones en respuesta afirmativa 27,3% que en respuesta negativa 16,9%.

-En el análisis de Comportamiento sexual, ocurre lo mismo, es más frecuente la presencia de lesiones orales del grupo B, en el caso de respuesta afirmativa para grupo sexual de Heterosexuales y es menos frecuente en el de Homosexuales.

-En las Causas de hacerse Sintomático el paciente, hay una ligera mayor frecuencia de lesiones orales del grupo B en el grupo que lo hace por leucoplasia vellosa o por otras causas que en el resto.

-En la variable **Tratamiento** *es significativa la diferencia para el T-ddC*, no siendo significativa para los demás tratamientos-

-En la Clasificación por la Inmunodeficiencia, encontramos que no hay una diferencia significativa, pero encontramos que *hay más frecuencia de lesiones orales del grupo B en los casos de Progresadores lentos=20%, siguiéndolo en frecuencia el grupo de Estables Persistentes=17,8% y en los Progresadores Rápidos= 16,0%.*

●GRUPO DE LESION ORAL C (GBacter/GHPV/GUNA/Period)

-No hay diferencia significativa para las variables Edad, Peso, T-INF (años), T-LES (años)

-El Sexo es una variable *significativa* frente a las lesiones del grupo C, Kaposi, Cáncer y Vellosa. Siendo *más frecuente en varones que en mujeres.*

-En el Estado Civil, no se detecta una tendencia en ninguna de las categorías.

-En el Nivel social, hay una frecuencia de 29,4% en Bajo, Medio: 22,6% y alto: 37,5%. Pero no es significativo, estadísticamente.

-En la Higiene, hay lesiones del grupo C en higiene Mala: 26,2%, Regular: 28,7%, Buena:16,3%.

-Es mínima la diferencia pero hay más frecuencia de lesiones orales del grupo C cuando el paciente toma Droga en general y es ADVP.

-El hecho de ser Fumador aporta un ligero incremento en la frecuencia de lesiones del grupo C, y Bebedor tiene una frecuencia disminuída frente al que no lo es.

-El padecer Micosis, aporta una *diferencia significativa* asociada al grupo de lesiones del grupo C.

-No ocurre lo mismo con las Adenopatías, Herpes y Nerviomentoniano.

-La patología periodontal: GHPV y GBacteriana cuando reciben respuesta sí, tienen más frecuencia de lesión oral, al contrario que con GUNA y Periodontitis.

-En las Aftas, no se observa ninguna tendencia clara de asociación.

-Cuando el paciente es **Sintomático**, *la diferencia es significativa* frente a lesiones del grupo C. Sobre todo si la **Causa de su Sintomatología** ha sido una **Candidiasis (Micosis)** o **Leucoplasia vellosa**, que también dan una *diferencia significativa*. Cuando es otra causa la sintomatología no es significativo.

-El hecho de padecer una Serología positiva infecciosa vírica, no da una diferencia significativa para lesión perteneciente al grupo C.

-En casos de TBC y Mantoux positivo, hay una ligera mayor frecuencia de lesiones orales tipo C.

-Los pacientes que no tienen Tatuajes, presentan una ligera mayor frecuencia frente a la variable estudiada.

-Cuando estudiamos el Grupo de Riesgo y Comportamiento Sexual como variable dicotómica, obtenemos que no hay diferencia significativa para cada variable, pero sí apreciamos un ligero aumento en la frecuencia de respuesta positiva para Homosexual como grupo de riesgo y Comportamiento Sexual y un ligero descenso para Heterosexual y ADVP, en los dos aspectos dichos frente a lesión oral C.

-En el **Tratamiento**, tenemos que T-AZT presenta una diferencia no significativa frente a lesión oral C, así como T-DDC y T-Otro *sí presenta diferencia significativa* con marcada uso positiva en su utilización.

-En la Clasificación según la Inmunodeficiencia, no hay una diferencia significativa y concluimos que *la presencia de lesión del grupo C en los progresadores lentos es del: 30,0%, en los progresadores rápidos 32,0% y en los estables persistentes del 21,9%.*

•GRUPO DE LESION ORAL D (Adenopatías/ Parótida/N.Mentoniana)

-El bajo número en la muestra, supone un gran inconveniente para el análisis de las lesiones del grupo D.

-En las variables Edad, Peso, T-INF (años) y T-LES (años) no hay diferencias significativas.

-En cuanto al Sexo, encontramos una diferencia no significativa, con una distribución en varones del 2,1% y en mujeres un 0,0%.

-En el Estado Civil, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las variables.

-En cuanto a la Raza, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la blanca, los resultados de lesión oral tipo D por raza, no son estadísticamente significativos (1,6% en raza blanca frente a 0,0% en otra).

- En el Nivel Social, encontramos una distribución de Baja=2,0%; Medio=0,72%; Alto=6,3%. La muestra es baja y no existen diferencias significativas.
- En cuanto a la Higiene, en la Mala=0,0%; Regular=2,0%; Buena=2,3%. En este caso hay muy baja muestra y no hay diferencias significativas.
- El uso habitual de Droga, no presenta una diferencia significativa, aunque sí hay un ligero aumento de frecuencia de lesiones del grupo D, en los que lo usan habitualmente.
- El grupo Accidental y Transfusional no presentan diferencias significativas y serán aquellos que presenten respuesta=no para estas variables quienes van a tener lesiones del grupo D.
- Vertical y Quirúrgica, tienen una respuesta negativa siempre.
- En cuanto a si el paciente es Fumador hay una pequeña diferencia más elevada, no significativa para aquellos con respuesta afirmativa en esta variable frente a lesiones del grupo D, mientras que con Bebedor ocurre que tiene una diferencia más elevada en aquellos con respuesta=no para esta variable.
- En Leucoplasia Velloso, hay una pequeña mayor diferencia en respuesta=sí para esta variable frente a presencia de lesión oral del grupo D. Con Micosis ocurre lo mismo.
- En la patología periodontal encontramos mayor presencia de lesiones orales del grupo D no significativa en GBacteriana y Periodontitis en respuesta=sí mientras que en GHPV y GUNA en respuesta=no.
- Cuando el Kaposi está ausente, hay más presencia de las lesiones del grupo D.
- En el Cáncer oral, no hay respuestas afirmativas en esta variable.
- Aftas: no existe ninguna tendencia evidente en ninguna de las categorías.
- Sintomático, hay una mayor diferencia no significativa con 2,6% en respuesta afirmativa en sintomático frente a lesiones del grupo D.
- En la patología sistémica, como Esplenectomía, Endocardio, Neumonía, Encefalitis, Embolismo y Pericardio obtenemos una diferencia no significativa.
- En la serología vírica positiva frente a lesiones orales del grupo D, encontramos que que no nos indica ningún dato importante. Analizando la Hepatitis en B y C, encontramos que aumenta la presencia de lesiones orales del grupo D, cuando hay respuesta afirmativa para estas variables.
- En la TBC, no hay diferencia significativa, tan sólo hay 7 casos de esta patología, pero las frecuencias en respuesta afirmativa para aumentar la frecuencia es del 14,3% mientras que en respuesta negativa es del 1,2%.
- En el Programa de Desintoxicación, obtenemos una diferencia no significativa.

-En el Grupo de riesgo Heterosexual, aumenta la frecuencia en respuesta=sí muy ligeramente en lesión oral del grupo D. El grupo de riesgo ADVP, es no significativo.

-En el Grupo de riesgo de Homosexuales, la diferencia es no significativa, aumenta la frecuencia de lesiones orales en respuesta afirmativa.

-En el **Comportamiento sexual de Bisexuales**, hay una *diferencia significativa*. Sólo hay 16 pacientes con Gs-Bisexuales =sí. Concluimos que hay asociación entre esta variable y la presencia de lesiones orales.

-El Tratamiento realizado en estos pacientes, no condiciona una diferencia significativa para la aparición de lesiones orales tipo D. Es algo menor la frecuencia para respuesta afirmativa, pero es mínima.

-La causa por la que el paciente se hace sintomático, no origina significación en la asociación con lesiones orales del grupo D.

-La Presencia de Tatuajes es no significativa.

-Cuando hacemos una distribución de la muestra según la Clasificación del estado de inmunodeficiencia podemos concluir que no hay significación en la distribución y asociado a lesiones orales del grupo D. Queda así: Progresadores lentos=0,0%; Progresador rápido=2,0% y Estable persistente=1,8%.

IV.II.2.3. OTRA CLASIFICACION DE LESIONES ORALES

Posteriormente, se han creado otras 3 nuevas variables, que reflejan lesiones orales según una clasificación utilizada internacionalmente, que es la de la EC-Clearinghouse.

LES-E: Micosis, Velloso, Kaposi, GBacter., GUNA, Periodontitis

LES-F: Herpes, GHPV, Parótida, Aftas (VIH y ddC)

LES-G: Mentoniano, Adenopatías, Aftas (Vanal)

Los resultados de dicha clasificación son, si tenemos en cuenta todos los casos: En Lesión E, un 51,8% con un total de 131 casos. En Lesión F, un 12,3% con un total de 31 casos y en Lesión G, un total de 3 casos que tan sólo constituye el 1,2%.

•IV.II.2.3.1. Estadística Descriptiva (LESION ORAL GRUPO E)

El número de casos con lesión oral Grupo E, es de un total de 131.

Las lesiones que constituyen este grupo son Micosis, Velloso, Kaposi, GBacter, GUNA y Periodontitis.

-Variables cuantitativas (pacientes)

La **Edad** media de las personas que padecen lesión oral E en el momento del diagnóstico es de 35,71 años, con un mínimo de 23 y un máximo de 71. Con un **Peso** de 67,45 kg, siendo el mínimo de 45 y el máximo de 103.

Hablando del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el momento en que se realiza la primera analítica podemos afirmar que **T-INF** es de 4,88 años, mientras que el tiempo transcurrido desde que se diagnostica la infección VIH hasta el momento en que se realiza el diagnóstico **T-LES** es de 5,51 años. Vemos las tablas adjuntas para valorar el error estándar y las desviaciones estándar correspondientes.

LES E	N Obs	Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	122	EDAD		107	36.5	10.03	0.97	20	72
	N4	PESO	103	69.24	11.95	1.178	46	105	
SI	131	EDAD		123	35.71	8.966	0.808	23	71
		N4	PESO	119	67.45	10.75	0.986	45	103

LES E	N Obs	VARIABLE	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	122	T-INF	116	3.686	3.212	0.298	0	10.42
		T-LES	116	4.345	3.237	0.301	0	10.5
SI		T-INF	126	4.88	3.357	0.299	0	14.08
		T-LES	125	5.517	3.303	0.295	0.08	15

Tabla 42. Análisis de la variable Edad y Peso.

Tabla 43. Análisis de la variable T-INF y T-LES.

-Variables cualitativas (pacientes)

El **Sexo** de los pacientes de nuestra muestra que tienen lesiones orales del grupo E, es fundamentalmente masculino, con un 81,68%, con 107 casos. Las mujeres representan únicamente un 18,32%.

El **Estado Civil** de estos pacientes es fundamentalmente Solteros con 44,83%, seguido de Casados con un 31,90% y de Otros con 22,41%.

Tenemos que casi todos los casos 130 de 131 pertenecen a la **Raza Blanca**. El **Nivel Social** es fundamentalmente Medio con un 62,93%, seguido con un 29,31% del nivel Bajo. La **Higiene** en estos pacientes es Regular, con un 44,74%, mientras que un 41,23% la tiene Mala.

TABLE OF C5 BY LES_E

C5 (HIGIENE)	LES_E		Total
	NO	SI	
MALA	18 18,95	47 41,23	65
REGULAR	50 52,63	51 44,74	101
BUBNA	27 28,42	16 14,04	43
Total	95	114	209

Frequency Missing = 44

Tabla 44. Análisis de la variable Higiene.

El **Grupo de Riesgo** al que pertenecen es fundamentalmente **ADVP** con un 56,49%, seguido del grupo de Homosexuales con 20,61%, y luego de cerca de Heterosexuales con un 13,74%. El resto de las posibilidades o combinaciones es de poca frecuencia como podemos observar en la tabla adjunta.

TABLE OF C6 BY LES_E

Frecuency Col Pet	LES_E		Total
	NO	SI	
HETEROSEX.	25 20.49	18 13.74	43
ADVP	58 47.54	74 56.49	132
HOMOSEX.	27 22.13	27 20.61	54
DESCONOCIDO	5 4.10	4 3.05	9
POSTRANSFUS.	1 0.82	1 0.76	2
EX-ADPV	2 1.64	3 2.29	5
10	0 0.00	2 2.29	2
12	2 1.64	1 0.76	3
20	2 1.64	1 0.76	3
Total	122	131	253

Tabla 45. Análisis de la variable Grupo de Riesgo.

El **Comportamiento Sexual** en estos pacientes es fundamentalmente Heterosexual con un 76,15% con 99 casos, tenemos después 21 casos de Homosexuales y 7 casos de Bisexualidad.

El uso de **Droga** de forma habitual constituye un 25,19% en frecuencia. **ADVP** se manifiestan usuarios un 16,79% con presencia de lesiones orales E.

La posibilidad de que la transmisión sea **Accidental** en este grupo de pacientes es nula, el único caso con lesión oral no está aquí. En transmisión por **Transfusión**, sí tenemos que hay un caso de los 2 existentes que tiene lesión oral del grupo E.

No hay ninguna respuesta afirmativa en la variable **Quirúrgica** ni **Vertical**.

El hecho de que nuestros pacientes sean a la vez **Fumadores** y se asocian a Lesión del grupo E, tenemos que un 45,80% sí lo hacen, y con **Bebedores** ocurre lo mismo prácticamente que un 32,82% sí se asocian.

Entrando dentro de la patología oral, valoramos que la presencia de **Leucoplasia Velloso**, lesión que se incluye dentro de nuestro grupo tiene lugar en 54 casos, con un 41,22%, **Micosis** con un 67,18%, **Parótida** con un 2,29% y **Adenopatías** con un 1,53%. En **Herpes** tenemos un 8,40%.

Dentro de la afectación periodontal encontramos que **GHPV** hay 2 casos con un 1,53%, **GBacter** un 14,50% con 19 casos, **GUNA** 5 casos con 3,82% y **Periodontitis** un 26,72%.

TABLE OF C16 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	77	199
	100.00	58.78	
SI	0	54	54
	0.00	41.22	
Total	122	131	253

TABLE OF C17 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	43	165
	100.00	32.82	
SI	0	88	88
	0.00	67.18	
Total	122	131	253

TABLE OF C18 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	128	250
	100.00	97.71	
SI	0	3	3
	0.00	2.29	
Total	122	131	253

TABLE OF C19 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	129	251
	100.00	98.47	
SI	0	2	2
	0.00	1.53	
Total	122	131	253

TABLE OF C20 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	116	120	236
	95.08	91.60	
SI	6	11	17
	4.92	8.40	
Total	122	131	253

TABLE OF C21 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	129	251
	100.00	98.47	
SI	0	2	2
	0.00	1.53	
Total	122	131	253

TABLE OF C22 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	131	234
	100.00	100.00	
SI	0	19	19
	0.00	14.50	
Total	122	131	253

TABLE OF C23 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	126	248
	100.00	96.18	
SI	0	5	5
	0.00	3.82	
Total	122	131	253

TABLE OF C24 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	96	218
	100.00	73.28	
SI	0	35	35
	0.00	26.72	
Total	122	131	253

TABLE OF C25 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	131	253
	100.00	100.00	
Total	122	131	253

TABLE OF C26 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	120	242
	100.00	91.60	
SI	0	11	11
	0.00	8.40	
Total	122	131	253

TABLE OF C27 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	122	131	253
	100.00	100.00	
Total	122	131	253

TABLE OF C28 BY LES_E			
Frequency	NO	SI	Total
Col Pet			
NO	117	125	242
	95.90	95.42	
VANAL	0	1	1
	0.00	0.76	
VIH	3	4	7
	2.46	3.05	
dIdC	2	1	3
	1.66	0.76	
Total	122	131	253

Tabla 46. Análisis de la variable Lesiones Orales.

En **Neuropatía mentoniana** y **Cáncer Oral**, no encontramos ningún caso. En **Kaposi**, hay una asociación de 11 casos, con un 8,40%.

Las **Aftas**, entendidas como en todas sus variedades, encontramos que **Aftas Vanal**, hay un caso, **Aftas por VIH** hay 4 casos asociados a lesiones del grupo E, y por **ddC** hay un caso.

El paciente que presenta lesiones E, es en nuestro estudio un 82,44% **Sintomático**, dato de frecuencia importante y elevado. Con un total de 108 casos.

En la patología sistémica, tenemos un 2,29% de casos de **Endocarditis**, mientras que no hay ningún caso de **Pericardio** ni **Embolismo**.

Hay 3 casos asociados de **Neumonía**, 1 de **Encefalitis** y otro de **Esplenectomía**.

No hubo ninguna respuesta afirmativa para **Sepsis**.

En la serología vírica asociada a lesiones del grupo E, en pacientes VIH, encontramos que la mayor frecuencia está en la asociación de **Hepatitis B y C**, con un 44,27%, luego el **CMV** con un 25,95%, seguido del **VEB** con un 22,90%, y el **Toxoplasma** con un 16,79%, la presencia de **VPH** es de 4,58% tan sólo.

En patología de **Lúes**, hay un 12,98% de nuestros pacientes que tienen esta asociación, prácticamente igual a la de los pacientes que con respuesta afirmativa para lúes, tienen lesión pero no del grupo E.

En **TBC**, podemos afirmar que un 3,82% tiene lesión oral E, y un 19,85% con **Mantoux** positivo.

No hay respuestas positivas para **Legionella**, **Clostridium** y **Pneumocystis**. El caso que hemos encontrado con **Micobacteria** se halla dentro del grupo de lesiones E.

El **Tratamiento** que tiene mayor frecuencia es el de Ninguno con un 28,24%, seguido de AZT con 10,69%, AZT+ddC con 12,98% y AZT+ddC+Otros con un 9,92%. Ver tabla siguiente.

TABLE OF C49 BY LES E

C49 (TRTO)	LES E		Total
	NO	SI	
Frequency			
Cel Pet			
AZT	20	14	34
	16,39	10,69	
ddI	9	2	11
	7,38	1,53	
ddC	5	2	7
	4,10	1,53	
OTROS	2	9	11
	1,64	6,87	
NINGUNO	50	37	87
	40,98	28,24	
12	5	13	18
	4,10	9,92	
13	14	17	31
	11,48	12,98	
14	2	10	12
	1,64	7,63	
24	2	4	6
	1,64	3,05	
34	3	3	6
	2,46	2,29	
124	5	7	12
	4,10	5,34	
134	5	13	18
	4,10	9,92	
Total	122	131	253

Tabla 47. Análisis de la variable Tratamiento.

La **Causa** por la que estos pacientes se han hecho **Sintomáticos** está definida por la asociación de **Micosis con Otras** con un 27,27%, seguido de **Micosis** aislada con 20,91%. También es frecuente la asociación de **Micosis con Velloso y Otras**, y **Micosis con Velloso**.

La totalidad de los pacientes que presentaron **Tatuajes**, que fueron 9 presentan Lesión oral grupo E.

Dentro de los pacientes que están dentro de un **Programa de Desintoxicación** tenemos que un 6,11% del total de la muestra están dentro del grupo de lesiones E.

•Si aplicamos los mismos porcentajes a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados son

Valorando el **Grupo de Riesgo** tenemos que la mayor frecuencia se encuentra dentro del colectivo de **ADVP** con un 58,78%, seguido casi con iguales valores por el colectivo de **Homosexuales** con 22,14% y el de **Heterosexuales** con un 16,03%. El resto de los grupos como **Desconocido**, **Transfusional** y **EXADVP** presentan unas frecuencias mínimas.

En el **Comportamiento Sexual**, va a responder **NC** (no contesta) un 1,53% de la muestra, mientras que la gran mayoría es **Heterosexual** con lesión E, un 75,57%, seguido de **Homosexual** con un 16,79% y con **Bisexual** con un 6,11%.

En la **Hepatitis B**, encontramos que un 60,31% padece esta enfermedad vírica asociada a lesiones del grupo E, con un 54,20% de pacientes que padecen **Hepatitis C**.

Analizando el **Tratamiento**, tenemos que 56,49% de pacientes tienen **AZT** como principal fármaco antirretroviral, con 19,85% con **ddI**, y 26,72% con **ddC**, y a su vez tienen lesiones orales del grupo E.

Dentro de la **Causa** por la que el paciente se ha hecho **Sintomático**, sigue encabezando la lista la **Micosis**, con un 66,41%, seguido de **Leucoplasia Velloso** con un 32,06% y con **Otra** con un 51,15%.

Dentro de la **Clasificación Inmunológica**, hay que destacar que con una frecuencia perdida de 24 casos, 12 de los cuales pertenecen al grupo de Lesiones del grupo E, tenemos que en el grupo de **Progresadores Lentos** tenemos 4 casos, con un 3,36%, en el de **Progresadores Rápidos** 31 casos con un 26,05% y en el de los **Estables Persistentes** un 70,59% con 84 casos. Concluimos diciendo que el grupo de **Estables Persistentes** es el que en la lesión E lleva la mayoría.

TABLE OF CL_INF BY LES_E

CL_INF	LES_E		Total
Frequency Col_Pet	NO	SI	
PROG. LENTO	6 5.45	4 3.36	10
PROG. RAPID	19 17.27	31 26.05	50
ESTABLE PERS	85 77.27	84 70.59	169
Total	110	119	229

Frequency Missing = 24

Tabla 48. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica.

•IV.II.2.3.2. Estadística Analítica (LESION ORAL GRUPO E)

Las tablas quedan completas con la información especificada en los apartados descriptivos previos del estudio analítico (media, desviación estándar ...); esto es, para este apartado referente a comparaciones entre lesión oral grupo E (SI/NO) la descriptiva de cada grupo se ha descrito antes.

-Variables cuantitativas (pacientes)

Comprobado previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, se detectan desajustes significativos para las cuatro variables que se ofrecen a continuación. Por ello, aunque se adjunta el valor del test *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico).

Con la **Edad**, no obtenemos diferencia significativa, al igual que con el **Peso**.

En **T-INF** o tiempo transcurrido en años desde que se diagnosticó la infección VIH hasta que se ha realizado la primera analítica, sí que obtenemos *una mayor media de años* en lesión del grupo E de SI. Ocurre lo mismo con **T-LES** o tiempo transcurrido en años desde que se diagnosticó la infección VIH hasta que se realizó el diagnóstico de lesión oral, con *una mayor media de años* en este grupo de lesiones.

-Variables cualitativas (pacientes)

En el **Sexo** tenemos que hay una *diferencia significativa*, siendo más frecuente los casos de lesión oral E con Varones, con un 55,4% y en mujeres un 40%. Hemos aplicado el χ^2 con una probabilidad asociada de 0,037. En el **Estado Civil**, no es aplicable este test sin agrupar celdas; no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías. En la **Raza**, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza

distinta a la blanca, los resultados de lesión oral tipo A por raza no son estadísticamente significativos (51,8% en raza blanca frente a 50,0% en otra).

Nivel Social, no hay diferencia significativa. Tenemos un 66,7% en Baja, Medio un 50,0% y Alto un 56,3%. **Higiene**, aplicando el test de χ^2 obtenemos una *diferencia significativa*, con una probabilidad de 0,001, con una distribución de Mala: 72,3%; Regular: 50,5% y Buena un 37,2%.

Higiene	χ^2	0,001	Diferencia significativa Mala: 72,3%; Regular: 50,0%; Buena: 37,2%
---------	----------	-------	---

Tabla 49. Análisis de la variable Higiene.

El **Grupo de Riesgo**, no es aplicable ningún test sin agrupar, luego se analiza como dicotómica. Ocurre lo mismo con **Comportamiento Sexual**.

Analizando dicotómicamente el **Grupo de Riesgo**, obtenemos que el grupo **Heterosexual**, como en el colectivo **Homosexual** no presentan una diferencia significativa, teniendo incluso una frecuencia menor de lesiones orales E los pacientes que respondían afirmativamente a la variable, mientras que en **ADVP** a pesar de no ser significativa la diferencia, era algo mayor cuando la respuesta es SI. El hecho de Desconocer el contacto con el VIH alcanza una frecuencia menor para aquellos que tienen lesiones orales y eran afirmativos para esta variable. En el grupo de riesgo de **Transfusiones**, la frecuencia en lesiones orales E, era ligeramente mayor en frecuencia cuando era afirmativa la respuesta.

En cuanto al **Comportamiento Sexual**, tenemos que el resultado es de no significación para todas aquellas variables que controlan la posibilidad de asociación entre el **Heterosexual**, **Homosexual**, **Bisexual** y que **No conteste**, siendo un poco mayor la diferencia en la frecuencia en aquellos cuya respuesta es afirmativa para el comportamiento Heterosexual.

El hecho de utilizar **Droga** habitualmente sí *es significativo* en presencia de lesiones orales E, obteniendo un 48,5% para respuesta de NO y un 64,7% en respuesta de SI. El ser **ADVP** no es significativo.

Droga	χ^2	0,039	Diferencia significativa No: 48,5%; Si: 64,7%
-------	----------	-------	--

Tabla 50. Análisis de la variable Droga.

En los Grupos de riesgo **Accidental**, **Transfusional**, **Quirúrgico** y **Vertical** no son significativas las asociaciones, en el primer caso por tener tan sólo 1 caso Accidental y en los otros tres por tener todos los casos respuesta NO en esta variable.

El hecho de ser **Fumador** determina una *diferencia significativa* con asociación de lesiones orales del grupo E, con una probabilidad de 0,048, y una distribución de frecuencias de 49,2% para respuesta =NO y de 58,1% para respuesta=SI; mientras que no ocurre lo mismo con **Bebedor**.

Fumador	χ^2	0,048	Diferencia significativa No: 46,7%; Sí: 59,4%
---------	----------	-------	--

Tabla 51. Análisis de la variable Fumador.

En **Micosis, Vellosa, Kaposi, GBacteriana, GUNA, Periodontitis**, puesto que son las variables usadas para definir si existe o no lesión oral, no puede buscarse asociación entre variables iguales.

La patología de **Parótida**, determina que no haya significación en la diferencia, sólo hay 3 casos de parótida. En **Adenopatías** ocurre lo mismo, sólo hay 2 casos.

En patología **Herpética**, hay un 50,9% en respuesta=No y Sí un 64,7%, siendo no significativa la asociación.

GHPV hay una diferencia no significativa, aplicando el test de Fisher. En patología del **Nervio mentoniano** y **Cáncer Oral**, como no hay ninguna respuesta afirmativa, tenemos no significación. En **Aftas**, no es aplicable el test χ^2 sin agrupar celdas, no obstante; no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

El que sea **Sintomático** el paciente sí confiere una *diferencia significativa*, tenemos que con respuesta=NO, hay un 23,2% y SI=70,1%. La probabilidad es de 0,001, con χ^2 .

Sintomático	χ^2	0,001	Diferencia significativa No: 23,2%; Sí: 70,1%
-------------	----------	-------	--

Tabla 52. Análisis de la variable Sintomático.

En la patología sistémica, tenemos que no hay significación para **Embolismo, Pericardio** y **Sepsis**, puesto que no hay ningún caso de respuesta positiva.

En **Neumonía**, sólo hay 5 casos con esta patología, no hay diferencia significativa. En **Encefalitis** y **Endocarditis** no es significativa la diferencia entre la presencia de estas variables y la de lesiones orales del grupo E. Hay un número de casos de 2 para Encefalitis y 3 para Endocarditis y se encuentran estos últimos en lesiones del grupo A. El haber recibido tratamiento de **Esplenectomía**, establece una diferencia no significativa puesto que hay sólo 4 casos entre nuestros pacientes a los que se les realizó.

En la patología vírica, obtenemos que no hay significación en los casos de serología positiva a los siguientes virus analizados: **VEB, Toxoplasma, CMV** y **VPH**. En el caso de la **Hepatitis**, analizado como variable dicotómica obtenemos una no significación

también, y observamos un ligero aumento de la frecuencia de estas patologías en presencia de lesiones orales del grupo E.

En la presencia de **Lúes**, obtenemos una diferencia no significativa, con la aplicación del test de χ^2 , con una ligera mayor frecuencia cuando la respuesta es sí en relación con las lesiones orales del grupo E.

En **TBC** y **Mantoux** positivo, no tenemos diferencia significativa, siendo mayor la frecuencia de respuesta sí en estas variables con lesiones orales E.

En el caso de *Legionella*, *Clostridium* y *Pneumocystis*, no se puede aplicar ningún test porque todas las respuestas fueron negativas.

En el caso de las **Micobacterias**, sólo hubo un caso en el que fue positivo. No es significativo.

Cuando los pacientes tenían **Tatuajes**, *sí resulto significativo* en asociación con lesiones orales del grupo E, con una probabilidad de 0,004. Aplicando el test de Fisher. Con respuesta de NO tenemos un 50,0% y con respuesta SI tenemos un 100%. Tenemos 9 tatuajes.

En la inclusión de un **Programa de Desintoxicación**, no es significativa la diferencia. Hay 10 pacientes incluídos dentro de ella, con una respuesta NO a esta variable tenemos un 50,6%, y con respuesta SI un 80%.

Analizando el **Tratamiento**, como variables dicotómicas, tenemos que el **T-AZT** *sí es significativo*, con la aplicación del test de χ^2 con una probabilidad de 0,020. Con una frecuencia de 44,5% cuando la respuesta es NO para la variable y cuando es afirmativa de 59,2%.

Ocurre que con **T-ddI** y **T-ddC** no son significativas las diferencias obtenidas, pero sí hay una mayor frecuencia para lesiones orales del grupo E cuando las respuestas son afirmativas. Con **T-Otro** ocurre que los resultados obtenidos, son *significativos en la diferencia*, con una probabilidad de 0,001, aplicando siempre el mismo test.

T_AZT	χ^2	0,020	Diferencia significativa No: 44,5%; Si: 59,2%
T_DDI	χ^2	0,590	Diferencia significativa No: 51,0%; Si: 55,3%
T_DDC	χ^2	0,397	Diferencia significativa No: 50,3%; Si: 56,5 %
T_OTRO	χ^2	0,001	Diferencia significativa No: 45,2%; Si: 70,8%

Tabla 53. Análisis de la variable Tratamiento.

Respecto a la **Causa** por la que el paciente se ha hecho **Sintomático** obtenemos que hay una *diferencia significativa* para **C-Micosis** y **C-Velosa**; así como para **C-Otra** siendo las probabilidades en los 2 primeros casos $<0,001$ y en el último caso de $0,002$.

C_Micosis	X ²	<0,001	Diferencia significativa No: 30,6%; Si: 79,8 %
C_Velosa	X ²	<0,001	Diferencia significativa No: 42,4%; Si: 97,7%

Tabla 54. Análisis de la variable **Causa Sintomático**.

En cuanto la **Clasificación** según el estado **Inmunológico** obtenemos que no hay una diferencia significativa obtenida, con una distribución de frecuencias de 40,0% para los *Progresadores Lentos*, 62% de los *Progresadores Rápidos* y de 49,7% para los *Estables Persistentes*, en presencia de lesiones orales del grupo E.

•IV.II.2.3.3. Estadística Descriptiva (LESION ORAL GRUPO F)

Hay que destacar que el número total de casos descritos es de 31.

Las lesiones orales que lo constituyen son : Herpes, GHPV, Parótida, Aftas (VIH y ddC).

-Variables cuantitativas (pacientes)

En la **Edad** de los pacientes de nuestra muestra que presentan estas lesiones encontramos que la edad media es de 37,36 años, con un mínimo de 28 y máximo de 60 años. El **Peso** es de 67,72 kg, con 49 de mínimo y 103 de máximo.

El tiempo medio transcurrido desde que se ha diagnosticado infección VIH hasta que se les ha realizado la primera analítica es de **T-INF** (años) 4,35 años, y hasta que se ha realizado nuestro diagnóstico de lesión oral es de **T-LES** (años) de 5,02 años. En las tablas que se acompañan, valoramos el error y la desviación estándar de cada variable.

LES F	N Obs	Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	222	EDAD		202	35.9	9.687	0.682	20	72
		N4	PESO	194	68.36	11.28	0.81	45	105
SI	31	EDAD		28	37.36	7.68	1.451	28	60
		N4	PESO	28	67.72	11.87	2.242	49	103

LES F	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	222	T-INF	211	4.3	3.338	0.23	0	14.08
		T-LES	210	4.942	3.333	0.23	0	15
SI	31	T-INF	31	4.355	3.377	0.607	0.08	10.17
		T-LES	31	5.026	3.26	0.585	0.42	10.33

Tabla 55. Análisis de la variable **Edad y Peso**.

Tabla 56. Análisis de la variable **T-INF y T-LES**.

-Variables cualitativas (pacientes)

El **Sexo** predominante de los pacientes de nuestra muestra que presentan lesiones orales del grupo F, es el masculino, como en todas las lesiones orales, constituye un 80,65%, mientras que el femenino es el de 19,35%.

La mayoría presenta un **Estado Civil** de Casado, con un 44%, seguido de Soltero con un 40%. La totalidad de los casos pertenecen a la **Raza Blanca**. Con un **Nivel Social** de tipo Medio con un 72%, y prácticamente igual de Bajo y Alto, con un 16 y 12% respectivamente. Su **Higiene** es Regular con un 52% y Buena con un 32%.

TABLE OF C5 BY LES_F

C5		(HIGIENE)	
LES_F	NO	SI	Total
Frequency			
Col Pet			
MALA	61	4	65
	33.15	16.00	
REGULAR	88	13	101
	47.83	52.00	
BUENA	35	8	43
	19.02	32.00	
Total	184	25	209

Frequency Missing = 44

Tabla 57. Análisis de la variable Higiene.

El **Grupo de Riesgo** es fundamentalmente ADVP con un 38,71%, mientras que los Homosexuales constituyen un 29,03%, el resto de los grupos tienen mucha menor frecuencia.

TABLE OF C6 BY LES_F

C6 (GRUPO RIESGO)		LES_F	
LES_F	NO	SI	Total
Frequency			
Col Pet			
HETEROSEX.	41	2	43
	18.47	6.45	
ADVP	120	12	132
	54.05	38.71	
HOMOSEX.	45	9	54
	20.27	29.03	
DESCONOCIDO	6	3	9
	2.70	9.68	
POSTRANSFUS.	1	1	2
	0.45	3.23	
EX-ADVP	4	1	5
	1.80	3.23	
10	2	0	2
	0.90	0.00	
12	2	1	3
	0.90	3.23	
20	1	2	3
	0.45	6.45	
Total	222	31	253

Tabla 58. Análisis de la variable Grupo de Riesgo.

El **Comportamiento Sexual** es Heterosexual con un 54,84% seguido de colectivo Homosexual con un 16,13%, y Bisexual con un 19,35%. Sólo utilizan habitualmente **Droga** en un 12,90%. Tan sólo 2 casos de la muestra son **ADVP**. Siguiendo con los grupos de riesgo, no hay ningún caso **Accidental**, ni **Vertical** y **Quirúrgico**. Tan sólo hay un caso de **Transfundido** que presenta este tipo de lesión F.

En el caso de **Fumador**, tenemos que un 38,71% presenta este hábito asociado a lesiones orales F, y un 29,03% es **Bebedor**.

Entrando en Lesiones orales, la **Leucoplasia Velloso** constituye un 22,58%, mientras que la **Micosis** un 38,71%, ligeramente mayor, y patología de **Parótida** un 9,68%. Sólo un 3,23% de **Adenopatías**, y un 54,84% de **Herpes**.

En la patología periodontal tenemos que un 6,45% presenta **GHPV**, un 9,68% **GBacteriana**, no hay ningún caso de **GUNA** y un 19,35% de **Periodontitis**.

En patología del **Nervio mentoniano**, no hay ninguna respuesta positiva, y en **Kaposi** tenemos 2 casos de la muestra que tiene una frecuencia de 6,45%.

No hay ningún caso de **Cáncer Oral**. En **Aftas**, tenemos la distribución de que **Vanales**, no hay ningún caso, mientras que asociadas a **VIH** se encuentran los 7 casos diagnosticados y por **ddC** están los 3 casos diagnosticados, (esta patología se encuentra del grupo de lesiones F)

Un total de 80,65% de estos pacientes con lesiones F están **Sintomáticos** para el **VIH**.

Analizando la patología por sistemas, encontramos que **Endocarditis**, tenemos un caso, ningún caso de **Pericarditis**, ni **Embolismo**, ni **Neumonía** y tampoco de **Sepsis**. Tan sólo un caso de **Encefalitis**, y tampoco ningún tratamiento realizado de **Esplenectomía**.

En patología vírica, la serología para el **VEB** fue positiva en un 22,58%, para el **Toxoplasma** en un 35,48% y **CMV** en un 35,48%. En **Hepatitis** tenemos que la **B** supone un 22,58% y la combinación de **B** y **C** un 35,48%. No hay ningún caso positivo para el **VPH**.

En patología **Luética** tenemos 4 casos con un 12,90%.

Tan sólo hay un caso de **TBC** con un 3,23% y 6 casos con **Mantoux** positivo con un 19,35%. No hay ningún caso positivo para **Clostridium**, **Legionella** y **Pneumocystis**. Tampoco hay casos positivos para **Micobacterias**.

En el **Tratamiento** que realizan estos pacientes, destacamos que el predominante en frecuencia es que no hagan tratamiento: **Ninguno**, con 6 casos. Le sigue la combinación de **AZT** y **ddC** con 5 casos, y luego con 4 casos el combinado de **AZT**, **ddC** y **Otros**.

La **Causa** por la que los pacientes se han hecho **Sintomáticos**, se resume en **Otras** con 9 casos, y combinación de **Micosis** y **Otras** con 9 casos. Tan sólo hay un caso con **Leucoplasia Velloso** y 3 con **Micosis** aislada.

En presencia de **Tatuajes** se diagnostica lesión oral F, en 1 caso, con 3,23% de frecuencia.

Tan sólo uno de los pacientes que diagnosticamos estas lesiones está incluido dentro de un **Programa de Desintoxicación**.

- Si aplicamos los mismos resultados, a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados son

En cuanto al **Grupo de Riesgo** tenemos que hay 13 casos con **ADVP**, siendo el más frecuente, seguido de 12 casos siendo **Homosexual** y 4 casos con **Heterosexual** como su primer contacto con el virus VIH. 4 de los 7 casos de grupo de riesgo **Desconocido** están con lesión oral F.

En el **Comportamiento Sexual** predomina el **Heterosexual** con 17 casos, seguido del **Homosexual** con 6 casos y 7 casos de **Bisexualidad**.

En **Hepatitis**, tenemos que en la **B**, hay 18 respuestas positivas en la serología, y para la **C** un total de 12.

En el **Tratamiento**, tenemos que pacientes que toman **AZT** y a su vez están con lesiones diagnosticadas de grupo F, hay 17 casos, seguido de 12 casos de **ddC**, 11 casos de **Otro** y 7 casos de **ddI**.

En la **Causa** por la que se han hecho **Sintomáticos**, están **Micosis** con un total de 16 casos, **Vellosa** con un total de 5 casos y **Otras causas**, que es la más frecuente con 21 casos.

En la **Clasificación** por el estado **Inmunológico**, obtenemos una frecuencia perdida de 24 casos, no hay ningún caso que afecte al diagnóstico de lesiones del grupo F y la distribución queda así, con ningún caso de *Progresador Lento*, 10 casos de *Progresadores rápidos* y 21 casos de *Estables Persistentes*.

•IV.II.2.3.4. Estadística Analítica (LESION ORAL GRUPO F)

Las tablas quedan completas con la información especificada en los apartados descriptivos previos del estudio (media, desviación estándar...); esto es para comparaciones entre lesión oral F (SI/NO) la descriptiva está en el apartado anterior.

-Variables cuantitativas (pacientes)-

Comprobado previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro-Wilk, se detectan desajustes significativos para las cuatro variables que se ofrecen a continuación. Por ello, aunque se adjunta el valor del test *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico).

En cuanto a **Edad** y **Peso** obtenemos unas diferencias no significativas. Igualmente ocurre con el tiempo transcurrido desde que se realizó el diagnóstico de infección VIH hasta la realización de la primera analítica **T-INF (años)** y también lo mismo con **T-LES (años)** que es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta la realización de nuestro estudio.

-Variables cualitativas (pacientes)

En el **Sexo**, tenemos que no es significativo, es prácticamente igual la frecuencia de pacientes del sexo Varón frente a Mujer con una frecuencia del 13,0% y 10,0% respectivamente.

En el **Estado Civil**, no es aplicable el test χ^2 sin agrupar celdas, no obstante, no se detecta ninguna tendencia evidente en ninguna de las categorías.

En cuanto a la **Raza**, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la Blanca; los resultados de lesión oral tipo F por raza no son estadísticamente significativos (12,4% en raza blanca frente a 0,0% en otra).

En el **Nivel Social**, no hay diferencia significativa, estableciéndose una distribución de frecuencias de Bajo: 7,8%; Medio: 12,3% y Alto: 18,8%.

En **Higiene**, tenemos una diferencia no significativa, con Mala: 6,2%; Regular: 12,9% y Buena :18,6%.

En el uso habitual de **Droga** no tenemos una diferencia significativa, así como con el ser **ADVP**, e incluso es más frecuente la presencia de lesiones orales F cuando es negativa la respuesta a estas variables.

En el grupo de riesgo **Accidental, Transfusional, Vertical y Quirúrgico** no hay significación. En Accidental, el único caso para esta variable no tiene lesión F. En las otras no hay respuestas afirmativas.

En el ser **Fumador y Bebedor**, no hay diferencias significativas, y las frecuencias son prácticamente iguales en el caso de respuestas afirmativas o negativas en las variables asociadas a lesiones orales F.

En lesiones orales como la **Leucoplasia Velloso**, tenemos que es no significativa, con frecuencias prácticamente iguales en las 2 respuestas.

En **Micosis**, tenemos que hay una ligerísima mayor frecuencia cuando la respuesta es sí.

En **Adenopatías**, hay sólo 2 casos de ellas, y tenemos una frecuencia para respuesta afirmativa de 50%.

En patología periodontal, exceptuando **GHPV**, tenemos unas diferencias no significativas para las variables orales de **GBacteriana, GUNA y Periodontitis**. Aunque la frecuencia de **GBacteriana y Periodontitis** es algo mayor en respuesta afirmativa, en **GUNA** es mayor en negativa.

En **Nervio Mentoniano y Cáncer oral** no hay respuesta afirmativa en estas variables.

En **Kaposí**, tenemos que la diferencia es no significativa, tenemos algo más alta la frecuencia en el caso de variable afirmativa, pero no es significativo.

El ser el paciente **Sintomático**, *sí es significativo* con una probabilidad de 0,016 aplicando el test de χ^2 , con unas frecuencias de respuesta negativa de 6,1% y respuesta afirmativa de 16,2%.

Sintomática	Fisher	0,016	Diferencia significativa No: 6,1%; Sí: 16,2%
-------------	--------	-------	---

Tabla 59. Análisis de la variable Sintomático.

En patología sistémica, tenemos que **Endocardio, Neumonía y Encefalitis**, la diferencia es no significativa, hay casos aislados en nuestro estudio.

En **Pericardio y Embolismo** no hay respuestas afirmativas.

En el tratamiento de **Esplenectomía**, sólo hay 4 casos hechos en nuestra muestra y ninguno de ellos tienen lesiones orales F. En **Sepsis**, no hay ningún caso afirmativo.

En la serología positiva frente a diferentes virus, tales como **VEB, CMV y VPH** tenemos que no hay significación en las diferencias, y hay mayor frecuencia de asociación a lesiones orales F en el caso del **Toxoplasma** con una frecuencia de respuesta afirmativa para la variable de 23,4% frente a un 9,7% en negativa es *significativa la diferencia con probabilidad de 0,001*; y en **CMV** con un 14,3% en respuesta afirmativa y un 11,4% en negativa. En los otros 2 casos la respuesta afirmativa lleva menor frecuencia que la positiva.

En **TBC y Mantoux** tenemos que, hay mayor frecuencia asociada a la respuesta positiva, aunque no es significativa esta diferencia.

En **Legionella, Clostridium y Pneumocystis**, no hay significación por ser todas las respuestas nulas.

En el caso de **Micobacteria** el único paciente que fue afirmativa la respuesta a la variable no tiene lesiones orales F.

En el hecho de presentar **Tatuajes**, no obtuvimos significación estadística, con un 9 pacientes con tatuajes. Hubo 11,1% de frecuencia en respuesta afirmativa, y un 12,3% en respuesta negativa.

Tatuajes	Fisher	1,0	Diferencia significativa No: 12,3%; Sí: 11,1%. 9 pacientes con tatuajes
----------	--------	-----	--

Tabla 60. Análisis de la variable Tatuajes.

El incluirse dentro de un **Programa de Desintoxicación**, tenemos que tan sólo hay 10 pacientes dentro de ello, pero sólo con un 10% de frecuencia de lesiones orales F, frente a un 12% de los que no pertenecen al Programa de Desintoxicación.

En el **Grupo de Riesgo**, analizado como variable dicotómica tenemos que el que más frecuencia presenta de lesiones orales F, es el **Homosexual, y Desconocido siendo significativas sus diferencias**, mientras que en los otros de **Heterosexual, ADVP** tienen menor frecuencia cuando la respuesta es afirmativa. En el caso de que el grupo de riesgo sea **Transfusional** también tiene mayor frecuencia de lesiones orales F.

En cuanto al **Comportamiento Sexual** los colectivos que presentan mayor frecuencia *con diferencia significativa* en las lesiones orales F es el de **Bisexuales**, con una frecuencia para respuesta afirmativa de 43,8% y en negativa 10,1%; así como **Heterosexuales** con respuesta sí de 9,1% y con respuesta no de 20,9%; seguida de **Homosexuales** que no es significativa su diferencia con respuesta Sí de 13,3% y respuesta No de 12,0%.

En **Hepatitis**, obtenemos que es más frecuente en el caso de respuesta sí a **Hepatitis B**, que en la **C**, que tiene mayor frecuencia en la respuesta no.

Con el **Tratamiento** que se realiza a estos pacientes con lesión F, es más frecuente el **ddC**, que presenta una frecuencia en respuesta sí de 19,4% frente a 10,0% con respuesta no, con una probabilidad de 0,050, hemos aplicado el test de χ^2 aunque obtenemos una respuesta no significativa teniendo en cuenta el número de casos. Luego le sigue en frecuencia el **Otro**, y seguido del **ddI**, y por último el **AZT**.

En la **Causa** por la que el paciente se ha hecho **Sintomático** obtenemos una *diferencia significativa* para la variable **Otras Causas**, con una probabilidad de 0,002, y una frecuencia para respuesta afirmativa de 19,8% y una frecuencia para respuesta negativa de 6,8%. Aplicamos el test de χ^2 .

C. otra	X ²	0,002	Diferencia significativa No: 6,8%; Sí: 19,8%
---------	----------------	-------	---

Tabla 61. Análisis de la variable Sintomático.

En la **C-Micosis** obtenemos una mayor frecuencia para respuesta afirmativa, que no ocurre con la **C-Velosa**.

En la **Clasificación** del estado **Inmunológico**, obtenemos una diferencia no significativa, obteniendo una distribución según la presencia asociada de lesiones orales de grupo F, como *Progresador Lento=0,0%*, *Progresador Rápido=20,0%* y *Estable Persistente=14,4%*

•IV.II.2.3.5. Estadística Descriptiva (LESION ORAL GRUPO G)

Aquí la estadística descriptiva es lo que más importancia tiene puesto que el número de casos es prácticamente nulo.

El número total de casos es de 3 pacientes.

Las lesiones orales que lo constituyen son : Mentoniano, Adenopatías, Aftas (Vanal)

-Variables cuantitativas (pacientes)

La **Edad** media de estos pacientes es de 34,67 años. Con un mínimo de 23 y un máximo de 55.

El **Peso** es de 68,5 kg, con un mínimo de 64 y un máximo de 71,5 kg.

El tiempo medio transcurrido en estos pacientes desde el diagnóstico de infección VIH hasta que se ha realizado la primera analítica **T-INF** (años), es de 4,33 años. Mientras que el tiempo medio desde la fecha de diagnóstico de infección VIH hasta el diagnóstico de la lesión oral **T-LES** es de 5,05 años. Vemos en las tablas siguientes, el error y desviación estándar.

LES G	N Obs	Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	250	EDAD		227	36.1	9.378	0.622	20	72
		N4	PESO	219	68.28	11.4	0.771	45	105
SI	3	EDAD		3	34.67	17.67	10.2	23	55
		N4	PESO	3	68.5	3.969	2.291	64	71.5

LES G	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	250	T-INF	239	4.307	3.349	0.217	0	14.08
		T-LES	238	4.952	3.333	0.216	0	15
SI	3	T-INF	3	4.333	2.458	1.419	2.83	7.17
		T-LES	3	5.507	1.975	1.14	3.42	7.25

Tabla 62. Análisis de las variables Edad y Peso.

Tabla 63. Análisis de T-INF y T-LES.

-Variables cualitativas (pacientes)

El **Sexo** predominante es el Masculino, los 3 pacientes lo son. Con un **Estado Civil** de Solteros, de **Raza Blanca**, siendo 2 de ellos con un **Nivel Social Medio** y el otro Bajo. Los 3 tienen una **Higiene Regular**. Pertenecen al **Grupo de Riesgo de ADVP**, dos de ellos y el otro ha tenido contactos Hetero y Homosexuales.

El **Comportamiento Sexual** es de Heterosexualidad en 2 de ellos y Bisexualidad en el restante.

Tan sólo uno de ellos consume **Droga** habitualmente. Ninguno declara ser **ADVP** activo. No hay ningún caso para **Grupo de Riesgo Accidental, Transfusional, Quirúrgico** ni **Vertical**.

En otros hábitos tóxicos como **Fumador**, tenemos 2 casos y en **Bebedor** también 2 casos.

En patología oral, no hay ningún caso de **Leucoplasia Velloso**, hay 2 casos de **Micosis**, 1 caso de afectación **Parotídea**, 2 casos de **Adenopatías**, ninguno de **Herpes**.

En patología gingivo-periodontal, tenemos ausencia de casos en **GHPV** y de **GUNA**. Hay un caso de **GBacteriana** y 1 caso de **Periodontitis**. No hay patología del **Nervio Mentoniano** y ningún caso de **Sarcoma de Kaposi**. No hay casos de **Cáncer Oral**.

En patología de **Aftas**, tenemos que hay un caso de **Aftas Vanal**, mientras que no hay ningún caso para **VIH** y **ddC**. Los 3 pacientes son **Sintomáticos**.

En patología sistémica, no hay ningún caso para **Endocardio, Pericardio, Embolismo, Neumonía, Encefalitis** y tratamiento con **Esplenectomía**. Tampoco hay casos de **Sepsis**.

En patología vírica, no tenemos serología positiva para **VEB**, ni **Toxoplasma**, ni **CMV**, ni **VPH**. Tan sólo tenemos 2 casos para **Hepatitis C**.

No hay un sólo caso en **Lúes**.

En patología **TBC**, tenemos 1 caso, y en **Mantoux** positivo tenemos 2 casos.

Es nulo el número de casos para *Legionella*, *Clostridium*, *Pneumocystis* y *Micobacterias*.

En **Tratamiento**, tenemos que hay un caso de tratamiento con ddI, otro con terapia combinada AZT + ddC y otro con AZT y Otros.

TABLE OF C49 BY LES_G

Frecuency Col_Pat	LES_G		Total
	NO	SI	
AZT	34	0	34
	13.60	0.00	
ddI	10	1	11
	4.00	33.33	
ddC	7	0	7
	2.80	0.00	
OTROS	11	0	11
	4.40	0.00	
NINGUNO	87	0	87
	34.80	0.00	
12	18	0	18
	7.20	0.00	
13	30	1	31
	12.00	33.33	
14	11	1	12
	4.40	33.33	
24	6	0	6
	2.40	0.00	
34	6	0	6
	2.40	0.00	
124	12	0	12
	4.80	0.00	
134	18	0	18
	7.20	0.00	
Total	250	3	253

Tabla 64. Análisis de la variable Tratamiento.

La **Causa** por la que los 3 pacientes son **Sintomáticos** radica en 2 de ellos en la combinación de **Micosis con Otras** causas de origen sistémico y en el restante en **Micosis**.

Hay un paciente que tiene la variable **Tatuajes** con respuesta positiva y a su vez presenta lesiones orales del grupo G.

Ninguno de los pacientes está incluido dentro de un **Programa de Desintoxicación**.

- Si aplicamos los mismos resultados, a las variables creadas a partir de las no mutuamente excluyentes, los resultados son

En el **Grupo de Riesgo Heterosexuales** encontramos 1 caso, 2 en el de **ADVP**, y otro en el de **Homosexuales**, que como habíamos dicho antes, es el de un paciente que ha tenido conductas de riesgo Hetero-Homosexuales.

En el **Comportamiento Sexual** tenemos los 2 casos de Heterosexualidad y 1 de Bisexual.

En **Hepatitis B** no hay ningún caso con lesión oral G, y en **Hepatitis C**, hay 2 casos.

En el **Tratamiento**, tenemos que hay 2 pacientes con **AZT**, 1 con **ddI** y otro con **ddC**, que se explica en la descripción anterior, con tratamiento combinado por parte de 2 pacientes.

En la **Causa** por la que los pacientes son **Sintomáticos**, destacamos que **Micosis** tiene 3 casos, mientras que **Otras** es de 2 casos. **Leucoplasia Velloso**, no presenta casos.

En la **Clasificación** según el estado **Inmunológico**, tenemos que seguimos con la frecuencia perdida de 24 casos, y en nuestro caso de valoración de la asociación con lesiones orales del grupo G, tenemos que la distribución queda así, **Progresadores Lentos** con ningún caso, **Progresadores Rápidos** con 1 caso y **Estables Persistentes** con 2 casos. No afecta la frecuencia perdida en este estudio.

TABLE OF CL_INF BY LES_G

CL_INF Col Pet	LES_G		Total
	NO	SI	
PROG. LBNTO	10 4.42	0 0.00	10
PROG. RAPID	49 21.68	1 33.33	50
ESTABLE PERS	167 73.89	2 66.67	169
Total	226	3	229

Frequency Missing = 24

Tabla 65. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica.

•IV.II.2.3.6. Estadística Analítica (LESION ORAL GRUPO G)

Las tablas quedan completas con la información especificada anteriormente en la descriptiva de las variables, en este apartado vamos a establecer comparaciones entre lesión oral grupo G (SI/NO).

-Variables cuantitativas (pacientes) —

Comprobado previamente el ajuste a distribuciones normales mediante la aplicación del test de Shapiro Wilk, se detectan desajustes significativos para las cuatro variables que se ofrecen a continuación. Por ello, aunque se adjunta el valor del test *t* de Student (aplicable si tenemos en cuenta el elevado tamaño muestral), es mejor verificar diferencias en base del test de Mann-Whitney, ya que no asume parámetros propios de distribuciones gaussianas (test no paramétrico). Tan sólo hay 3 casos con lesión G, algo parecido a lo que ocurría con lesiones del grupo D, en la que tiene más valor los datos descriptivos que los analíticos, estadísticamente hablando.

La **Edad** en estos pacientes no presenta una diferencia significativa al igual que el **Peso**. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta la fecha de la primera analítica **T-INF (años)**, así como el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta la fecha de realización de nuestro estudio **T-LES (años)** tampoco es significativo.

Variable	Test utilizado	Probabilidad asociada	Infección
Edad	t de Student	0,796	Diferencia no significativa
	Mann-Whitney	0,341	
Peso	t de Student	0,973	Diferencia no significativa
	Mann-Whitney	0,921	
T _{inf} (años)	t de Student	0,989	Diferencia no significativa
	Mann-Whitney	0,829	
T _{les} (años)	t de Student	0,957	Diferencia no significativa
	Mann-Whitney	0,845	

-Tabla 66. Análisis de la variable Edad y Peso.

-Tabla 67. Análisis de la variable T-INF y T-LES.

-Variables cualitativas (pacientes)

En cuanto al **Sexo** podemos afirmar que no hay diferencia significativa en asociación de lesiones orales del tipo G. Todos los casos diagnosticados que son sólo 3 son varones y ninguna mujer.

En cuanto al **Estado Civil**, no es aplicable el test de χ^2 sin agrupar celdas; no obstante, no se detecta una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

En cuanto a la **Raza**, sólo 2 de los 253 pacientes son de una raza distinta a la **Blanca**; los resultados de lesión oral no son estadísticamente significativos en el grupo de lesiones orales G. (1,2% en raza blanca frente a 0,0% en otra).

En el **Nivel Social**, el test es no aplicable por baja muestra; asimismo no es posible buscar tendencia alguna: Bajo: 2,0%; Medio: 1,4%; Alto: 0,0%.

Ocurre lo mismo con la **Higiene**, en la que todos los casos con lesión oral G se incluyen dentro de la **Regular**, pero esto no es significativo.

El hecho de tomar habitualmente **Droga**, no es significativo, ni el ser **ADVP**.

En cuanto al resto de **Grupos de Riesgo** no analizados dicotómicamente, tenemos que **Accidental** supone una diferencia no significativa, con tan sólo 1 caso, 1,2% en respuesta no.

En las variables **Transfusional** ocurre lo mismo, con tan sólo 2 casos, no tienen lesión oral tipo G.

En **Vertical** y **Quirúrgica**, no es aplicable ningún test por tener todas las respuestas negativas.

En **Bebedor**, tenemos que hay una diferencia no significativa, con insignificantes frecuencias, debido a la pequeña muestra. Ocurre lo mismo con **Fumador**.

En **Velosa**, tenemos una diferencia no significativa, no hay lesión oral de leucoplasia vellosa asociada a lesión oral G. En la **Micosis** tenemos un 2,3% de frecuencia asociada no significativamente en el caso de respuesta afirmativa.

En **Parótida** la frecuencia asociada a respuesta sí es de 33,3% frente a 0,8% de No. Es *significativa esta diferencia*, con 3 casos asociados de Parótida. La probabilidad es de 0,035.

En **Herpes**, no hay casos asociados en respuesta afirmativa.

En la patología gingivo-periodontal tenemos que **GHPV** no tiene ningún caso asociado en respuesta afirmativa, ocurre lo mismo con **GUNA**, y en **GBacteriana** tenemos un 5,3% en respuesta afirmativa y **Periodontitis** un 2,9% en respuesta afirmativa.

En **Kaposi**, no hay ningún caso asociado a lesión del tipo G. En **Nervio Mentoniano** y **Cáncer Oral**, no hay respuestas afirmativas en estas variables.

En el caso de que el paciente sea **Sintomático**, a diferencia de otros grupos de lesión oral, no es significativo, puede ser por la baja muestra, pero los casos que tienen lesión oral G, sí lo son.

En patología sistémica, tenemos que en **Endocardio**, los 3 casos que lo tienen tienen lesiones orales del tipo A.

En **Neumonía** ocurre lo mismo, sólo hay 5 casos y no tienen lesión oral G.

En **Embolismo**, **Pericardio** no es aplicable ningún test, todos los casos tienen respuesta NO en estas variables.

En **Encefalitis**, tenemos 2 casos y están sin lesión oral G.

En **Esplenectomía**, tenemos que la diferencia es no significativa, no hay casos con lesión oral G.

En **Sepsis**, no es aplicable ningún test, no hay casos de respuesta sí en esta variable.

En patología vírica, tenemos que las respuestas positivas en serología vírica no tienen frecuencia asociada de lesiones orales del tipo G, en **VEB**, **CMV**, **VPH** y virus de la **Hepatitis B**. En **Hepatitis C**, hay una frecuencia de 1,2% en respuesta afirmativa.

En el caso de **Lúes**, no hay frecuencia asociada en respuesta afirmativa.

En **TBC** y **Mantoux**, tenemos que la frecuencia asociada es de 14,3% y 4,4% en respuesta afirmativa.

En el caso de **Legionella**, **Pneumocystis**, **Clostridium** no hay respuestas afirmativas en estas variables. En el caso de **Micobacteria** no hay frecuencia asociada en respuesta afirmativa.

En el caso de que el paciente tenga **Tatuajes**, tenemos una diferencia no significativa, con 11,1% en respuesta afirmativa, hay 9 pacientes con tatuajes.

Tatuajes	Fisher	0,103	Diferencia no significativa No: 0,8; Sí: 11,1%. 9 pacientes con tatuajes
----------	--------	-------	---

Tabla 68. Análisis de la variable Tatuajes.

La inclusión de los pacientes dentro de un **Programa de Desintoxicación**, hace que tengamos ausencia de frecuencia asociada a este grupo de lesiones.

En **Grupo de Riesgo** tenemos que el que tiene más frecuencia asociada a este grupo de lesiones pero que no tiene una significación especial es el de **Heterosexuales**, con una frecuencia en respuesta afirmativa de 2,1%. Seguido de **Homosexuales** con 1,7% y **ADVP** con 1,5%, todas ellas sin significación.

En el **Comportamiento Sexual**, tenemos que el grupo de **Bisexuales** es el que tiene más frecuencia asociada a lesiones orales del Grupo G, con un 6,3%, valor no significativo.

En el **Tratamiento**, tenemos que el que los pacientes tomen **AZT, ddI, ddC** u **OTROS** fármacos no supone una asociación significativa con la presencia de lesiones orales G, con unas frecuencias en respuesta sí en estas variables de 2,1% para ddI, 1,6% en AZT, y 1,6% en ddC, al igual que Otros con 1,6%.

En cuanto a las **Causas** por las que el paciente sea **Sintomático**, tenemos que no hay significación con las variables **C-Micosis, C-Velosa** y **C-Otras**, teniendo mayores frecuencias en **C-Micosis** y **C-Otras**.

En la **Clasificación** según el estado **Inmunológico** de estos pacientes, tenemos que la prueba no es aplicable por baja muestra, que impide detectar tendencias. Obtenemos una distribución de *Progresador Lento*=0,0%; *Progresador Rápido*=2,0% y *Estable Persistente*=1,2%.

IV.II.2.3.7. Como resumen de esta nueva clasificación podemos afirmar que:

- **GRUPO DE LESION ORAL E. (Micosis, Velosa, Kaposi, GBacteriana, GUNA, Periodontitis)**

-Las variables **Edad** y **Peso**, no suponen una diferencia significativa en este estudio.

-Hay una *mayor media de años* transcurridos desde la fecha de diagnóstico de infección VIH y la realización de la primera analítica **T-INF (años)**, en el caso de las lesiones del grupo E.

-Hay una *mayor media de años transcurridos* desde la fecha de diagnóstico de infección VIH y la realización de nuestro estudio **T-LES (años)**, en el caso de las lesiones del grupo E.

-En el **Sexo** hay una *diferencia significativa obtenida*, siendo los Varones quienes van a tener la mayor frecuencia en lesiones orales del grupo E.

-En el Estado Civil, no se aprecia una tendencia evidente en ninguna de las categorías.

-En la Raza, sólo 2 de los 253 pacientes pertenecen a una raza diferente a la Blanca, no es significativa la diferencia.

-En el Nivel Social, tenemos que hay una distribución de Bajo:66,7%; Medio:50% y Alto:56,3%.

-**Higiene** es una *variable significativa, con una distribución de Mala: 72,3%; Regular:50,5% y Buena:37,2%*.

-En la **Droga** hay una *diferencia significativa*, pero no la hay para la **ADVP**.

-En **Fumador**, tenemos que *sí hay una diferencia significativa* para la presencia de las lesiones orales que estamos estudiando, pero no cuando es **Bebedor**.

-En **Transfusional, Quirúrgica** y **Vertical** no tenemos ninguna respuesta afirmativa en estas variables.

- En Accidental, tan sólo tenemos un caso y no pertenece a lesión oral E.
- En Parótida, no tenemos una diferencia significativa, sólo hay 3 casos.
- En Adenopatías, no hay una diferencia significativa, los 2 casos de Adenopatías, sí tienen lesión oral E.
- La presencia de patología Herpética se asocia con mayor frecuencia a lesiones orales E, pero no significativamente.
- En patología de gingivitis GHPV tenemos que los casos existentes sí se asocian pero no significativamente.
- En Nervio Mentoniano y Cáncer Oral, no se aplican ningún test porque no hay respuestas afirmativas en estas variables.
- En Aftas no es aplicable ningún test de χ^2 , no obstante no se detecta tendencia evidente en ninguna de las categorías.
- El ser **Sintomático** *sí determina una diferencia significativa* para estos pacientes. En el análisis de las **Causas** por las que son **Sintomáticos**, podemos decir que *son significativas las posibilidades estudiadas de C-Micosis, C-Leucoplasia, y C-Otras.*
- En patología sistémica, encontramos que no hay ninguna patología cardiovascular, ni respiratoria ni neurológica que se pueda asociar significativamente con la presencia de lesiones orales E.
- En el caso de la serología vírica positiva para los virus VEB, CMV, VPH, Hepatitis y Toxoplasma ocurre que tampoco hay diferencia significativa y tan sólo se asocia una mayor frecuencia en los casos en los que hay Hepatitis B.
- En los casos de TBC y Mantoux positivo hay una mayor frecuencia en los casos de respuesta positiva para estas dos variables, pero no significativamente.
- En *Legionella, Clostridium, y Pneumocystis*, no hay respuestas afirmativas.
- En Micobacterias hay tan sólo un caso afirmativo y tiene lesiones orales en el grupo E.
- El que el paciente tenga **Tatuajes**, es *significativo estadísticamente hablando con la asociación de las lesiones orales del grupo E.*
- La pertenencia del paciente a un Programa de Desintoxicación, establece una diferencia no significativa, hay 10 pacientes en programa de desintoxicación.
- En cuanto al Grupo de Riesgo, tenemos que en el grupo de ADVP hay una mayor frecuencia de lesiones orales E, con respuesta afirmativa en esta variable, mientras que en Homosexuales y Heterosexuales hay una menor frecuencia, pero esto no es significativo.

-En el Comportamiento Sexual, ocurre que el Heterosexual, tiene una mayor frecuencia no significativa de lesiones orales E.

-En el Tratamiento, tenemos que sí hay una *diferencia significativa cuando es T-AZT y T-OTRO*, mientras que con T-ddC y T-ddI, no ocurre.

-En cuanto a la Clasificación según el estado Inmunológico del paciente, la distribución que obtenemos a partir de respuesta sí a lesión oral grupo E, no es significativa, pero tenemos la siguiente distribución de frecuencias: *Progresador Lento: 40,0%; Progresador Rápido: 62,0% y Estable Persistente:49,7%.*

•GRUPO DE LESION ORAL F (Herpes, GHPV, Parótida, Aftas ddC, Aftas VIH)

-En la variable Edad y variable Peso no hay significación asociada en lesiones orales del grupo F.

-No hay diferencia significativa en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta la fecha de la primera analítica T-INF (años) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el diagnóstico realizado en nuestro estudio, T-LES (años).

-En cuanto al Sexo, no hay diferencia significativa, los casos encontrados con lesiones orales F son varones.

-En cuanto al Estado Civil, no se detecta ninguna tendencia evidente en ninguna de las categorías.

-En este estudio todos los pacientes con lesión oral F son de Raza blanca.

-En el Nivel Social, no hay diferencia significativa, con un 7,8% con Bajo, 12,3% con Medio y 18,8% en Alto.

-En Higiene, tenemos que no hay diferencia significativa, con Mala=6,2%; Regular=12,9% y Buena=18,6%.

-No hay diferencia significativa en que el paciente tome Droga habitualmente, tampoco el que sea ADVP.

-En los grupos de riesgo Accidental, no hay ningún caso con lesión oral F.

-En las variables Quirúrgica y Vertical no hay respuestas positivas en estas variables.

-En el caso de Fumador, y Bebedor, no hay significación en las frecuencias asociadas a estas lesiones, es prácticamente igual en el caso de respuesta afirmativa que negativa.

-En el caso de lesiones orales del tipo de Leucoplasia Velloso, tenemos que, un 13,0% presenta lesiones orales F, prácticamente igual que en el caso de respuesta no.

-En Micosis, tenemos un poco mayor la frecuencia en respuesta sí, pero no significativo.

- En Adenopatías, la frecuencia es mayor en respuesta afirmativa.
- En GBacteriana tenemos que junto con periodontitis la frecuencia es un poco mayor pero no significativo.
- En Nervio Mentoniano y Cáncer Oral, no hay respuestas afirmativas en estas variables.
- En el Sarcoma de Kaposi tenemos que un 18,2% presenta lesiones orales F.
- En el hecho de ser **Sintomático**, *sí obtenemos una significación, por parte de las lesiones orales F, con una probabilidad de 0,016. Con una frecuencia afirmativa de 16,2%.*
- En patología sistémica tenemos que Endocardio supone un 33,3%, y Encefalitis un 50,0%. Mientras que Embolismo, Pericardio y Neumonía no tienen casos afirmativos.
- En Sepsis y Esplenectomía ocurre lo mismo, no hay frecuencia en respuesta afirmativa.
- En las infecciones víricas por VEB, CMV y VPH no hay diferencias significativas asociadas en estas variables.
- En el caso de **Toxoplasma**, tenemos que *sí hay significación asociada a lesiones orales F, con una frecuencia de 23,4%.*
- En TBC y Mantoux, las frecuencias son prácticamente iguales en el caso de respuesta afirmativa y negativa para estas variables, no significativos.
- En el caso de Lúes, ocurre lo mismo.
- En Legionella, Clostridium, Micobacterias y Pneumocystis, no hay frecuencia asociada a respuesta sí de estas variables.
- En Tatuajes, obtenemos una diferencia no significativa, con una frecuencia de 11,1% de respuesta afirmativa y 12,3% con respuesta negativa.
- En el Programa de Desintoxicación tenemos que no hay una diferencia significativa, sólo hay 10 pacientes que están incluidos, y un 10,0% en respuesta afirmativa tiene lesiones orales F.
- En el caso del **Grupo de Riesgo**, *tenemos que el grupo más asociado en frecuencia y que es significativo es el de Homosexuales y el de Desconocido con unas probabilidades respectivas de 0,036 y 0,033 respectivamente.*
- En el **Comportamiento Sexual** tenemos los datos que *sí son significativos* respecto a las variables de *Gs-Heterosexual y Gs-Bisexual con mayores frecuencias asociadas en respuesta sí a lesiones orales del grupo F.*
- En el caso del Tratamiento que realizan estos pacientes, tenemos que el hecho de tomar AZT, ddc y ddI y Otros, sí tienen mayores frecuencias asociadas a la presencia de lesiones orales que estamos estudiando F, pero no asociadas significativamente.

-En la Causa por la que el paciente se ha hecho Sintomático, tenemos que la C-Micosis y Velloso aunque se asocian en frecuencia a lesiones orales F, no son significativas, mientras que el ser sintomático por Otras causas, *sí lo es significativo con una probabilidad de 0,002.*

-En la Clasificación de tipo Inmunológico en estos pacientes, *tenemos una distribución en frecuencias no significativa con Progresadores Lentos:0,0%; Progresadores Rápidos:20,0% y Estables Persistentes de 14,4%.*

•GRUPO DE LESION ORAL G (Mentoniano, Adenopatía, Aftas Vanal)

-Las conclusiones Analíticas en este grupo de lesiones no tienen valor estadístico puesto que la muestra analizada es muy pequeña, aquí adquiere mucho más papel el estudio descriptivo propuesto más arriba.

-En las variables Edad y Peso, no hay diferencias significativas.

-En el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección VIH y la primera analítica T-INF (años) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección VIH y el diagnóstico de nuestro estudio T-LES (años), no hay significación en el número de años.

-En la variable Sexo, podemos decir que los 3 casos son varones.

-En el Estado Civil, no se detecta ninguna tendencia en las categorías señaladas.

-Todos los pacientes son de Raza Blanca.

-En el Nivel Social, un 2,0% es Bajo, un 1,4% es Medio y no hay ningún paciente de nivel social Alto.

-En Higiene, los 3 pacientes tienen Regular.

-En Droga y ADVP no hay significación en la asociación.

-En Accidental, Transfusional, Quirúrgico y Vertical, no hay respuestas afirmativas.

-En Fumador y Bebedor, hay una ligera mayor frecuencia en respuesta afirmativa, pero no significativa.

-En Leucoplasia Velloso, tenemos que no hay casos en respuesta afirmativa.

-Tanto en Micosis como en Parótida *sí* hay más frecuencia en respuestas afirmativas, no es significativo para la Micosis pero *sí es significativo para Parótida.*

-En el caso de Herpes, GHPV y GUNA, no hay frecuencias en respuesta afirmativa.

-En el caso de GBacteriana y Periodontitis tenemos un 5,3% de frecuencia y un 2,9 % de frecuencia en respuestas *sí* respectivamente frente a un 0,9% y 0,9% en respuestas negativas.

- En el caso de Kaposi, no hay ninguna frecuencia en respuesta afirmativa, al igual que en Nervio Mentoniano y Cáncer Oral.
- En el caso de patología sistémica, tenemos que no hay significación en Embolismo, Pericardio, Endocarditis, Neumonía y Sepsis.
- En patología de serología vírica positiva no hay que destacar nada significativo.
- En el caso de patología bacteriana ocurre lo mismo.
- En Tatuajes, el hecho de que los pacientes sí los tengan no es significativo .
- El pertenecer a algún Grupo de Riesgo en concreto no es significativo en la asociación, pero sí hay una muy ligera frecuencia mayor en respuesta positiva en el caso de Heterosexual, ADVP y Homosexual.
- En el Comportamiento Sexual, no es significativo, en el caso de Bisexualidad, con 16 pacientes con respuesta afirmativa a esta variable tenemos una frecuencia asociada a lesiones orales G de 6,3%.
- En el padecer Hepatitis tenemos una frecuencia mayor en el caso de tener Hepatitis C que en la B asociada a lesiones orales.
- En el Tratamiento, el hecho de recibir AZT, ddI, ddC, y Otros, no es significativo aunque sí hay una mayor asociación de frecuencias.
- En las Causas por las que los pacientes se hacen Sintomáticos, no hay una diferencia significativa respecto a Micosis, Velloso y Otras.
- En la *Clasificación Inmunológica*, hay que destacar que es una prueba no aplicable por baja muestra pero que no tenemos ningún caso de *Progresadores Lentos*, y que hay un 2,0% de frecuencia de *Progresador Rápido* y un 1,2% de *Estable Persistente*.

IV.III. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

IV.III.1. DATOS DE LABORATORIO RECOPIRADOS

La muestra total está formada por 253 pacientes. De ellos han sido recogidos datos de laboratorio en 829 ocasiones. Puesto que no está marcado un tiempo fijo entre visitas, se realizó un listado que refleja el tiempo (días) entre fechas de laboratorio por paciente. Esto es, se calcula para cada paciente el número de días entre su primera analítica y cada una de las que presenta. En este listado se ve, por ejemplo, que hay 252 pacientes con analítica basal; uno de ellos presenta una analítica 4 días después, otro a los 6 días ...

MESLAB	The SAS System Frequency	Percent
0	252	30.4
4	1	0.1
6	1	0.1
15	1	0.1
17	1	0.1
18	1	0.1
21	1	0.1
21	1	0.1
27	1	0.1
29	1	0.1
30	1	0.1
31	2	0.1
.	.	.
.	.	.
.	.	.
702	1	0.1
716	1	0.1
.	.	.
.	.	.
1246	1	0.1
1332	1	0.1
1407	1	0.1

Tabla 69.

Evidentemente, esta tabla presentada en días no es en absoluto manejable. Por ello se presenta a continuación clasificada en meses, y debe interpretarse como el número de pacientes que presentan analítica al mes, a los dos meses ... Por supuesto, cuando dos analíticas coinciden en el mismo mes, se ha optado por la última. Con todo ello, los resultados son:

MESLAB	The SAS System Frequency	Percent
0	251	31.1
1	23	2.8
2	49	6.1
3	32	4.0
4	37	4.6
5	34	4.2
6	49	6.1
7	37	4.6
8	35	4.3
9	34	4.2
10	44	5.4
11	34	4.2
12	33	4.1
13	22	2.7
14	20	2.5
15	8	1.0
16	19	2.4
17	10	1.2
18	11	1.4
19	8	1.0
20	7	0.9
21	2	0.2
22	1	0.1
23	1	0.1
24	1	0.1
27	1	0.1
38	1	0.1
40	1	0.1
41	1	0.1
44	1	0.1
46	1	0.1

Tabla 70.

Así pues, identificamos que realmente son 251 los pacientes con analítica basal (1 de ellos tenía analíticas en el mismo día inicial y por eso parecía en la tabla anterior que eran 252).

A partir de aquí, tocaría decidir unos intervalos de tiempo para considerar cambios en analítica en cortes similares por los pacientes. La distribución de la tabla previa nos induce a concluir que por encima de dos años de seguimiento (24 meses) no tenemos a tantos pacientes; así pues, un posible enfoque que podemos dar en este punto es el análisis de valores iniciales y finales en seguimiento hasta 2 años. De este modo podremos desde el punto de vista de análisis estadístico, valorar la situación basal de los pacientes en los distintos grupos clasificados y la final (como cambio respecto al valor inicial) de un modo pareado.

Consideradas las analíticas de este modo, vemos que contamos con 249 pacientes para datos basales y con 196 con basales y finales. Esto se traduce en que para el análisis de homogeneidad basal contaremos con 249 mientras que para detectar cambios la muestra se verá reducida a un total de 196.

La distancia en meses entre la visita basal y final se refleja en la tabla.

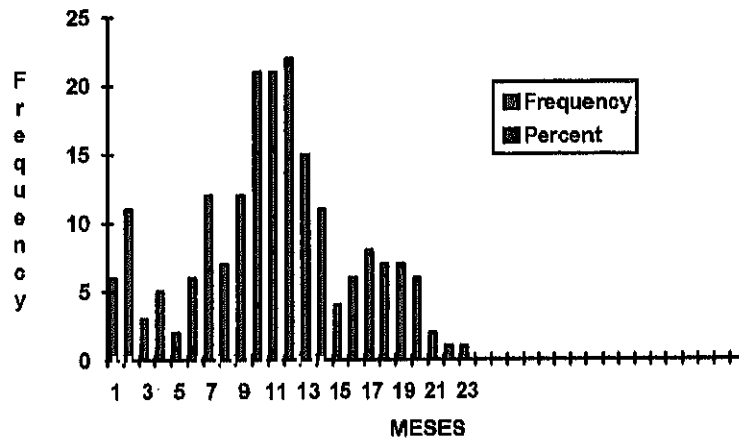
The SAS System

MESES	Frequency	Percent
1	6	3.1
2	11	5.6
3	3	1.5
4	5	2.6
5	2	1.0
6	6	3.1
7	12	6.1
8	7	3.6
9	12	6.1
10	21	10.7
11	21	10.7
12	22	11.2
13	15	7.7
14	11	5.6
15	4	2.0
16	6	3.1
17	8	4.1
18	7	3.6
19	7	3.6
20	6	3.1
21	2	1.0
22	1	0.5
23	1	0.5

Tabla 71.

Expresada de un modo gráfico queda,

Distancia en meses entre la visita basal y la final.



Gráfica. 2.

IV.III.2. DESCRIPTIVA BASAL DE DATOS DE LABORATORIO

Una vez definida en el apartado anterior la muestra que va a evaluarse, se presenta a continuación la descriptiva de parámetros de laboratorio de la muestra. El nombre de las variables se ha modificado añadiendo la letra "b" cuando refleja datos basales; la letra "f" cuando son finales; y la letra "i" cuando hacemos alusión a las diferencias (incrementos) final menos basal. El resto del nombre es el mismo que en el fichero del que se ha hecho la descriptiva ya. Ejemplo:

Variáble	Valor Basal	Valor Final	Final-Basal
Glucosa	BN5	FN5	IN5
Colesterol	BN6	FN6	IN6
Triglicéridos	BN7	FN7	IN7
Proteínas T.	BN8	FN8	IN8
Albumina	BN9	FN9	IN9
Fosf. Alcalina	BN10	FN10	IN10
Ácido Úrico	BN11	FN11	IN11
Urea	BN12	FN12	IN12
Bilirrubina total	BN13	FN13	IN13
Creatinina	BN14	FN14	IN14
LDH	BN15	FN15	IN15

GOT	BN16	FN16	IN16
GPT	BN17	FN17	IN17
GGT	BN18	FN18	IN18
VSG	BN19	FN19	IN19
Globulos rojos	BN20	FN20	IN20
Leucocitos	BN21	FN21	IN21
Plaquetas	BN22	FN22	IN22
Hemoglobina	BN23	FN23	IN23
Hematocrito	BN24	FN24	IN24
VCM	BN25	FN25	IN25
β_2 microglob.	BN26	FN26	IN26
CD4	BN27	FN27	IN27
CD4%	BN28	FN28	IN28
CD8	BN29	FN29	IN29
CD8%	BN30	FN30	IN30
CD4/CD8	BN31	FN31	IN31
Linfocitos	BN32	FN32	IN32
Monocitos	BN33	FN33	IN33
Neutrófilos	BN34	FN34	IN34
Basófilos	BN35	FN35	IN35
Eosinófilos	BN36	FN36	IN36

Tabla. 72.

A continuación presentamos los datos descriptivos:

En el análisis descriptivo de la variable **Glucosa** (mg/dl) obtenemos este valor en 201 pacientes. El valor mínimo es de 58 y el máximo es de 271. El valor medio es de 98.17, con desviación estándar de 22.78 y error estándar de 1.607.

En el **Colesterol** (mg/dl) hemos obtenido esta variable en 200 pacientes, con el valor mínimo de 59 y máximo de 359. Con valor medio de 168.8 con desviación estándar de 45.46 y error estándar de 3.215.

En **Triglicéridos** (mg/dl) el valor mínimo es de 65 y el máximo de 575, el medio 189.4, con desviación estándar de 146.2 y error estándar de 40.54. Lo hemos obtenido tan sólo en 13 pacientes.

En **Proteínas T.** (g/dl) el valor mínimo es de 5,6 y el máximo de 11. El valor medio es de 8.138. Con desviación estándar de 0.796 y error estándar de 0.064. Lo hemos obtenido en 153 pacientes.

En **Albumina** (g/dl) lo hemos recogido en 43 pacientes. Con un valor mínimo de 2.3 y de máximo de 60. El valor medio es de 5.253 con desviación estándar de 8.573 y error estándar de 1.307.

En **Fosfatasa Alcalina** (U/l) hemos recogido este valor en 195 pacientes. Su valor mínimo es de 24 y el máximo de 917. El valor medio es de 211.4 con desviación estándar de 112.7 y de error estándar 8.069.

El Ácido Úrico (mg/dl) recogido en 54 pacientes, tiene un valor mínimo de 2.4 y uno máximo de 15. Su valor medio es de 5.053 con desviación estándar de 2.093 y de un error estándar de 0.285.

Urea (mg/dl) con un total recogido de 32 pacientes, con unos valores mínimo de 9 y máximo de 95. El valor medio es de 31.98 con desviación estándar de 18.84 y de error estándar de 3.33.

Bilirrubina total (mg/dl) con un valor medio de 0.693 con desviación estándar de 0.721 y error estándar de 0.057. Su valor mínimo es 0.1 y el máximo es 8.1. Se recogió en 162 pacientes.

Creatinina (mg/dl), con valor mínimo de 0.2 y máximo de 2.3. Su valor medio es de 0.99 con desviación estándar 0.207 y error estándar de 0.015. Se recogió en 196 pacientes.

LDH (U/ml), su valor mínimo es de 150, con un máximo de 2390. Su valor medio es de 408.7 recogido en 138 pacientes, con un error estándar de 22.82 y una desviación estándar de 268.1.

GOT (U/l) recogido en 207 pacientes, con valor mínimo de 11 y máximo de 345, con un valor medio de 55.55 con una desviación estándar de 47.89 y error estándar de 3.328.

GPT (U/l) recogido en 207 pacientes, con valor mínimo de 8 y máximo de 547, con un valor medio de 66 con una desviación estándar de 67.53 y error estándar de 4.694.

GGT (U/l) recogido en 187 pacientes, con valor mínimo de 8 y máximo de 1674, con un valor medio de 95.05 con una desviación estándar de 158.8 y error estándar de 11.61.

VSG (mm a la 1ª hora) recogido en 209 pacientes, con un valor mínimo de 1 y máximo de 140, con un valor medio de 39.62 con una desviación estándar de 37.19 y error estándar de 2.572.

Glóbulos Rojos (céls./mm³) con un valor mínimo de 162 E4 y un máximo 607E4 alcanzado de recogido en 236 pacientes, con valor medio de 429E4 con desviación estándar de 78E4 y error estándar de 50761 .

Leucocitos (céls./mm³) con un valor mínimo de 1200 y un máximo de 11900 recogido en 238 pacientes, con desviación estándar 2060 y error estándar 133.5 de su valor medio de 5410 .

Plaquetas (céls./mm³) con valores mínimo de 6000 y máximo de 473E4 con un total de 237 pacientes recogido, cuyo valor medio es de 171E3, con desviación 75734 y error estándar de 4919.

Hemoglobina (g/dl), su valor mínimo es de 6 y el máximo es de 19.5, con el total de valores recogidos de 233 pacientes, cuyo valor medio es de 13.68 con desviación estándar 2.044 de y error estándar de 0.134.

Hematocrito (%), su valor mínimo es de 16.7 y el máximo es de 57, con el total de valores recogidos de 233 pacientes, cuyo valor medio es de 40.19 con desviación estándar de 5.84 y error estándar de 0.383.

VCM (µm³) su valor mínimo es de 60 y el máximo es de 120, con el total de valores recogidos en 221 pacientes, cuyo valor medio es de 94.19 con desviación estándar 10.02 y error estándar de 0.674.

β₂microglobulina (µg/ml) en 62 pacientes, con un valor mínimo de 1042, y uno máximo de 4151. El valor medio es 2601 junto con su desviación estándar 753.9 y su error estándar es 95.74.

CD4 (/mm³) recogido en 228 pacientes. Su valor medio es de 308.6 con una desviación estándar de 224.1 y un error estándar de 14.84, cuyo valor mínimo es de 5 y un máximo de 1333.

CD4% recogido en 230 pacientes. Su valor mínimo es de 1 y el máximo de 42. Su valor medio 16.18 junto con la desviación estándar 9.545 y el error estándar de 0,629.

CD8 (/mm³) recogido en 225 pacientes. Su valor mínimo es de 43.77 y el máximo de 4776. Su valor medio 1162 junto con la desviación estándar 685.9 y el error estándar de 45.73.

CD8% el valor mínimo es de 31 y el valor máximo de 199. Su valor medio 61.4 junto con la desviación estándar 14.97 y el error estándar es de 0.989. Se ha recogido en 229 pacientes.

CD4/CD8 el valor mínimo es de 0.01 y el máximo de 0.91. Su valor medio 0.296 junto con la desviación estándar 0.216 y el error estándar es de 0.014. Se ha recogido en 229 pacientes.

Linfocitos (x 10³ cels./mm³) recogidos en 236 pacientes. Su valor mínimo es de 7 y el máximo de 3020. Su valor medio es de 68.21 con una desviación estándar de 254.1 y un error estándar de 16.54.

Monocitos (cél./mm³) recogidos en 235 pacientes. Su valor mínimo es de 1.3 y el máximo de 600. Su valor medio 16.08 es de con una desviación estándar de 57.65 y un error estándar de 3.761.

Neutrófilos (x 10³ cels./mm³) recogidos en 236 pacientes. Su valor mínimo es de 4.6 y el máximo de 2320. Su valor medio es de 96.96 con una desviación estándar de 282.6 y un error estándar de 18.4.

Basófilos (cél./mm³) recogidos en 184 pacientes. El valor medio es de 1,647 con una desviación estándar de 7.569 y un error estándar de 0.558. Con un valor mínimo de 0.1 y uno máximo de 90.

Eosinófilos (cél./mm³) recogidos en 183 pacientes. El valor medio es de 11.46 con desviación estándar de 71.04 y error estándar de 5.251. El valor mínimo es de 0.14 y el máximo de 920.

IV.III.3. DATOS DE LABORATORIO EN LESION ORAL

IV.III. 3.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio

En el siguiente esquema se recogen los datos de laboratorio en el caso de que haya respuesta a lesión oral negativa y en el caso de que sea afirmativa.

The SAS system

LES	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	110	Glucosa	90	97.73	23.85	2.514	58	269
		Colester.	89	177.4	48.56	5.148	99	359
		Triglicédr.	9	157.3	99.37	33.12	6.5	339
		Prot. T.	59	8.158	0.735	0.096	6.1	11
		Album.	25	6.364	11.18	2.237	3.3	60
		Posf.Alc.	84	189.1	82.18	8.966	24	513
		Ac. Urico	28	4.727	1.223	0.231	2.8	8.03
		Urea	14	27.14	8.236	2.201	18	48

		Bilir. total	72	0.739	0.974	0.115	0.2	8.1
		Creatinina	84	0.993	0.163	0.018	0.7	1.9
		LDH	65	360.5	77.8	9.649	204	571
		GOT	94	51.41	38.59	3.98	11	239
		GPT	94	67.77	71.88	7.414	8	547
		GGT	84	87.99	194.3	21.2	8	1674
		VSG	90	38.18	37.36	3.938	1	140
		Glob.rojos	101	435E4	761E3	75690	162E4	603E4
		Leucocitos	102	5881	1959	193.9	1900	11900
		Plaquetas	101	177E3	76813	7643	6000	449E3
		Hemoglob.	100	13.93	2.075	0.207	6	19.5
		Hematoer.	100	40.79	5.968	0.597	16.7	57
		VCM	93	94.38	9.517	0.987	70.3	117
		β -2 microg.	28	2400	689.8	130.4	1042	3911
		CD4	104	374.5	230.9	22.64	11	1333
		CD4%	106	18.33	9.479	0.921	1	42
		CD8	102	1220	736.3	72.91	165.1	4776
		CD8%	105	58.47	12.47	1.217	31	81
		CD4/CD8	104	0.363	0.232	0.023	0.03	0.91
		Linfocitos	103	75.45	211.7	20.86	23.9	2200
		Monocitos	102	8.028	3.072	0.304	3.8	23.9
		Neutrófilos	103	75.45	211.7	20.86	23.9	2200
		Basófilos	77	0.715	0.474	0.054	0.1	2.69
		Eosinófilos	77	3.732	2.417	0.275	0.4	14.1
S1	141	Glucosa	111	98.53	21.98	2.086	65	271
		Colesterol	111	162	41.78	3.966	59	273
		Triglic.	4	261.5	221.6	3.966	59	273
		Prot. tot.	94	8.126	0.835	0.086	5.6	10.5
		Albúmina	18	3.711	0.83	0.196	2.3	4.7
		Fosf.Alc.	111	228.4	128.9	12.24	75	917
		Acido Uri.	26	5.404	2.724	0.534	2.4	15
		Urea	18	35.75	23.68	5.582	9	95
		Bilirr.tot.	90	0.656	0.425	0.045	0.1	3
		Creatinina	112	0.987	0.235	0.022	0.2	2.3
		LDH	73	451.7	357	41.78	150	2390
		GOT	113	58.99	54.36	5.114	11	345
		GPT	111	64.52	63.97	6.018	10	505
		GGT	103	100.8	123.3	12.15	9	678
		VSG	119	40.71	37.18	3.408	1	140
		Glob.Rojos	135	425E4	794E3	68341	226E4	607E4
		Leucocitos	136	5057	2070	177.5	1200	10800
		Plaquetas	136	166E3	74893	6422	15000	473E3
		Hemoglobi.	133	13.5	2.008	0.174	7	17
		Hematoer.	133	39.73	5.723	0.496	20.1	49.8
		VCM	128	94.05	10.4	0.919	60	120
		β -2 microgl.	34	2766	773.9	132.7	1102	4151
		CD4	124	253.3	203.2	18.25	5	1083
		CD4%	124	13.92	9.039	0.812	1	40
		CD8	123	1113	640.2	57.72	43.77	3190
		CD8%	124	63.88	16.43	1.476	34	199
		CD4/CD8	125	0.241	0.185	0.017	0.01	0.82
		Linfocitos	133	81.85	303	26.27	7	3020
		Monocitos	133	22.26	76.13	6.601	1.3	600
		Neutrófilos	133	113.6	327	28.35	4.6	2320
		Basófilos	107	2.319	9.882	0.995	0.1	90
		Eosinófilos	106	17.08	93.1	9.043	0.14	920

Tabla 73.

IV.III.3.2. Homogeneidad de parámetros

En la mayoría de los parámetros el tamaño muestral, avalado por el teorema central del límite en el que se basan la mayoría de las pruebas utilizadas, permite la aplicación de la prueba t de Student aunque se detecte desajuste frente a la curva normal (Shapiro-Wilk). No obstante, en el caso de triglicéridos, albúmina, ácido úrico, urea y β

γ_2 microglobulina se ha optado por el test de Mann-Whitney, debido al escaso tamaño muestral y al desajuste demostrado. Se obvian resultados de monocitos, basófilos y eosinófilos por la enorme dispersión reflejada en la descriptiva.

Parámetro	Probabilidad	En Lesión oral = Sí es...
Coolesterol	0,017	MENOR
Fosf. Alcallina	0,010	MAYOR
LDH	0,037	MAYOR
Leucocitos	0,002	MENOR
CD4	<0,001	MENOR
CD4%	<< <0,001	MENOR
CD8%	0,005	MAYOR
CD4/CD8	<0,001	MENOR

Tabla. 74.

Estos parámetros reflejados en la tabla, son los que presentan diferencias significativas a priori entre ambas muestras clasificadas por lesión oral.

IV.III. 3.3. Cambios en parámetros

Como hemos visto en el apartado anterior, no todos los parámetros se comportan de forma homogénea en la muestra. Por ello el análisis no debe olvidar la situación basal de cada paciente a la hora de valorar su cambio. Con ello, se ha optado por considerar diferencias (final menos basal) en cada parámetro y sobre ellos aplicar el test de la t de Student para datos pareados con las mismas asunciones que en el apartado anterior dentro de cada grupo de lesión. En la última columna se refleja, si independientemente del cambio dentro de cada grupo, es distinta la evolución en un grupo respecto al otro mediante la prueba de t de Student con la variable incremento; esto es, puede que baje el parámetro cuando la lesión oral es respuesta afirmativa y en lesión oral respuesta negativa, pero que lo haga de modo distinto en cada grupo (diferencia prob. con $p < 0.05$).

Parámetro	Prob.	Lesión oral = No	Prob.	Lesión oral = Sí	Diferencia	Probab.
Albumina	0,310		0,004	SUBE	0,314	
Bilirr. total	0,380		0,006	SUBE	0,083	
Glob. rojos	0,001	BAJA	0,001	BAJA	0,200	
Leucocitos	0,001	BAJA	0,001	BAJA	0,473	
Hematocrito	0,045	BAJA	0,031	BAJA	0,894	
VCM	0,002	SUBE	0,001	SUBE	0,294	
CD4	0,036	BAJA	0,049	BAJA	0,484	
CD4%	0,625		0,003	BAJA	0,031 *	
CD8	0,019	BAJA	0,363		0,031	
Neutrófilos	0,312		0,002	BAJA	0,393	

Tabla. 75.

Los valores que presentan * son aquellos con diferencias significativas.

IV.III.4. DATOS DE LABORATORIO EN LESION ORAL GRUPO A

IV.III.4.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio

En el siguiente esquema se recogen los datos de laboratorio lesión oral Grupo A.

The SAS system

LES-A	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	147	Glucosa	116	99	23.5	2.182	58	269
		Colesterol	115	177.3	47.39	4.419	96	359
		Triglicérid.	10	199.1	161.9	51.21	65	575
		Proteína, T.	79	8.157	0.759	0.085	6	11
		Albumina	31	5.997	10.03	1.802	3.3	60
		Fosf.Alc.	108	192	79.58	7.658	24	513
		Ac.Úrico	34	4.705	1.413	0.242	2.7	9
		Urea	17	26.71	7.523	1.825	18	48
		Bilir.Totál	93	0.706	0.873	0.091	0.1	8.1
		Creatinina	110	0.988	0.175	0.017	0.2	1.9
		LDH	83	387.7	239	26.24	150	2390
		GOT	119	51.01	38.11	3.494	11	239
		GPT	119	66.03	68.1	6.243	8	547
		GCT	102	84.33	177.5	17.58	8	1674
		VSG	122	38.21	37	3.35	1	140
		Glob.rojos	137	435e4	773e3	66011	162E4	603E4
		Leucocitos	138	5787	1981	168.6	1600	11900
		Plaquetas	137	182E3	79446	6788	6000	473E3
		Hemogl.	132	13.93	2.02	0.176	6	19.5
		Hematoc.	132	40.92	5.8	0.505	16.7	57
		VCM	125	94.02	9.252	0.828	70.3	117
		β-2 microg.	39	2448	773.7	123.9	1042	4151
		CD4	136	369.9	232.3	19.92	11	1333
		CD4%	137	18.46	9.672	0.826	1	42
		CD8	134	1255	728.9	62.96	165.1	4776
		CD8%	136	59.79	12.63	1.083	31	86
		CD4/CD8	136	0.351	0.232	0.02	0.03	0.91
		Linfocitos	137	81.91	316.7	27.05	10.8	3020
		Monocitos	136	18.24	72.27	6.197	1.7	600
		Neutrófilos	137	99	285.3	24.37	23.9	2320
		Basófilos	104	1.746	8.845	0.867	0.1	90
		Eosinófilos	104	15.84	93.2	9.139	0.14	920
		SI	104	Glucosa	85	97.05	21.84	2.369
Colesterol	85			157.4	40.25	4.366	59	251
Triglicérid.	3			157	90.37	52.18	91	260
Proteína, T.	74			8.118	0.837	0.097	5.6	10.5
Albumina	12			3.333	0.757	0.219	2.3	4.5
Fosf.Alc.	87			235.6	140.3	15.05	75	917
Acido Uri.	20			5.645	2.856	0.639	2.4	15
Urea	15			37.97	25.47	6.576	9	95
Bilir.totál	69			0.675	0.446	0.054	0.3	3
Creatin.	86			0.993	0.243	0.026	0.4	2.3
LDH	55			440.5	306.5	41.32	184	2155
GOT	88			61.69	58.25	6.209	13	345
GPT	88			65.95	67.14	7.157	10	505
GCT	85			107.9	132.9	14.41	9	678
VSG	87			41.6	37.57	4.028	1	136
Glob.rojos	99			421E4	786E3	78989	226E4	607E4
Leucoc.	100			4890	2062	206.2	1200	10800
Plaquetas	100			154E3	67360	6736	15000	407E3
Hemoglob.	101			13.36	2.039	0.203	7	17
Hematoc.	101			39.23	5.783	0.575	20.1	49.2
VCM	96			94.41	10.98	1.12	60	120
β-2 Micr.	23			2859	656.4	136.9	1410	3734
CD4	92			218	176.9	18.44	5	930
CD4%	93			12.83	8.328	0.864	1	32
CD8	91			1025	595.2	62.39	43.77	2616
CD8%	93			63.74	17.65	1.831	34	199
CD4/CD8	93			0.216	0.16	0.017	0.01	0.82
Linfocitos	99			49.26	122.6	12.32	7	900
Monocitos	99			13.12	26.91	2.705	1.3	230
Neutrófilos	99			94.13	280.3	28.17	4.6	2150
Basófilos	80			1.52	5.539	0.619	0.1	50
Eosinófilos	79			5.704	15.67	1.763	0.3	140

Tahla 76.

IV.III.4.2. Homogeneidad de parámetros

En la mayoría de los parámetros el tamaño muestral, avalado por el teorema central del límite en el que se basan la mayoría de las pruebas utilizadas, permite la aplicación de la prueba *t* de Student aunque se detecte desajuste frente a la curva normal (Shapiro-Wilk). No obstante, en el caso de triglicéridos, albúmina, ácido úrico, urea y β_2 microglobulina, se ha optado por el test de Mann-Whitney, debido al escaso tamaño muestral y al desajuste demostrado. Se obvian resultados de monocitos, basófilos y eosinófilos por la enorme dispersión reflejada en la descriptiva.

Con todo ello, los resultados son:

Parámetro	Probabilidad	En Lesión A= SI es...
Colesterol	0,002	MENOR
Fosf. Alcalina	0,011	MAYOR
Leucocitos	0,001	MENOR
Plaquetas	0,004	MENOR
Hemoglobina	0,035	MENOR
Hematocrito	0,029	MENOR
β_2 microglobulina	0,037	MAYOR
CD4	<0,001	MENOR
CD4%	<0,001	MENOR
CD8	0,010	MENOR
CD4/CD8	<0,001	MENOR

Tabla. 77.

Los parámetros que se reflejan son los que presentan diferencias significativas a priori entre ambas muestras clasificadas por lesión oral.

VIII.III.9.3. Cambios en parámetros

Como hemos visto, en el apartado anterior, no todos los parámetros se comportan de forma homogénea en la muestra. Por ello, el análisis no debe olvidar la situación basal de cada paciente a la hora de valorar su cambio. Con ello, se ha optado por considerar diferencias (final menos basal) en cada parámetro y sobre ellos aplicar el test de *t* de Student para datos pareados con las mismas asunciones que en el apartado anterior dentro de cada grupo de lesión. En la última columna se refleja si, independientemente del cambio dentro de cada grupo, es distinta la evolución en un grupo respecto al otro mediante la prueba de la *t* de Student con la variable incremento; esto es, puede que baje el parámetro en lesión oral afirmativa, y en lesión oral negativa pero que lo haga de modo distinto en cada grupo (diferencia prob. con $p < 0.05$).

Parámetro	Prob.	Les. A=No	Prob.	Les.A=Si	Diferencia Prob.
Albumina	0,161		0,0016	SUBE	0,294
Billir. total	0,456		0,010	SUBE	0,077
Glob. rojos	0,001	BAJA	0,001	BAJA	0,122
Leucocitos	0,001	BAJA	0,001	BAJA	0,923
Hematoerito	0,045	BAJA	0,031	BAJA	0,629
VCM	0,001	SUBE	0,001	SUBE	0,229
CD4	0,066		0,002	BAJA	0,880
CD4%	0,737		0,001	BAJA	0,014 *
CD8	0,014	BAJA	0,501		0,135
CD4/CD8	0,320		0,002	BAJA	0,310
Neutrófilos	0,300		0,002	BAJA	0,427

Tabla. 78.

Los valores que tienen * son aquellos que presentan diferencias significativas.

IV.III.5. DATOS DE LABORATORIO EN LESION ORAL GRUPO B

IV.III.5.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio

The SAS System

LES-B	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	207	Glucosa	169	98.15	23.24	1.788	58	271
		Colesterol	167	168.7	46.39	3.59	59	359
		Triglicér.	13	189.4	146.2	40.54	65	575
		Prot.Total	127	8.112	0.743	0.066	5.6	11
		Albumina	37	5.424	9.245	1.52	2.3	60
		Fosf.Alcal-	165	210.6	195	8.178	24	798
		Ac.Urileo	45	5.308	2.171	0.324	2.4	15.
		Urea	25	30.94	18.32	3.664	9	95
		Billir.Total	136	0.708	0.768	0.066	0.2	8.1
		Creatinina	162	0.982	0.193	0.015	0.4	2.3
		LDH	112	419.9	291.8	27.58	204	2390
		GOT	174	54.73	47.84	3.627	11	345
		GPT	174	66.02	67.89	5.147	8	547
		GCT	160	90.98	161.3	12.76	8	1674
		VSG	169	39.51	36.77	2.828	1	140
		Glob.rojos	193	429E3	781E3	56212	162E4	607E4
		Leucocitos	195	5486	2065	147.9	1700	11900
		Plaquetas	194	168E3	70702	5076	6000	449E3
		Hemoglob.	191	13.71	2.079	0.15	6	19.5
		Hematoer.	191	40.24	5.91	0.428	16.7	57
		VCM	179	94.46	10.31	0.771	60	120
		β-2 microg.	53	26.54	742.7	102	1042	41.51
		CD4	190	312.7	228.6	16.59	5	1333
		CD4%	193	16.23	9.444	0.68	1	42
		CD8	87	11.57	690.8	50.51	43.77	4776
		CD8%	192	61.02	15.45	1.115	31	199
		CD4/CD8	191	0.297	0.214	0.015	0.01	0.91
		Linfocitos	194	73.41	278.8	20.02	7	3020
		Monocitos	193	16.32	60.59	4.361	1.3	600
		Neutrófilos	194	103	306.9	22.03	21.2	2320
		Basófilos	149	1.794	8.373	0.686	0.1	90
		Eosinófilos	148	12.36	78.21	6.429	0.3	920

Resultados

SI	44	Glucosa	32	98.31	20.49	3.622	65	184
		Colesterol	33	169.6	41.11	7.156	96	273
		Triglicér.	0
		Prot.Total	26	8.265	1.023	0.201	6	10.5
		Albúmina	6	4.2	0.62	0.253	3	4.7
		Fosf.Alc.	30	216.2	150	27.39	75	917
		Acid. Uric.	9	3.778	0.943	0.314	2.7	5.5
		Urea	7	35.71	21.67	8.19	23	84
		Bilirr.Tot.	26	0.615	0.401	0.079	0.1	1.8
		Creatinina	34	1.026	0.265	0.046	0.2	1.8
		LDH	26	360.5	113.2	22.2	150	660
		GOT	33	59.88	48.61	8.462	11	192
		GPT	33	65.88	66.62	11.6	10	247
		GGT	27	119.2	143.4	27.6	13	678
		VSG	40	40.08	39.4	6.23	3	140
		Glob.rojos	43	429E4	784E4	12E4	283E4	565E4
		Leucocitos	43	5067	2023	308.6	1200	9500
		Plaquetas	43	18E4	95614	14581	36000	473E3
		Hemoglob.	42	13.53	1.892	0.292	9.6	16.6
		Hematoer.	42	39.94	5.575	0.86	28.5	49.8
		VCM	42	93.01	8.643	1.334	76	117.4
		β -2 micro.	9	2285	785.2	261.7	1102	3495
		CD4	38	287.8	201.2	32.65	35.46	710
		CD4%	37	15.92	10.19	1.675	4	40
		CD8	38	1188	670.1	108.7	224.6	3190
		CD8%	37	63.32	12.13	1.995	38	86
		CD4/CD8	38	0.292	0.231	0.038	0.04	0.82
		Linfocitos	42	44.23	58.63	9.047	14	410
		Monocitos	42	14.97	42.14	6.503	3.5	280
		Neutrófilos	42	69.19	116.4	17.96	4.6	800
		Basófilos	35	1.025	1.651	0.279	0.19	10
		Eosinófilos	35	7.684	23.36	3.949	0.14	140

Tabla 79.

IV.III.5.2. Homogeneidad de parámetros

En la mayoría de parámetros el tamaño muestral, avalado por el teorema central del límite en el que se basan la mayoría de pruebas utilizadas, permite la aplicación de la prueba t de Student aunque se detecte desajuste frente a la curva normal (Shapiro-Wilk). No obstante, en el caso de triglicéridos, albúmina, ácido úrico, urea y β -2 microglobulina se ha optado por el test de Mann-Whitney, debido al escaso tamaño muestral y al desajuste demostrado. Se obvian resultados de monocitos, basófilos y eosinófilos por la enorme dispersión en la descriptiva antes descrita.

Parámetro	Probabilidad	En Lesión B= St
Ac. Urico	0,002	MENOR

Tabla 80.

Los parámetros que se señalan, son los que presentan diferencias significativas a priori entre muestras clasificadas por lesión oral B.

IV.III.5.3. Cambios en parámetros

Como hemos visto en el apartado anterior, no todos los parámetros se comportan de forma homogénea en la muestra. Por ello el análisis no debe olvidar la situación basal de cada paciente a la hora de valorar su cambio. Con ello, se ha optado por considerar diferencias (final menos basal) en cada parámetro y sobre ellos aplicar el test de la *t* de Student para datos pareados con las mismas asunciones que en el apartado anterior dentro de cada grupo de lesión. En la última columna se refleja si, independientemente del cambio de cada grupo, es distinta la evolución en un grupo respecto al otro mediante la *t* de Student con la variable incremento; esto es, puede que baje el parámetro en lesión sí y en lesión no, pero que lo haga de modo distinto en cada grupo (diferencia prob. con $p > 0.05$)

Parámetro	Prob.	Les. B= No	Prob.	Les. B= Sí	Diferencia Prob.
Albumina	0,034	BAJA	0,250		0,345
Glob. rojos	<0,001	BAJA	<0,001	BAJA	0,637
Leucocitos	<0,001	BAJA	0,245		0,251
Hematocrito	0,004	BAJA	0,512		0,329
VCM	<0,001	SUBE		SUBE	0,705
CD4	0,003	BAJA	0,511		0,293
CD4%	0,340		0,049	BAJA	0,299
CD8	0,003	BAJA	0,511		0,009 *
CD8%	0,834		0,007	SUBE	0,022 *
Neutrófilos	0,257		0,032	BAJA	0,744

Tabla. 81.

Los valores que presentan * son aquellos que tienen diferencias significativas.

IV.III.6. DATOS DE LABORATORIO EN LESION ORAL GRUPO C

IV.III.6.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio

The SAS System								
LES-C	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO	191	Glucosa	166	96.95	20.95	1.677	58	269
		Colesterol	155	170.4	46.54	3.738	59	359
		Triglicér.	9	157.3	99.37	33.12	65	339
		Prot.Tot.	115	8.125	0.799	0.075	5.6	11
		Albumina	37	5.5449	9.24	1.519	2.3	60
		Fosf.Alcal.	150	203.6	116.2	9.487	24	917
		Ac.Urico	47	4.789	1.983	0.289	2.4	15
		Urea	28	32.61	19.87	3.755	9	95
		Bilirr.Total	124	0.701	0.782	0.07	0.1	8.1
		Creatinina	150	0.988	0.223	0.018	0.2	2.3
		LDH	114	388.8	214.8	20.12	150	2155
		GOT	164	55.62	49.3	3.85	11	345
		GPT	164	65.55	71.39	5.574	8	547
		GCT	147	96.01	173.4	14.3	8	1674
		VSG	157	41.11	37.58	2.999	1	140

		Glob.rojos	177	423E3	769E3	57802	162E3	603E4
		Leucocitos	179	5465	2925	151.3	1200	11900
		Plaquetas	178	173E3	78717	5900	6000	473E3
		Hemoglob.	176	13.62	2.062	0.155	6	19.5
		Hematoctr.	176	40.02	5.913	0.446	16.7	57
		VCM	168	94.92	9.575	0.739	70.3	120
		β -2 microg.	43	2522	761.4	116.1	1042	3911
		CD4	175	329.8	225.3	17.03	8	1333
		CD4%	177	17.25	9.672	0.727	1	42
		CD8	173	1166	713.1	54.22	129.8	4776
		CD8%	176	59.88	11.98	0.903	31	86
		CD4/CD8	176	0.323	0.224	0.017	0.02	0.91
		Linfocitos	79	44.9	133.1	9.95	7	1770
		Monocitos	1178	9.754	20.68	1.55	1.3	280
		Neutrófilos	179	71.27	169.8	12.7	23.9	2200
		Basófilos	135	0.86	0.982	0.084	0.1	10
		Eosinófilos	134	4.684	12.13	1.048	0.14	140
S1	60	Glucosa	45	102.4	28.08	4.186	84	271
		Colesterol	45	163.3	41.57	6.197	65	256
		Triglic.	4	261.5	221.6	110.8	91	575
		Prot.Tot.	38	8.176	0.793	0.129	6.8	10.5
		Albúmina	6	4.05	0.715	0.292	3	4.7
		Fosf.Alcal.	45	237.4	96.75	14.42	75	500
		Ac.Úrico	7	6.829	2.073	0.783	4	9.9
		Urea	4	27.63	9.141	4.571	14	33.5
		Bilir.Total	38	0.667	0.477	0.077	0.3	3
		Creatinina	46	0.995	0.145	0.021	0.7	1.4
		LDH	24	503.4	436.1	89.02	260	2390
		GOT	43	55.3	42.57	6.492	15	192
		GPT	43	67.67	50.84	7.754	11	234
		GGT	40	91.5	87.88	13.89	11	374
		VSG	52	35.13	35.96	4.987	1	136
		Glob.rojos	59	447E4	792E3	103E3	226E4	607E4
		Leucocitos	59	5242	2171	282.7	2100	10800
		Plaquetas	59	162E3	65737	8558	26000	326E3
		Hemoglob.	57	13.85	1.993	0.264	7	17
		Hematoctr.	57	40.7	5.629	0.746	20.1	49.2
		VCM	53	91.86	11.08	1.522	60	120
		β -2 microg.	19	2779	724.2	166.1	1495	4151
		CD4	53	238.6	207	28.43	5	1083
		CD4%	53	12.61	8.228	1.13	1	32
		CD8	52	1149	592.6	82.18	43.77	2493
		CD8%	53	66.44	21.57	2.962	34	199
		CD4/CD8	53	0.207	0.161	0.022	0.01	0.82
		Linfocitos	57	141.4	455.4	60.32	8.7	3020
		Monocitos	57	35.84	109.6	14.52	1.7	600
		Neutrófilos	57	177.6	484.5	64.17	4.6	2320
		Basófilos	49	3.816	14.46	2.066	0.1	90
		Eosinófilos	49	30.01	135.1	19.3	0.4	920

Tabla 82.

IV.III.6.2. Homogeneidad de parámetros

En la mayoría de los parámetros el tamaño muestral, avalado por el teorema central del límite en el que se basan la mayoría de las pruebas utilizadas, permite la aplicación de la prueba t de Student aunque se detecte desajuste frente a la curva normal (Shapiro-Wilk). No obstante, en el caso de triglicéridos, albúmina, ácido úrico, urea y β -2 microglobulina, se ha optado por el test de Mann-Whitney, debido al escaso tamaño muestral y al desajuste demostrado. Se obvian resultados de monocitos, basófilos y eosinófilos por la enorme dispersión reflejada en la descriptiva antes descrita.

Los parámetros que, a continuación se detallan, son los que presentan diferencias significativas a priori entre ambas muestras clasificadas por lesión oral.

Parámetro	Probabilidad	En lesión C=Si
Acido Úrico	0,015	MENOR
Glob. rojos	0,044	MAYOR
CD4	0,099	MENOR
CD4%	0,002	MENOR
CD8%	0,038	MAYOR
CD4/CD8	<0,001	MENOR

Tabla. 83.

Estos variables que se reflejan en la tabla, son los que presentan significación.

IV.III.6.3. Cambios en parámetros

Como hemos visto en el apartado anterior, no todos los parámetros se comportan de forma homogénea en la muestra. Por ello el análisis no debe olvidar la situación basal de cada paciente a la hora de valorar su cambio. Con ello, se ha optado por considerar diferencias (final menos basal) en cada parámetro y sobre ellos aplicar el test de la *t* de Student para datos pareados con las mismas asunciones que en el apartado anterior dentro de cada grupo de lesión. En la última columna se refleja si, independientemente del cambio dentro de cada grupo, es distinta la evolución en un grupo respecto al otro mediante la prueba de la *t* de Student con la variable incremento; esto es, puede que baje el parámetro en lesión sí, y en lesión no, pero que lo haga de modo distinto en cada grupo (diferencia prob. con $p < 0.05$).

Parámetro	Prob.	Les.C=No	Prob.	Les.C=Si	Diferencia Prob.
Albumina	0,023	BAJA			0,749
Fosf.Alcalina	0,913		0,662		0,737
Bilirr. total	0,871		0,340	SUBE	0,112
Glob. rojos	<0,001	BAJA	<0,001	BAJA	0,056
Leucocitos	<0,001	BAJA	0,013	BAJA	0,768
Hematocrito	0,022	BAJA	0,046	BAJA	0,730
VCM	<0,001	SUBE	<0,001	SSSS SUBE	0,064
β -2 microgl.	0,632		0,016	BAJA	0,159
CD4	0,014	BAJA	0,145		0,941
CD8	0,024	BAJA	0,338		0,497

Tabla. 84.

Los valores que se presentan con * son aquellos con diferencia significativa.

IV.III.7. DATOS DE LABORATORIO EN LESION ORAL GRUPO D

IV.III.7.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio

The SAS System

LES-D	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum		
NO	347	Glucosa	198	98.23	22.92	1.629	58	271		
		Colesterol	197	168.9	45.6	3.249	59	359		
		Triglicér.	12	157.3	93.09	26.87	65	339		
		Prot.Total	150	8.115	0.786	0.064	5.6	11		
		Albúmina	43	5.253	8.573	1.307	2.3	60		
		Fosf.Aleul.	192	211.1	113.3	8.174	24	917		
		Ac.Urico	53	4.978	2.039	0.28	2.4	15		
		Urea	32	31.98	18.84	3.33	9	95		
		Bilirr.Total	160	0.695	0.725	0.057	0.1	8.1		
		Creatinina	193	0.988	0.206	0.015	0.2	2.3		
		LDH	134	409.7	271.6	23.46	150	2390		
		GOT	204	55.78	48.17	3.372	11	345		
		GPT	204	66.28	67.92	4.755	8	547		
		GGT	184	95.26	159.9	11.79	8	1674		
		VSG	205	39.05	37.24	2.601	1	140		
		Glob.rojos	232	429E4	784E3	51465	162E4	607E4		
		Leucocitos	234	5369	2047	133.8	1200	11900		
		Plaquetas	233	17E4	75842	4969	6000	473E3		
		Hemoglob.	230	13.68	2.057	0.136	6	19.5		
		Hematoer.	230	40.19	5.877	0.388	16.7	57		
		VCM	218	94.26	10.06	0.682	60	120		
		β-2 microg.	61	2589	753.8	96.52	1042	4151		
		CD4	224	309.1	225.1	15.04	5	1333		
		CD4%	226	16.26	9.541	0.635	1	42		
		CD8	221	1145	672.9	45.27	43.77	4776		
		CD8%	225	61.19	14.93	0.995	31	199		
		CD4/CD8	225	0.298	0.217	0.014	0.01	0.91		
		Linfocitos	232	55.93	166.7	10.94	7	1770		
		Monocitos	231	13.67	43.5	2.862	1.3	550		
		Neutrófilos	232	87.88	244.4	16.05	4.6	2200		
		Basófilos	182	1.167	3.816	0.283	0.1	50		
		Eosinófilos	181	6.5	22.17	1.648	0.14	230		
		SI	4	Glucosa	3	94.33	10.6	6.119	83	104
				Colesterol	3	164	42.51	24.54	121	206
				Trigle.	1	575	.	.	575	575
				Prot.Tot.	3	9.267	0.289	0.167	9.1	9.6
				Albúmina	0
				Fosf.Aleu.	3	235.7	73.66	42.53	165	312
				Ac.Urico	1	9	.	.	9	9
				Urea	0
				Bilirr.Total	2	0.5	0.141	0.1	0.4	0.6
				Creatinina	3	1.1	0.265	0.153	0.9	1.4
				LDH	4	377.3	111.6	55.81	277	537
				GOT	3	40	17.58	10.15	20	53
				GPT	3	46.33	30.24	17.46	12	69
				GGT	3	82	81.47	47.04	19	174
				VSG	4	69	20.12	10.06	46	95
Glob.rojos	4			426E4	565E3	282E3	346E4	478E4		
Leucocitos	4			7800	1407	703.6	6500	9500		
Plaquetas	4			201E3	71747	35873	114E3	273E3		
Hemogl.	3			13.67	0.289	0.167	13.5	14		
Hematoer.	3			40.2	1.1	0.635	39.1	41.3		
VCM	3	89.07	3.235	1.868	86.5	92.7				
β-2 micr.	1	3350	.	.	3350	3350				
CD4	4	280.3	174	87.02	94	434				
CD4%	4	11.75	10.05	5.023	3	25				

CD8	4	2101	852.1	426	1020	2924
CD8%	4	72.75	14.17	7.087	60	86
CD4/CD8	4	0.188	0.177	0.088	0.04	0.42
Linfocitos	4	780.6	1493	746.5	20.7	3020
Monocitos	4	155.2	296.5	148.3	5.5	600
Neutrófilos	4	623.6	1131	565.5	46.3	2320
Basófilos	2	45.4	63.07	44.6	0.8	90
Eosinófilos	2	460.8	649.5	459.3	1.5	920

Tabla 85.

IV.III.7.2. Homogeneidad de parámetros

Hay muy poca muestra para intentar valorar si las diferencias en estos grupos son o no significativas; tanto de forma evolutiva como comparativa.

IV.III.7.3. Cambios en parámetros

Como hemos visto en el apartado anterior, ocurre algo similar.

IV.III.8. DATOS DE LABORATORIO EN LESION ORAL GRUPO E

IV.III.8.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio

The SAS System								
LBS-E	N Obs	Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
NO		Glucosa	97	97.47	23.15	2.351	58	269
		Coolesterol	96	178.2	47.58	4.856	99	359
		Triglicérid.	9	157.3	99.37	33.12	65	339
		Prot.Total.	66	8.155	0.759	0.093	6.1	11
		Albumina	25	6.364	11.18	2.237	3.3	60
		Posf.Aleul.	92	187.7	79.03	8.24	24	513
		Ac.Urico	30	4.775	1.279	0.234	2.8	8.03
		Urea	14	27.14	8.236	2.201	18	48
		Bilirr.Total	77	0.73	0.945	0.108	0.2	8.1
		Creatinina	91	0.993	9.16	0.017	0.7	1.9
		LDH	71	361.3	83.6	9.922	204	648
		GOT	101	50.06	37.68	3.749	11	239
		GPT	101	65.97	69.85	6.95	8	547
		GGT	90	83.86	188.4	19.85	8	1674
		VSG	98	39.19	37.6	3.798	1	140
		Glob.rojos	112	433E4	746E3	70475	162E4	603E4
		Leucocitos	113	5805	1977	186	1900	11900
		Plaquetas	112	178E3	7561.3	7145	6000	449E3
		Hemogl.	111	13.89	2.03	0.193	6	19.5
		Hematoocr.	111	40.72	5.842	0.555	16.7	57
		VCM	104	94.59	9.468	0.928	70.3	117
		β -2 microg.	31	2472	718.8	129.1	1042	3911
		CD4	114	370.2	229.8	21.52	11	1333
		CD4%	116	18.49	9.495	0.882	1	42
		CD8	112	1219	726.4	68.64	165.1	4776
		CD8%	115	58.79	12.29	1.146	31	81
		CD4/CD8	114	0.354	0.23	0.022	0.03	0.91
		Linfocitos	114	49.18	162.9	15.26	10.8	1770

	Monocitos	113	8.051	3.182	0.299	3.5	23.9
	Neutrófilos	114	73.31	201.3	18.85	23.9	2200
	Basófilos	85	0.702	0.46	0.05	0.1	2.69
	Eosinófilos	84	3.67	2.332	0.254	0.4	14.1
SI	Glucosa	104	98.83	22.51	2.208	65	271
	Colesterol	104	160.2	41.8	4.099	59	273
	Triglicérid.	4	261.5	221.6	110.8	91	575
	Proteínas T.	87	8.125	0.826	0.089	5.6	10.5
	Albumina	18	3.711	0.83	0.196	2.3	4.7
	Fosf. Alcal.	103	232.7	132.7	13.08	75	917
	Acido Ur.	24	5.4	2.793	0.57	2.4	15
	Urea	18	35.75	23.68	5.582	9	95
	Bilirr.Total	85	0.66	0.431	0.047	0.1	3
	Creatinina	105	0.987	0.241	0.024	0.2	2.3
	LDH	67	459	369.9	45.19	150	2390
	GOT	106	60.78	55.59	5.399	11	345
	GPT	106	66.02	65.57	6.369	10	505
	GCT	97	105.4	125.5	12.75	10	678
	VSG	111	40	36.99	3.511	1	140
	Glob.rojos	124	426E4	811E3	72786	226E4	607E4
	Leucocitos	125	5052	2075	185.6	1200	10800
	Plaquetas	125	164E3	75576	6760	15000	473E3
	Hemoglob.	122	13.49	2.046	0.185	7	17
	Hematoer.	122	39.7	5.82	0.527	20.1	49.8
	VCM	117	93.83	10.51	0.971	60	120
	β -2 microgl	31	2730	77.5	139.6	1102	4141
	CD4	114	247	201	18.82	5	1083
	CD4%	114	13.83	9.046	0.847	1	40
	CD8	113	1106	641.6	60.36	43.77	3190
	CD8%	114	64.02	16.9	1.583	34	199
	CD4/CD8	115	0.239	0.185	0.017	0.01	0.82
	Linfocitos	122	86	316.1	28.62	7	3020
	Monocitos	122	23.52	79.38	7.187	1.3	600
	Neutrófilos	122	119.1	341	30.87	4.6	2320
	Basófilos	99	2.459	10.26	1.032	0.1	90
	Eosinófilos	99	18.08	96.29	9.677	0.14	920

Tabla 86.

IV.III.8.2. Homogeneidad de parámetros

En la mayoría de los parámetros el tamaño muestral, avalado por el teorema central del límite en el que se basan la mayoría de las pruebas utilizadas, permite la aplicación de la prueba t de Student aunque se detecte desajuste frente a la curva normal (Shapiro-Wilk). No obstante, en el caso de triglicéridos, albúmina, ácido úrico, urea y β -2 microglobulina se ha optado por el test de Mann-Whitney, debido al escaso tamaño muestral y al desajuste demostrado. Se obvian resultados de monocitos, basófilos y eosinófilos por la enorme dispersión reflejada en la descriptiva de informes anteriores.

Parámetro	Probabilidad	Conclusión Estadística
Colesterol	0,005	MENOR
Fosf. Alcalina	0,004	MAYOR
LDH	0,038	MAYOR
Leucocitos	0,005	MENOR
CD4	<0,001	MENOR
CD4%	<0,001	MENOR
CD8%	0,008	MAYOR
CD4/CD8	<0,001	MENOR

Tabla 87.

Los parámetros descritos son los que presentan diferencias significativas a priori entre ambas muestras clasificadas por lesión oral

IV.III.8.3. Cambios en parámetros

Como hemos visto en el apartado anterior, no todos los parámetros se comportan de forma homogénea en la muestra. Por ello el análisis no debe olvidar la situación basal de cada paciente a la hora de valorar su cambio. Con ello, se ha optado por considerar diferencias (final menos basal) en cada parámetro y sobre ellos aplicar el test de la *t* de Student para datos pareados con las mismas asunciones que en el apartado anterior dentro de cada grupo de lesión. En la última columna se refleja si, independientemente del cambio dentro de cada grupo, es distinta la evolución en un grupo respecto al otro mediante la prueba de la *t* de Student con la variable incremento; esto es, puede que baje el parámetro en lesión = sí y en lesión =no pero que lo haga de modo distinto en cada grupo (diferencia prob. con $p < 0,05$).

Parámetro	Prob.	Les. E=No	Prob.	Les. E= SI	Diferencia Prob.
Albumina	0,310		0,004	SUBE	0,314
Bilirr. total	0,424		0,010	SUBE	0,093
Glob. rojos	0,001	BAJA	<0,001	BAJA	0,113
Leucocitos	<0,001	BAJA	<0,001	BAJA	0,627
Hematocrito	0,021	BAJA	0,064		0,632
VCM	<0,006	SUBE	<0,001	SUBE	0,084
β -2 microgl	0,278		0,204	BAJA	0,715
CD4	0,025	BAJA	0,077		0,452
CD4%	0,657		0,003	BAJA	0,023
CD8	0,012	BAJA	0,529		0,072
Neutrófilos	0,310		0,001	BAJA	0,405

Tabla. 88.

Los valores que tienen * son aquellos que presentan significación estadística.

IV.III.9. DATOS DE LABORATORIO EN LESION ORAL GRUPO

F,G

IV.III.9.1. Descriptiva basal de datos de laboratorio

IV.III.9.2. Homogeneidad de parámetros

IV.III.9.3. Cambios en parámetros

Por disponer de baja muestra en estos grupos, no se puede valorar si las diferencias en estos grupos son o no significativas, tanto de forma evolutiva como comparativa, por lo que como prácticamente son iguales las agrupaciones a los

anteriores y están constituidos por las mismas lesiones orales individualmente consideradas, nos referimos a apartados anteriores.

IV.IV. TRATAMIENTO

Los pacientes van a recibir un tratamiento a partir de un estado inmunológico y de una sintomatología clínica asociada a la infección VIH.

En el caso de nuestros pacientes en la muestra seleccionada, los tratamientos antirretrovirales utilizados fueron : **AZT** (azidotimidina), **ddI**, y **ddC**.

En el apartado de **Otros**, se incluyen aquellos tratamientos como antifúngicos, antineoplásicos, antibióticos, antiparasitarios, ... encaminados al tratamiento de infecciones oportunistas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana.

De este modo, la frecuencia con la que los pacientes, utilizaron estos fármacos está detallada en la tabla, sólo o de forma combinada, como indican las nuevas terapias actuales.

TFO		
C49	Frecuency	Percent
AZT	34	13,4
ddI	11	4,3
ddC	7	2,8
OTROS	11	4,3
NINGUNO	87	34,4
12	18	7,1
13	31	12,3
14	12	4,7
24	6	2,4
34	6	2,4
124	12	4,7
134	18	7,1

Tabla 89. Análisis de la variable Tratamiento.

Dentro del apartado de **Ninguno**: 34,4%, hay que diferenciar en este grupo que hay pacientes que se niegan a la ingesta de ningún tratamiento antirretroviral por la numerosidad de efectos secundarios que condiciona su uso, y también el condicionamiento social que supone para determinados grupos como los ADVP que ven que sus compañeros a pesar de realizar un tratamiento fuerte que les ata a llevar un régimen de vida diario de ingesta de pastillas cada 8 o 12 horas en una situación poco propicia dadas sus condiciones y que además les ocasiona molestias físicas y sociales; acaban mal en corto período de tiempo.

Hay que considerar también en este apartado que, estos pacientes presentan un perfil psicológico de rol de enfermo diferente al enfermo de otras patologías. A diferencia del enfermo común, está muy informado, la mayoría de las veces, con una información errónea procedente de la prensa que les hace creer en falsas expectativas y les hace tomar posturas defensivas frente a nuevas pautas de tratamiento, dada la expectación que produce esta enfermedad en todos los medios de comunicación a nivel mundial.

La variable tratamiento, ha sido definida en el cuaderno de recogida de datos, como no mutuamente excluyente, por tanto, susceptible de respuesta simultánea, ésta ha sido recogida mediante combinación de las categorías, como hemos visto en la tabla.

Se lista desglosada esta variable, mediante la creación de una variable por cada categoría de respuesta. El resultado será SI si la categoría está marcada y NO en caso contrario. Así tenemos que **T-AZT** presenta una frecuencia de 49,4%, **T-ddI** una frecuencia de 18,6%, **T-ddC** una frecuencia del 24,5% y **T-OTRO** una frecuencia de 25,7%.

TRATAMIENTO (C49)											
T_AZT	Frequency	Percent	T_DDI	Frequency	Percent	T_OTRO	Frequency	Percent	T_DDC	Frequency	Percent
NO	128	50.6	NO	206	81.4	NO	188	74.3	NO	191	75.5
SI	125	49.4	SI	47	18.6	SI	65	25.7	SI	62	24.5

Tabla 90. Análisis de la variable Tratamiento.

IV.V. OTROS

Se incluyen aquí, **Tatuajes y Programa de desintoxicación del paciente.**

Aunque es considerado un factor de riesgo asociado a la adquisición de la enfermedad VIH, no se incluye como factor causal determinante o más importante, puede ser porque los grandes grupos de riesgo como son los ADVP, Homosexualidad, Heterosexualidad, enmascaran esta circunstancia, aunque hay que destacar que tiene su papel, la presencia de **Tatuajes** en nuestros pacientes es del 3,6% frente a un 52,2 de ADVP, 21,3% de Homosexualidad, 17% de Heterosexual, 3,6% de Desconocido y 0,8% de Postransfusional. La causa por la que se considere de menor importancia puede ser la escasa frecuencia y rareza en hábito, pero que cada vez más está presente en nuestra sociedad y en ambos sexos.

Un 4% de nuestros pacientes están introducidos dentro de **Programas de desintoxicación** y con valoración de su efectividad, algunos de ellos de modo constante y otros con recaídas en sus hábitos de drogadicción vía parenteral.

Como otro apartado separado, en nuestra hoja de recogida de datos, incluimos una nueva variable que luego no la hemos analizado es la de **Patología característica.** Aquí se han descrito patologías no recogidas en las variables sistémicas descritas

anteriormente, como patología psiquiátrica, y signos y síntomas asociados a los ya definidos. La más frecuente es la psiquiátrica, hay 3 casos de Sd. depresivo, 3 intentos de autolisis, 2 casos de psicosis maniaco-depresiva, una psicosis esquizofrénica, 2 casos de Linfoma no Hodgkingiano inmunoblástico, 1 caso de un Tumor parotídeo benigno, 2 casos de Talasemia menor, Candidiasis condrocostal ...

IV.VI. EVOLUCION

Aquí podemos incluir dos variables de gran importancia en nuestro estudio.

•**T-INF**: considerado como tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección VIH hasta la realización de los primeros análisis clínicos. Esta fecha puede coincidir o no con nuestra exploración, que ha sido un corte transversal realizado en el desarrollo natural de la evolución de estos pacientes.

•**T-LES**: Considerado como tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el diagnóstico de la lesión oral.

La media de tiempo transcurrido en nuestra muestra de pacientes, en el caso de ambas variables es de características similares, obteniendo como datos:

T-INF: 4,3 años

T-LES: 4,9 años

Con un mínimo de 0 en los casos y un máximo de 14,08 años de máximo en T-INF y de 15 años en T-LES.

El valor de la mediana con respecto a la población en general es de 3,83 en T-INF y de 4,58 en T-LES. Observamos mayor tiempo transcurrido en el caso de diagnóstico de lesión oral. Los datos de error estándar y desviación se adjuntan en la tabla.

Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum	Mediana	R.Interc.
T-INF	242	4.307	3.336	0.214	0	14.08	3.83	6.25
T-LES	241	4.953	3.317	0.214	0	15	4.58	6.08

Tabla 91. Análisis de T-INF y T-LES.

•Aquí podemos incluir también la distribución en **Categorías Inmunológicas** de progresión, definidas por :

-*Progresadores lentos (PL)* con un 4,4% de frecuencia,

-*Progresadores rápidos (PR)* con un 21,8% de frecuencia y,

-*Estables persistentes (EP)*, con un 73,8% de frecuencia que es el patrón normal y más frecuente de evolución.

Aquí, tenemos una frecuencia perdida de 24 pacientes.

Luego una descripción de lesión oral en cada uno de estos grupos de progresión nos define que en el grupo PL 4 de 229 tienen lesión oral frente a 6 de 229 que no.

En el grupo PR, 33 de 229 tienen lesión oral frente a 17 de 229 no. Y en el EP, 93 de 229 tienen lesión oral frente a 76 de 229 que no.

CL-INF	Frequency	Percent
PROGRESADOR LENTO	10	4.4
PROGRESADOR RAPIDO	50	21.8
ESTABLE PERSISTENTE	169	73.8

CL_INF	Frequency	Percent
PROG. LENTO	10	4.4
PROG.RAPID	50	21.8
ESTABLE PERS	169	73.8

Tabla 92. Análisis de la variable Categorías Inmunológicas.

• PROGRESADORES LENTOS

Este grupo está constituido por 10 pacientes.

La Edad media de estos pacientes es de 37.38 años, con un mínimo de 31 años y un máximo de 43 años. Los valores de desviación estándar y error estándar se detallan en la tabla siguiente. El peso medio es de 69.33 kg con un mínimo de 57 kg y un máximo de 89 kg. Los valores de desviación estándar y error estándar se detallan en la tabla.

Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
Edad		8	37.38	4.47	1.58	31	43
N4	Peso	9	69.33	9.653	3.218	57	89

Tabla 93. Edad y Peso en Progresadores Lentos.

La distribución por Sexo es de 7 varones siendo un 70%, y de 3 mujeres (30%). Con un 2% de Solteros (25%) frente a 3 Casados (37.5%) y Otras situaciones con 3 pacientes (37.5%). El total de los 10 pacientes Progresadores Lentos son de Raza Blanca.

El Nivel Social es predominantemente Bajo, con un 50% seguido de clase media 37.5% y Alto en 12.5%.

La Higiene es Regular, preferentemente 50.0% (4 pacientes) seguido de Mala 37.5% y Buena con 1 paciente (12.5%)

En el Grupo de riesgo, la mayoría es ADVP (80.0%), con tan sólo 2 casos de Homosexuales. En el Comportamiento Sexual tiene la misma distribución en frecuencia el de Heterosexualidad (80.0%) y Homosexualidad 20.0%.

El 50.0% es consumidor habitual de Droga, mientras que tan sólo un 20% es ADVP. No hay casos asociados a grupos de riesgo por causa Accidental, Transfusiones, Quirúrgicos ni Vertical.

En los hábitos tóxicos como Tabaco, tenemos que tan sólo un 40% es Fumador y el Alcohol también lleva asociado un 40% de frecuencia.

En lesiones orales encontradas en este grupo de pacientes tenemos que hay 3 casos de Leucoplasia Velloso (30.0%), 1 caso de Micosis (10.0%) y 2 casos de Periodontitis; mientras que no encontramos ningún caso de Parótida, Adenopatías, Herpes, Nervio Mentoniano, Kaposi, Cáncer y Aftas. Tampoco está asociada patología gingival.

El 50% de los pacientes se describe como Sintomático y las causas no han sido determinadas, hay una frecuencia perdida en esta variable de 10.

En la patología Sistémica, encontramos que no hay ningún caso descrito de Endocarditis, ni Embolismo, Pericarditis, Neumonía, Encefalitis, Esplenectomía y Sepsis.

En Infecciones víricas hay descritos 2 casos de VEB con serología positiva, y son 3 los casos positivos de CMV. En las Hepatitis, hay 1 caso aislado a la B, 1 caso a la C y 6 casos que presentan B y C conjuntamente.

No hay casos asociados a VPH, Toxoplasma, TBC, *Legionella* y Micobacterias, *Pneumocystis* y *Clostridium*.

En patología Luética tenemos 3 casos con una frecuencia del 30%, la misma frecuencia que aquellos que presentaron positividad en el Mantoux. No hay casos de TBC.

Ninguno de ellos presenta Tratamiento alguno. Así como tampoco presentaban Tatuajes y no estaban inscritos en ningún Programa de Desintoxicación.

Los datos cuantitativos de los pacientes Progresadores Lentos son:

Glóbulos rojos	4.509.032/mm ³
Leucocitos	7171/mm ³
Plaquetas	201.667/mm ³
Hb	14,9 gr/dl
Hcto	43,4 %
VCM	97,92 µm ³
β ₂ microglobulina	2232 mg/l
CD4	714,6 cels./mm ³
CD4%	26,64
CD8	1590,8 cels/mm ³
CD8%	54,96
CD4/CD8	0,50
Linfocitos	40,48 x 1000/mm ³
Monocitos	6,63/mm ³
Neutrófilos	49,45 x 1000/mm ³
Basófilos	0,62/mm ³
Eosinófilos	2,96/mm ³

• PROGRESADORES RAPIDOS

En total son 50 pacientes, con una edad media de 38.21 años con un mínimo de 26 y un máximo de 69. El peso medio es de 69.92 kg con valores mínimos de 55 kg y máximos de 103 kg. Se valoran las desviaciones y errores estándar en la tabla.

Variable	Label	N	Mean	Std Dev	Std Error	Minimum	Maximum
EDAD		48	38.21	9.743	1.406	36	69
N4	PESO	42	69.92	10.6	1.636	55	103

Tabla. 94. Edad y Peso en Progresadores Rápidos.

El Sexo predominante es el de varón con 43 pacientes (86.0%) y 7 mujeres (14.0%), con un Nivel Social Medio están 29 pacientes (69.0%) seguido a distancia del Bajo con 7 pacientes (16.7%) y el Alto con 6 pacientes (14.3%). Su Estado Civil es en la mayoría de Casado (20 pacientes: 48.8%) con 13 Solteros (31.7%) y 8 pacientes en Otras situaciones (19.5%). Tan sólo 1 paciente es de raza diferente a la Blanca.

En la Higiene tenemos que 22 pacientes (53.7%) presentan Regular, con 10 pacientes (24.4%) Buena y 9 pacientes (22.0%) Mala.

Hay una gran variedad en cuanto a los Grupos de Riesgo, los predominantes siguen siendo los ADVP con 40.0%, seguido de Homosexuales: 26.0% y Heterosexuales : 18%. Hay un 8.0% de Grupo Desconocido, seguido de combinación de los anteriores que alcanzan frecuencias de 2.0% para postransfusional, ADVP + Homosexuales con 2.0% y Homosexuales + Heterosexuales con 2.0%.

Hay un caso en el que la causa fue Accidental, mientras que no se presentó ningún caso asociado a Quirúrgico y Vertical.

Tan sólo 6 pacientes son consumidores habituales de Droga y son todos ADVP (12.0%). En cuanto al Tabaco tenemos que un 20.0% fuma habitualmente y toman Alcohol periódicamente un 12.0%.

En Comportamiento Sexual, obtenemos datos de 60.0% de Heterosexuales, 20.0% de Homosexuales, 10% Bisexuales y No contestan 4 pacientes.

En la presencia de Lesiones Orales tenemos que Leucoplasia Velloso la presentan 13 pacientes (26.0%), Candidiasis Oral: 23 pacientes (46.0%), patología Herpética: 6 pacientes (12.0%), Kaposi: 5 pacientes (10.0%), Parótida: 1 paciente (2.0%), GHPV: 1 paciente (2.0%), G.Bacteriana: 4 pacientes (8.0%), Periodontitis: 8 pacientes (16.0%), Adenopatías: 1 caso (2.0%), mientras que no hay ningún caso de Neuropatía Mentoniana, Cáncer y GUNA.

En Aftas hay 2 casos asociados a VIH (4.0%) y 1 sólo caso asociado a ddC (2.0%).

Hay 39 casos en los que son Sintomáticos (78.0%) siendo la causa de la sintomatología Micosis: 33.3%, Micosis y Velloso: 16.7% y Micosis + Otros: 50%.

En patología Sistémica, tenemos que no hay ningún caso de Embolismo, Pericarditis, Esplenectomía y Sepsis; mientras que hay 1 sólo caso (2.0%) en las situaciones de Neumonía, 1 caso en Endocarditis y 1 caso de Encefalitis.

En la patología Infecciosa Vírica, tenemos 10 casos con serología positiva a VEB (20.0%), los mismos casos que en Toxoplasma.

En el CMV, tenemos 13 casos (26.0%) y 2 casos de VPH (4.0%). En la Hepatitis hay 7 casos de Hepatitis B (14.0%), 5 casos de Hepatitis C (10.0%) y 17 casos de Hepatitis B y C (34.0%). Hay que destacar la gran prevalencia asociada a este grupo de evolución de VIH+ por parte de las infecciones víricas.

En la TBC tenemos 1 caso (2.0%) y 8 casos en las pruebas positivas de Mantoux (16.0%)

En patología Luética hay 5 casos, (10.0%) y Ningún caso asociado a Legionella, Micobacterias, Clostridium y Pneumocystis.

En el Tratamiento toman AZT + ddC 2 pacientes (22.2%), ddC+Otros lo toma 1 paciente (11.1%) y Otros medicamentos 2 pacientes (22.2%).

En la combinación de AZT+ddI+Otros tenemos 1 paciente (11.1%); AZT+ddC+Otros hay 1 paciente (11.1%):

Hay un sólo paciente que está dentro del Programa de Desintoxicación y tan sólo hay un paciente que presenta Tatuajes.

En los datos de parámetros cuantitativos tenemos:

Glóbulos rojos	3.888.356/mm ³
Leucocitos	4137.0/mm ³
Plaquetas	151.939/mm ³
Hb	12.95 gr/dl
Heto	37.55 %
VCM	96.78 µm ³
β ₂ microglobulina	3144.7 mg/l
CD4	81.96 cels./mm ³
CD4%	11.39
CD8	929.1 cels./mm ³
CD8%	85.01
CD4/CD8	0.12
Linfocitos	32.47 x 1000/mm ³
Monocitos	11.41/mm ³
Neutrófilos	49.96 x 1000/mm ³
Basófilos	0.90/mm ³
Eosinófilos	5.806/mm ³

• ESTABLES PERSISTENTES

El número total de pacientes en este grupo de evolución es de 169. La Edad media es de 35.29 años, con un máximo de 72 años y un mínimo de 20 años. El Peso medio es de 68.05 kg, con un mínimo de 45 kg, y un máximo de 105 kg. Ver en la tabla los valores de desviación y error estándar respectivos.

Variable	Label	N	Mean	Std Desv.	Std Error	Minimum	Maximum
EDAD		155	35.29	8.992	0.722	20	72
N4	PESO	154	68.05	11.83	0.953	45	105

Tabla. 95. Edad y Peso en Estables Persistentes.

El Sexo predominante es el de varones 72.8% (123 pacientes) frente a mujeres 27.2% (46 pacientes). El Estado Civil predominante es de solteros, siendo 69 pacientes (46.9%), 48 pacientes casados (32.7%) y en Otras situaciones 28 pacientes (19.0%). La Raza es blanca, excepto en 1 caso. El Nivel Social es Medio con 105 pacientes (71.9%); Bajo: 32 pacientes (21.9%), y Alto con 9 pacientes (6.2%). La Higiene es Regular, con 68 pacientes (47.2%); Mala con 46 pacientes (31.9%) y Buena con 30 pacientes (20.8%).

El Grupo de Riesgo más frecuente es el de ADVP (93 pacientes) con un 55.0%, seguido de Heterosexuales con 33 pacientes (19.5%). En Homosexuales tenemos 32 pacientes (18.9%) y hay pacientes que presentan combinación de los Grupos de Riesgo anteriores en muy baja frecuencia, con tan sólo 1 o 2 casos, según las combinaciones. Destacan 2 casos de riesgo Desconocido y 1 caso Postransfusional. No hay ningún caso Quirúrgico, ni Vertical.

En el caso de consumo habitual de Droga, tenemos que 34 pacientes (20.1%), la consumen, con 21 casos de ADVP (12.4%).

En Tabaco tenemos 77 pacientes (45.6%) que lo consumen habitualmente y 55 pacientes toman Alcohol (32.5%).

En el Comportamiento Sexual, tenemos 134 pacientes (79.3%) en Heterosexuales, la gran mayoría. Con 28 casos de Homosexuales (16.6%) y 7 casos de Bisexualidad (4.1%).

En las Lesiones Orales tenemos 34 casos (20.1%) con Leucoplasia Velloso, 57 pacientes que presentan Candidiasis Oral (33.7%), 2 casos de Parótida (1.2%); 11 casos de Herpes (6.5%), 1 caso tan sólo de GHPV (0.6%), 22 casos de Periodontitis (13.0%), 1 caso de Adenopatías (0.6%), 14 pacientes (8.3%) de G. Bacteriana y 4 pacientes (2.4%) de GUNA. No hay ningún paciente que presente casos de Neuropatía mentoniana ni Cáncer.

Hay 4 casos de Kaposi (2.4%), en Aftas hay 1 caso de Aftas Vanales (0.6%); 5 casos de Aftas asociadas a VIH (3.0%), Aftas asociadas a DDC con 2 casos (1.2%).

Son Sintomáticos unos 98 pacientes (58.0%) y la Causa de ser sintomáticos en la Micosis en 4 pacientes (18.2%); Velloso con 2 pacientes (9.1%) y Otras causas con 7 pacientes (31.8%). En la combinación de Causas de sintomatología de Micosis y Velloso tenemos 3 pacientes (13.6%), Micosis + Otra con 4 pacientes (18.2%), y Micosis, Velloso y Otras un 9.1%:

En patología Sistémica no hay ningún caso de Embolismo, ni de Pericarditis, ni Sepsis. Hay 4 casos de Neumonía (2.4%), 2 casos de Endocarditis (1.2%), 1 caso de Encefalitis (0.6%) y 3 casos de Esplenectomía (1.8%).

En patología Vírica, hay serología positiva para el VEB con 44 casos: 26.0%; 54 casos de CMV con 32.0%; 10 casos de VPH (5.9%); 34 casos de Toxoplasma (20.1%). En Hepatitis hay 29 casos de Hepatitis B (17.2%); 15 casos de Hepatitis C (8.9%), 74 pacientes de Hepatitis B y C (43.8%). Hay gran predominio de Infecciones víricas en los Estables persistentes.

En Lúes hay 21 casos de patología con 12.4%. 4 casos de TBC (2.4%), 31 casos de Mantoux + (18.3%).

No hay casos para *Legionella*, Micobacterias, *Pneumocystis* y *Clostridium*.

El Tratamiento que reciben estos pacientes es de AZT, con 7 pacientes (22.6%), Otros medicamentos, 1 paciente (3.2%); Ninguno: 10 pacientes (32.3%); AZT + ddI: 2 pacientes: 6.5%; AZT + ddC: 9.7% (3 pacientes); 2 pacientes (6.5%) en AZT + Otros, ddI+Otros lo toman 2 pacientes (6.5%), ddC+Otros lo toma 1 paciente (3.2%) y la combinación de AZT+ddI+Otros 2 pacientes que es el 6.5%. Finalmente la asociación de AZT+ddI+Otros lo toma 1 paciente (3.2%).

En los **datos cuantitativos** de los pacientes Estables Persistentes:

Glóbulos rojos	4.253.060/mm ³
Leucocitos	5448.0/mm ³
Plaquetas	169.893/mm ³
Hb	14.15 gr/dl
Hcto	41.12 %
VCM	97.90 μ m ³
β_2 microglobulina	2530 mg/l
CD4	343.5 cels./mm ³
CD4%	18.99
CD8	1202 cels./mm ³
CD8%	66.15
CD4/CD8	0.56
Linfocitos	54.30 x 1000/mm ³
Monocitos	11.97/mm ³
Neutrófilos	71.80 x 1000/mm ³
Basófilos	1.14/mm ³
Eosinófilos	5.8/mm ³

• En cuanto a las **variables bioquímicas** en los 3 grupos de evolución, obtenemos que los niveles de Glucosa para los Progresadores Lentos, Rápidos y Estables persistentes tienen niveles medios prácticamente similares, ocurre lo mismo en los niveles de Colesterol, Proteínas y Albúmina.

En el caso de los Triglicéridos, en el grupo de los Progresadores Lentos no se pudo recoger ningún dato en el historial médico; en los otros 2 grupos de evolución hay niveles más altos en los Progresadores Rápidos que en los Estables.

En los valores de Fosfatasa Alcalina, en el grupo de los Progresadores Rápidos encontramos valores medios recogidos más altos que en los otros 2 grupos evolutivos.

En las variables Acido úrico, Urea y Bilirrubina Total, no hay diferencias. En Creatinina tampoco se advierten diferencias.

En los valores de LDH, sí se aprecian valores algo más altos en los pacientes Progresadores Rápidos, seguidos de los Estables y finalmente de los Progresadores Lentos.

En Transaminasas (GOT, GPT, GGT), la GOT está más alta (en Progresadores Lentos y Estables Persistentes) así como la GGT y la GPT.

En la VSG destaca el que alcanza valores altos en el grupo de los Progresadores Rápidos con valores próximos a 50 mmHg y en los Estables Persistentes valores comprendidos entre 25 y 35 mmHg; en los Progresadores Lentos alcanzan valores alrededor de 20 mmHg.

V. DISCUSSION

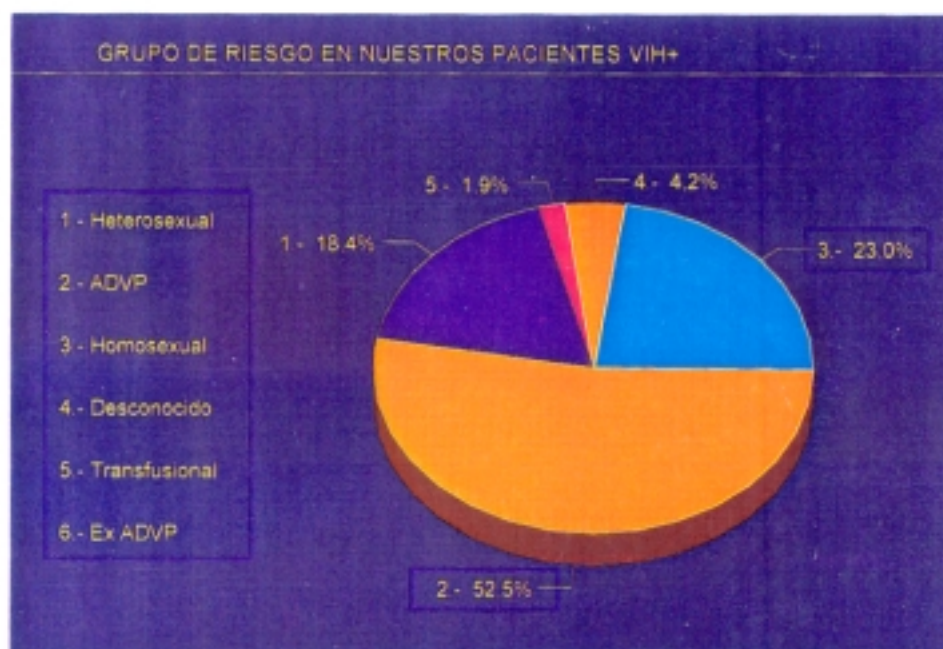
V.I. RESPUESTA A LA INFECCION VIH COMO PREDICTOR DE PROGRESION DE ENFERMEDAD.

Hay evidencia de que el curso de la infección VIH puede determinar el grado de progresión de la enfermedad porque la variabilidad de la respuesta del huésped en controlar la infección está establecida precozmente.

Este modelo de patogénesis VIH reduce la potencial importancia de cofactores que no estén presentes en el momento de la infección.

La falta de diferencia en las variaciones de progresión entre adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y homosexuales en estudios de cohortes, medidos en presencia de SIDA o pérdida de linfocitos CD4+, parecerían la primera cara de la evidencia contra otras infecciones o comportamientos, tales como el uso de droga, consumo de alcohol y tabaco (fuertes cofactores) a causa de la alta prevalencia que tiene lugar significativamente en los grupos de ADVP mayor que en homosexuales. La falta de diferencia en estas cohortes en otros aspectos clínicos también argumenta contra la hipótesis de que la ruta de transmisión afecta el grado de progresión ³⁵.

En nuestro trabajo hemos escogido un tamaño muestral de 253 pacientes VIH seropositivos ambulatorios en consulta hospitalaria pertenecientes a diferentes grupos de riesgo. Han sido seleccionados al azar, siendo 193 varones (76.3%) y 60 mujeres (23.7%), siendo el grupo más frecuente el de ADVP con 137 pacientes (54.2%), seguido de riesgo homosexual (23.7%) y de 48 pacientes con riesgo heterosexual (19.0%). Tan sólo 2 casos postransfusionales, 9 desconocidos y 5 ex-ADVP.



Gráfica 1. Grupo de Riesgo en nuestros pacientes VIH.

Han sido examinados clínicamente en un período de tiempo de 6 meses y hemos tenido acceso al historial médico recogido en el Hospital de la Princesa (Madrid), cuyos datos permiten seguir el período evolutivo de 1 a 15 años, en algunos pacientes, considerando como punto inicial la fecha de diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, serológicamente confirmado.

A su vez, el hecho de que pertenezcan a varios grupos de riesgo amplía la posibilidad de incluir factores adicionales que pueden tenerse en cuenta a la hora de valorar la patología oral que se diagnostica y que en el inicio del estudio del VIH se centraba en población con grupo de riesgo homosexual y posteriormente en ADVP. Este estudio refleja la situación real de nuestros pacientes VIH en la sociedad y su nivel de frecuencia.

Destacamos que en nuestro trabajo de investigación, dado que incluye población escogida al azar, obtenemos un 23.7% de mujeres y un 76.3% de varones, a diferencia de los estudios que incluyen población en penitenciarias u hospitales de enfermedades de transmisión sexual, agrupados en sexo, de forma homogénea en su condición de varón o mujer.

El estudio está centrado en el diagnóstico de lesiones orales frente a la asociación de signos y síntomas clínicos propios de la enfermedad VIH, así como hábitos de vida y sociales. Se les ha relacionado, a su vez, con parámetros bioquímicos, inmunológicos y hematológicos recogidos antes y después del diagnóstico de lesiones orales.

Pedersen et al. ³⁶⁴ encontraron que los seroconvertidos que tuvieron una infección primaria sintomática tuvieron un curso más rápido que aquellos que tuvieron una infección asintomática, y otros estudios posteriores corroboraron este hallazgo. La infección primaria en nuestro trabajo no la hemos podido determinar en nuestros pacientes si ha sido o no sintomática, pero lo que sí podemos establecer es que en nuestro grupo de pacientes hemos encontrado 154 pacientes definidos Sintomáticos (con SIDA establecido) para el VIH (60.9%) definiéndose como causa de su sintomatología la Candidiasis en 109 (43.1%), la Leucoplasia Velloso en 43 (17.0%) y Otras causas en 106 pacientes, que excluyen manifestaciones orales en su mayoría (41.9%).

La variación sustancial en la respuesta a la infección primaria puede ser debida a diferencias en la cadena viral, la cantidad de virus infectante, o la respuesta inmune del huésped ³⁶⁵.

Levy ³⁶⁶ propuso que la variación en la cadena viral, puede jugar un papel en la patogénesis. Las cadenas virales que forman sincitio *in vitro* han sido asociadas a la progresión.

Termestle et al. ³⁶⁷ aportaron que las cadenas virales que originan formación de sincitios y además tienen alta replicación están asociadas con altos y significativos grados de progresión a SIDA y grados de más alta mortalidad que si las cadenas formaran sincitios que fueran de baja replicación.

No está claro, en cambio, si la mayoría de las cadenas virales patogénicas vistas en estos estudios reflejan el tipo de cadena infectiva, o si las cadenas que sobresalen han sido seleccionadas con el paso del tiempo por interacción con el sistema inmune del huésped.

Estas opiniones argumentan la base genética en el desarrollo de la enfermedad.

La clasificación de los pacientes VIH+ atendiendo a su nivel de evolución basado en el tiempo transcurrido desde su diagnóstico y los niveles de linfocitos CD4+ establece 3 grupos denominados Progresadores Lentos (P.L.), Progresadores Rápidos (P.R.) y Estables Persistentes (E.P.).

Atendiendo a esta división acordada en las **II Jornadas del SIDA** ²⁵⁶ (Madrid, 1995) en España, definimos como P.L. los pacientes VIH+ que por encima de 7 años desde su diagnóstico mantienen cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500 linfocitos/mm³, P.R. los pacientes que con <5 años desde su diagnóstico tienen CD4 <200/mm³ y E.P. el resto.

En nuestra muestra la mayoría presenta un patrón evolutivo estable con 169 pacientes susceptibles de que en cualquier momento se instaure un tratamiento antirretroviral por su deterioro inmunológico. En P.R. hay 50 pacientes y tan sólo 10 pacientes llevan un patrón evolutivo lento.

Estos datos coinciden con los de la literatura, en los que se relatan casos aislados de progresión lenta de la enfermedad, generalmente asociada a algún grupo de riesgo definido.

Learmont et al. ³⁶⁸ encontraron que 5 o 6 receptores (3 varones y 3 mujeres de diversas edades) de productos sanguíneos de un donante aislado tuvieron experiencias clínicas asintomáticas a largo plazo de la infección VIH, durante 6.8 a 10.1 años, sugiriendo que el virus infectivo era una cadena menos virulenta.

Los 2 casos Postransfusionales que hemos diagnosticado, un varón y una mujer, a diferencia de lo anteriormente expuesto, se incluyen dentro del grupo de P.R. y E.P. Fueron diagnosticados en 1992 y 1987 respectivamente, de infección VIH.

En el caso de la paciente progresadora estable, destaca una historia clínica de ausencia de lesiones orales, aunque ya se define sintomática para el VIH, en presencia de tratamiento antirretroviral y con serología positiva a *Toxoplasma* y Hepatitis C.

Webster et al. ³⁶⁹ aportaron diferentes variaciones de SIDA en postransfundidos entre aquellos que eran seropositivos y negativos en la conversión de Citomegalovirus (CMV).

Las características sociales son aceptables, con buena Higiene y Peso adecuado. La causa de su sintomatología fue Trombopenia.

En el varón progresador rápido es característico la alta prevalencia de lesiones orales de diverso tipo como: Candidiasis Oral, Gingivitis Bacteriana, Peridontitis, Aftas relacionadas con VIH y destacamos la Queilitis comisural recidivante. El paciente es sintomático VIH siendo la causa de su sintomatología la Candidiasis y recibe tratamiento antirretroviral combinado (AZT +DDI) y Otros (pentamidina) para profilaxis de *Pneumocystis Carinii*. Presenta un Nivel social medio, Peso estable e Higiene regular.

El hallazgo complementario de que las cadenas virales pueden ser transmitidas era también sugerido por **Ward et al.** ³⁷⁰, que encontraron que los receptores de transfusiones de donantes que desarrollaban SIDA, eran ellos mismos como de alto riesgo para SIDA, sobre 4 años de seguimiento. **Van Griensven et al.** ³⁷¹ presentaron que la relación sexual con alguien con SIDA es un factor de riesgo de más rápida progresión.

Hay también evidencia de que puede ser la respuesta del huésped la que determine la duración del período de incubación.

Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes, y puede ser que la cadena viral, el tamaño de la inoculación viral y la respuesta del huésped inmune, todas ellas, juegan un papel importante en determinar el grado de progresión de la enfermedad.

V.II. PROGRESION RAPIDA Y LENTA DE LA ENFERMEDAD

Desde el año 1989, diferentes estudios han subrayado que el incremento de la carga viral en sangre periférica, se correlaciona con la progresión clínica de la enfermedad en los sujetos infectados por VIH-1 ^{372,373}.

Recientemente, se ha demostrado que, de igual modo y aún de forma más acentuada, la replicación viral ocurre en los tejidos, especialmente en los ganglios linfáticos y otros órganos linfoides.

La cuantificación de la viremia plasmática frente al VIH mediante el cultivo viral es un buen recurso diagnóstico para monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta a fármacos antirretrovirales en los sujetos infectados.

En nuestro estudio de prevalencia nos hemos limitado a describir las variables que hemos planteado en un momento inicial en los diferentes grupos de riesgo.

Así la edad media de estos pacientes que evolucionan lentamente en el desarrollo de la enfermedad es de 37,38 años, prácticamente similar a los de progresión rápida o la gran mayoría que evoluciona con patrón estable que es de 38,21 años y 35,29 años respectivamente.

Aquí deseamos el que en nuestra muestra el factor edad sea determinante en la progresión. En el seguimiento que **Moss, Bachetti et al.** ³⁵ realizaron en el San Francisco General Hospital, de todas las variables que se estudiaron, tan sólo la edad de los sujetos fue un cofactor de regresión. Los varones que tenían 35 años o más sufrían una progresión mayor que si los comparáramos con los de < 35 años.

En cuanto al Peso, los 3 grupos de nuestro estudio mantienen cifras similares (P.L.: 69.33 kg, P.R.: 69.92 kg y E.P.: 68.05 kg).

En el Sexo, destaca la prevalencia de varones frente a mujeres, igual que en la distribución inicial de la muestra, aunque en el grupo de P.R. hay un 16% más que en el grupo de P.L. y E.P. frente al de mujeres. Esto no es relevante puesto que influyen muchos factores que condicionan el que sea más frecuente el grupo de varones frente al de mujeres.

En los artículos revisados, cuando se hace referencia a diferentes grados de progresión de la infección VIH, se habla de casos clínicos aislados, por lo que la prevalencia en sexo no está determinada.

Generalmente, los estudios de cohortes se han realizado en muestras homogéneas de sexo: varones homosexuales y en estudios penitenciarios.

En el Estado Civil que presentan nuestros pacientes en los 3 grupos de riesgo, se manifiestan mayor número de casos en situaciones de Casado y Otras no definidas por el paciente pero que significan cierta estabilidad frente al grupo de Solteros e Inestables.

Aquí no podemos decir que situaciones de inestabilidad estén asociadas en frecuencia con mayor progresión de la enfermedad.

El Nivel Social en los P.L. es Bajo, mientras que en P.R. predomina el Medio, al igual que en el grupo de los E.P. La Higiene es Regular en los tres grupos.

En los Grupos de riesgo, hay que decir que en los progresadores lentos hay una mayoría definida de ADVP, seguido de homosexuales, no presentándose ningún otro caso de grupo de riesgo diferente.

A diferencia de los datos encontrados, no tenemos casos postransfusionales en progresadores lentos. En el grupo de los P.R., la mayoría pertenece a ADVP, seguido de grupo de riesgo homosexual y heterosexual, con un caso postransfusional, y también encontramos pacientes que comparten grupos de riesgo y otros que desconocen cuál fue la causa.

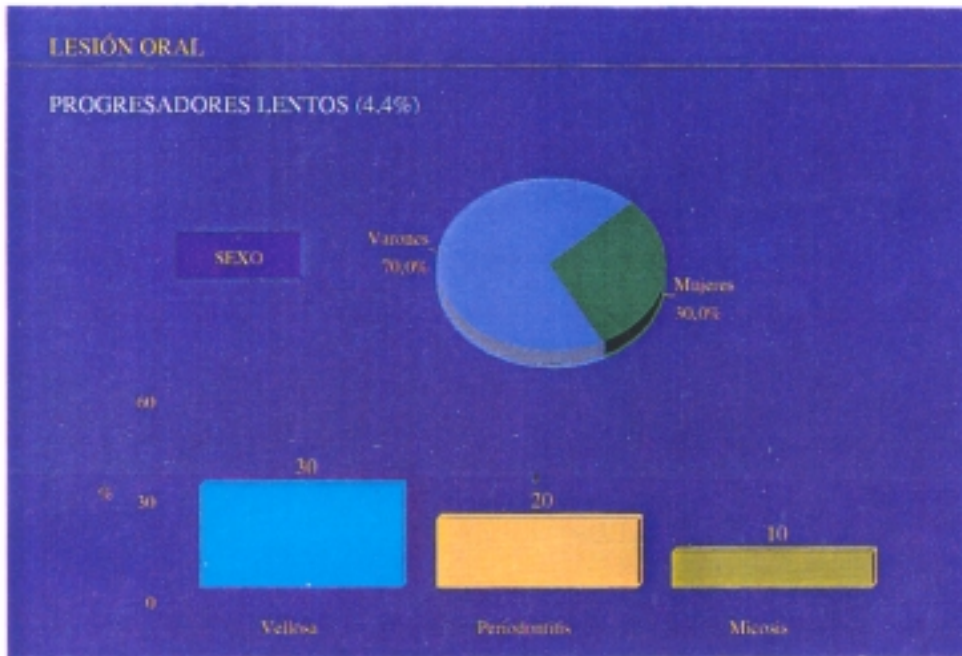
En los E.P. la mayoría es ADVP y luego se invierte la frecuencia con respecto a los de P.R. siendo más frecuente los contactos Heterosexuales de riesgo y luego Homosexualidad. Hay un caso Postransfusional y casos con Desconocimiento de la causa y Otros con combinación de grupos de riesgo.

En el Comportamiento Sexual en P.L. predomina la Heterosexualidad (80.0%) frente a Homosexualidad (20.0%) y en P.R. también la mayoría es Heterosexual (60%) seguido de comportamiento Homo y Bisexual. En el grupo de los E.P. se mantiene la misma proporción que en P.R.

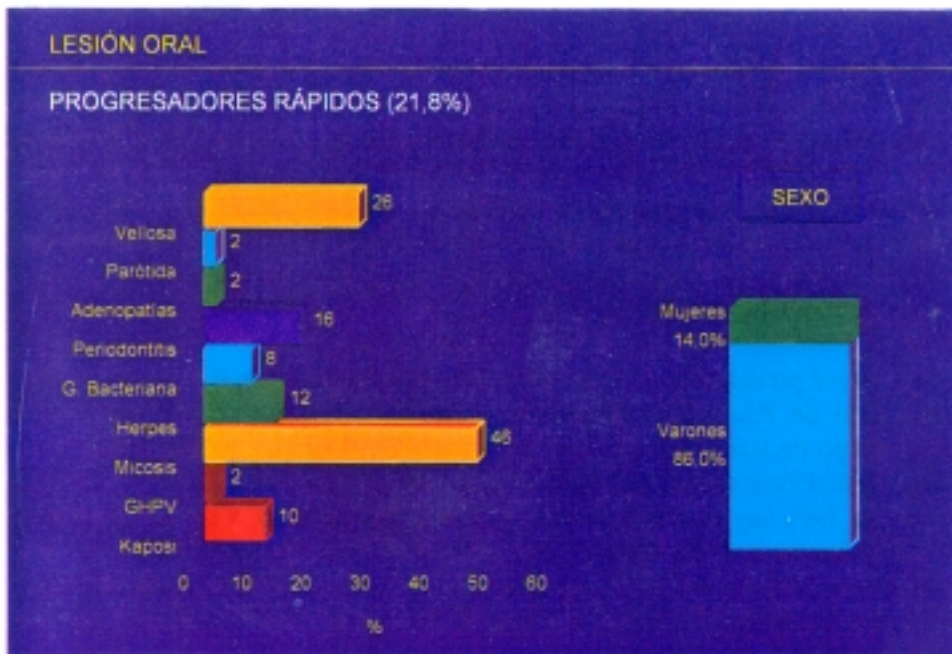
Dentro de los factores que pueden ser considerados de progresión como hábitos tóxicos hemos descrito las variables Droga y ADVP entre los pacientes de nuestra muestra y los datos obtenidos son que en el grupo de P.L. hay un 50% consumidor habitual de Droga y un 20% del total de la muestra lo es de Droga intravenosa. Mientras que en los P.R. hay un 60% que consume Droga y todos ellos son adictos a drogas intravenosas (ADVP), que parece indicar que aquí la droga actúa como factor de progresión. Se necesitaría mayor muestra para poder asociar estadísticamente su significación.

En los E.P. hay un 20.1% de pacientes que consumen Droga y tan sólo un 12.4% son ADVP del total de la muestra.

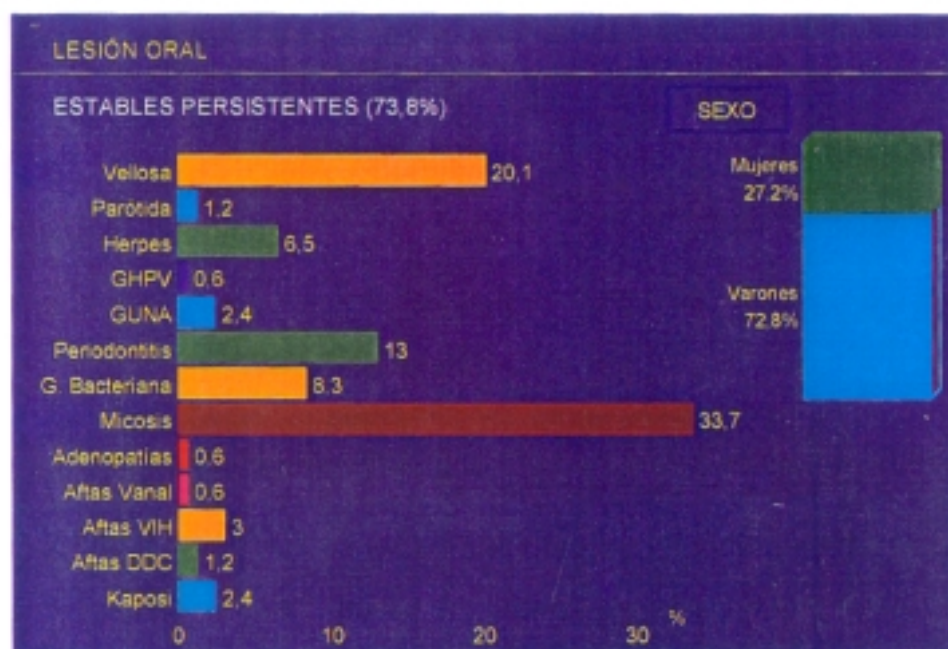
En el Tabaco y en el Alcohol tienen un 40% de frecuencia en los P.L. en ambos hábitos, en P.R. el 20 y el 12% respectivamente, y en E.P. 45.6% y 32.5%, respectivamente. De forma paradójica en nuestro estudio, los pacientes que evolucionan más lentamente en la progresión de la enfermedad, consumen más Tabaco y Alcohol que en los otros dos grupos. No es valorable.



Gráfica 2. Progresadores Lentos.



Gráfica 3. Progresadores Estables Persistentes.



Gráfica 4. Progresadores Rápidos

En el grupo de Lesiones Orales tenemos en el grupo de P.L. en 3 casos de Leucoplasia Velloso (30%), 1 caso de Candidiasis Oral (10%) y 2 de Periodontitis (20%) y un 40% sin lesiones orales. Mientras que en P.R hay presencia de Candidiasis Oral (23%), Periodontitis (16%), Leucoplasia Velloso (13%), Herpes (12.0%), Sarcoma de Kaposi (10.0%), Gingivitis Bacteriana o Eritema Gingivar Lineal (8%); Aftas (6%), hay 2 casos asociados a VIH y tan sólo 1 caso asociado a ddC; Agrandamiento de Parótida (2.0%), GHPV (2.0%) y Adenopatías (2.0%).

Hay mayor prevalencia de lesiones orales en este grupo de P.R. y en los E.P. que en el grupo de P.L. Esta diferencia se asocia significativamente cuando nos referimos al grupo de lesiones orales de Candidiasis Oral, Herpes y Aftas (ddC, VIH, vanal) al que hemos denominado lesiones del grupo A.

En el grupo de E.P. hay Candidiasis Oral (33.7%), Leucoplasia Velloso (20.1%), 2 casos de Agrandamiento de Parótida (1.2%), Herpes (6.5%); 1 caso de GHPV (0.6%); 22 casos de Periodontitis (13.0%), 1 de Adenopatías (0.6%); G. Bacteriana (8.3%) y 2.4% de GUNA, 4 casos de Sarcoma de Kaposi (2.4%); Aftas (0.6% de Vanal; 3.0% de VIH, 1.2% de ddC).

CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA / VARIABLES ORALES A, B, C, D

Variables	P. lentos (%)	Est. persistentes (%)	P. rápidos (%)
<i>Lesión oral</i>	3,08	71,54	25,38
<i>Lesión oral A</i> (monilia, herpes, aftas)	1,03	75,33	23,66
<i>Lesión oral B</i> (GHPV, G. Bacteriana, GUNA, periodontitis)	5	75	20
<i>Lesión oral C</i> (Mapera, vellosa, cáncer)	5,38	69,07	25,57
<i>Lesión oral D</i> (neuropatía ment., adenopatías, parótida)	0	75	25

Gráfica 5. Clasificación Inmunológica Lesiones A, B, C, D.

En la literatura no hemos encontrado ningún estudio de prevalencia de lesiones orales atendiendo al estado evolutivo de su infección VIH en una población dada.

En el grupo de P.L. tenemos que tan sólo el 50% están definidos clínicamente como Sintomáticos, aunque en el historial clínico no se encontraron las causas definitivas.

En los P.R. el 78.0% sí son Sintomáticos con un 33.3% de causa de Candidiasis Oral, un 16.7% de causas asociadas de Candidiasis Oral y Leucoplasia Velloso y un 50% de Candidiasis Oral y Otras Causas.

Hay que destacar la alta frecuencia que se encuentra por parte de lesiones orales como causa de ser Sintomáticos.

En los E.P. hay un 58.0% de Sintomáticos, cifra inferior a la de P.R, con una Candidiasis Oral como causa de sintomatología VIH 18.2%, causa de Leucoplasia Velloso 9.1% y Otras causas (que incluyen patología sistémica) un 18.2%. Causa de Micosis asociado a Leucoplasia Velloso 13.6%, Causa Micosis + Otra el 18.2% y Micosis + Velloso + Otra el 9.1%, siendo de alta prevalencia estas asociaciones.

En patología sistémica en P.L. no hay casos descritos, en P.R. hay un 2.0% de situaciones de Endocarditis, 2.0% de Encefalitis y 2.0% de Neumonía.

En E.P. encontramos 1.2% de Endocarditis, 0.6% de Encefalitis, 2.4% de Neumonía y 1.8% de Splenectomía.

En Infecciones Víricas encontramos serología positiva para el VEB en el grupo de P.L. en 20%, 30% a CMV, en Hepatitis: un 10% asociado a Hepatitis B, 10% a Hepatitis C, y 60% a B y C conjuntamente.

En P.R. hay un 20.0% a VEB y 20.0% serología positiva a Toxoplasma, 26% a CMV y un 4.0% a VPH.

En Hepatitis B (14.0%), Hepatitis C (10.0%), Hepatitis B y C (34.0%).

Destacamos la gran prevalencia de serología positiva a virus relacionados con la infección VIH en el grupo de progresadores rápidos junto con el de los estables frente a los lentos. El grado de positividad en la serología vírica acompaña el grado de deterioro inmunológico.

Los virus que se han propuesto como cofactores incluyen los CMV, el VEB, el Herpes simple, Herpes Zoster y el de la Hepatitis B.

Detels et al.³⁷⁴ encontraron una asociación con altos títulos de anticuerpos para el CMV y desarrollo de SIDA en hombres homosexuales.

En los E.P. la serología positiva frente a VEB fue de 26.0%, a CMV el 32.0% y VPH el de 5.9%, a Toxoplasma 20.1%. En Hepatitis B el 17.2%, Hepatitis C el 8,9 y 43.8% de Hepatitis B y C.

En patología luética en P.Lentos hay un 30%, hemos obtenido la misma frecuencia en los casos de positividad de la prueba de Mantoux. No hay casos de Tuberculosis.

En los P.R. hay un 10% de patología Luética, un 2.0% de Tuberculosis y un 16.0% de Mantoux positivo. En los E.P. hay un 12.4% y Tuberculosis un 2.4% y con 18.3% de Mantoux positivo.

Según el trabajo de **Moss y Bachetti**³⁵ una exposición inicial a enfermedades venéreas, actividad sexual y tener relaciones con personas con SIDA no se asocian a la progresión.

Podemos afirmar que en nuestra muestra en el grupo denominado P.L. hay más prevalencia de Lúes y casos aislados de Tuberculosis.

En el Tratamiento, todos los P.L. no reciben tratamiento alguno en el momento de realizar el estudio, en el grupo de P.R. tenemos que por orden de frecuencia un 22.2% toman AZT+ddC, un 11% toman ddC+Otros. Otros medicamentos 22.2%, AZT+ddI+Otros el 11.1%; AZT+ddC+Otros el 11.1%.

En los E.P. toman AZT el 22.6%, Otros 3.2%, Ninguno: 32.3%; AZT+ddl el 65%. AZT+ddC el 9.7%, el AZT+Otros el 6.5%, ddl+Otros el 6.5%, ddC+Otros 3.2%, AZT+ddI+Otros el 6.5%, AZT+ddI+Otros el 3.2%.

En la inclusión en el Programa de Desintoxicación en el grupo de P.L. no hay ningún paciente en E.P. y P.R. un 2.0% respectivamente.

La administración de antirretrovirales reduce la viremia circulante en la mayoría de los sujetos infectados por VIH. Así pudo demostrarse³⁷⁵ en uno de los pacientes con progresión rápida en el que en una muestra tomada antes de la administración de antirretrovirales mostraba títulos altos de viremia y en otra muestra posterior, a las 4 semanas de introducir terapia combinada con ZDV y Didanosina resultó negativa por

ADNb. Sin embargo, tres de los pacientes presentaron viremia detectable a pesar de estar tomando ZDV. Es probable que estos pacientes presentaran resistencia al fármaco, eventualidad no infrecuente tras recibir el antiviral durante un período suficiente de tiempo ^{376, 377}. Uno de ellos sólo había recibido ZDV durante 2 semanas, de modo que es posible que la resistencia al fármaco pudiera ser primaria, acaso como fruto de la transmisión de una cepa resistente por parte de su pareja sexual, tal como se ha descrito en algunos casos ^{303, 304}. Alternativamente, quizás la terapia todavía no había logrado su efecto antiviral máximo.

En conclusión, los resultados de estos estudios indican que la viremia plasmática es reducida en los individuos de P.L. de la enfermedad por VIH-1 y que, por el contrario, es elevada en los pacientes con P.R. en ocasiones, a pesar de recibir medicación antirretroviral. Se requieren estudios más amplios para corroborar la universalidad de esta conclusión.

El curso natural de la enfermedad por el VIH tipo 1 (VIH-1) es muy variable. Los factores que parecen determinar la velocidad de progresión de la inmunodeficiencia son múltiples, aunque la virulencia de la cepa viral predominante parece ser una de las principales ³⁷⁸.

La pregunta crucial es si tales pacientes de progresión lenta permanecerán así indefinidamente o si, por el contrario, ellos están en el extremo de la cola de una distribución gaussiana y finalmente ellos desarrollarán SIDA.

Convertir la infección VIH en una enfermedad crónica es el objetivo de las tendencias actuales. La identificación de este grupo de pacientes de progresión lenta o supervivientes de larga duración, debería ser una motivación de detección o búsqueda para que nos pueda proporcionar información importante acerca de la inmunopatogénesis en la enfermedad VIH. La naturaleza de la eficacia de la respuesta inmune, será vital para las estrategias desarrolladas en el futuro.

Esto nos demuestra el hecho de que nos encontremos en el futuro con la posibilidad de la ausencia de lesiones orales en pacientes infectados por el VIH. Por tanto la investigación de los factores que condicionan el progreso de la enfermedad continúa siendo uno de los temas fundamentales en el campo de la patogenia de la misma.

•V.II.1. Parámetros Hematológicos

Hay que destacar la instauración de una anemia progresiva a medida que se incrementa el deterioro inmunológico de estos pacientes, lo observamos en la siguiente esquema en el que se reflejan valores medios en nuestra muestra:

	P.L.	E.P.	P.R.
Glob. Rojos/mm ³	4.509.032	4.253.060	3.888.356
Hb (gr/dl)	14,92	14,15	12,95
Hcto (%)	43,44	41,12	37,55

Las cifras leucocitarias en P.L. están en 7171/mm³, en E.P. 5448/mm³ y en P.R. 4137/mm³. Se observa proporcionalmente más descenso.

En las plaquetas en P.L. hay 201.667/mm³, en los E.P. 169.893/mm³, y en los P.R. 151.939/mm³. Los valores normales son de 130.000 a 400.000/mm³. Observamos un descenso del grupo de los E.P. comparado con P.L., en este último grupo hay más casos de Esplenectomía. Hay 4 casos con 1.6% de frecuencia. En un principio pensamos que íbamos a obtener una posibilidad de establecer una asociación entre la esplenectomía y la trombopenia junto con las lesiones orales diagnosticadas, pero dada la baja frecuencia que hemos encontrado en nuestro estudio hemos tenido que desechar esta idea.

En el Volumen corpuscular medio (VCM), tenemos en P.L. cifras de 97.92 µm³, en el grupo de los E.P. 97.90 µm³ y en P.R. 96.78 µm³. Los valores normales son de 90 µm³, tanto en mujeres como en hombres. Los valores de hemoglobina que indican progresión son < 12.5 g/dl y de hematocrito < 40%. Los valores de leucopenia que indican progresión, son a su vez, < 4.0 x 10⁹/l, de linfopenia 1.0 x 10⁹/l y VSG de < 30 mm a la hora.

HEMATOLOGÍA SEGÚN EVOLUCIÓN EN VIH+

Variables	P. lentos	Est. persistentes	P. rápidos
CD4 (cél/mm ³)	4.192	4.264	3.468
Leucocitos (/mm ³)	7.171	5.448	4.137
Plaquetas (/mm ³)	201.667	169.893	151.939
Hb (g/dl)	14.92	14.15	12.95
Hcto (%)	43.44	41.12	37.55
VCM (µm ³)	97.92	97.9	96.78
B ₂ microglob. (m g/ml)	2.232	2.531	3.145
CD4+T (/mm ³)	714.8	543.5	413.0
CD4 (%)	25.94	18.39	11.39
CD8+T (/mm ³)	1.080	1.202.3	929.3
CD8 (%)	54.96	65.18	88.61
CD4+CD8	0.3	0.36	0.12
Linfocitos (10 ³ /mm ³)	40.48	54.3	32.47
Monocitos (/mm ³)	6.63	11.97	11.41
Neutrófilos (10 ³ /mm ³)	49.45	71.8	49.96

Gráfica 6. Valores hematológicos

Hay que añadir que los pacientes de nuestro estudio están tomando medicación antirretroviral y sintomática contra las infecciones oportunistas que presentan los pacientes VIH, o como situación de profilaxis y tienen toxicidad hematológica y bioquímica dentro de sus efectos secundarios. No hemos podido cuantificar de un modo preciso cómo los efectos secundarios pueden interferir los valores obtenidos.

Entre los parámetros de carácter inmunológico hay que incluir la β_2 microglobulina (B2M), que en muchos estudios se ha considerado como factor de progresión fuertemente relacionado a VIH+. Zangerle R. et al.³⁷⁹ en su estudio de pacientes ADVP infectados con VIH-1 obtuvieron resultados en los que la B2M no fue significativamente asociada en predicción de progresión de la enfermedad. Hubo pacientes que progresaron con niveles de B2M $>2.3 \mu\text{g/ml}$, pero $<3.6 \mu\text{g/ml}$. En contraste, 10 pacientes con B2M $> 3.6 \mu\text{g/l}$ no progresaron durante el seguimiento. En un estudio similar, la B2M mostró valor predictivo solamente en ADVP, en contraste con los resultados en varones homosexuales en los cuales resultó un fuerte predictor de progresión de la enfermedad³⁵.

Nosotros no hemos obtenido de nuestros pacientes valores tan elevados de B2M, siendo en P.L. $2.232 \mu\text{g/ml}$, en E.P. $2.530 \mu\text{g/ml}$, y en P.R. $3.1447 \mu\text{g/ml}$.

La explicación respecto a los datos de otros autores puede estar fundamentada en que la eficacia de las nuevas terapias antirretrovirales establecidas en la actualidad intervienen favorablemente en el curso de la evolución natural del VIH y por otra parte los grupos en los que se han estudiado estas variables no comparten las mismas características de homogeneidad, sobre todo si se tiene en cuenta que aún desconocemos cuáles son las variables que pueden intervenir en el desarrollo evolutivo de la infección.

En los recuentos linfocitarios obtenemos:

	P.L.	E.P.	P.R.
CD4/mm ³	714.6	343.5	81.96
CD4%	26.24	18.99	11.39
CD8/mm ³ 1590	1202.2	929.1	
CD8%	54.96	66.15	85.01
CD4/CD8 0.50	0.56	0.12	
Linfocitos/mm ³	40.48	54.30	32.47
Neutrófilos/mm ³	49.45	71.80	49.96

En cuanto a cifras de Monocitos, Basófilos y Eosinófilos no analizamos datos por encontrar gran dispersión en los mismos.

Los valores de linfocitos T4 que indican progresión son $< 200/\text{mm}^3$, 25% de CD4, y 0.3 de cociente CD4/CD8. Los valores de β_2 microglobulina $> 5 \mu\text{g/ml}$ y $< 3 \mu\text{g/ml}$. Los valores normales son en CD4+ de $1000 \pm 400/\text{mm}^3$, en el % con un 51 ± 5 y cociente CD4/CD8 el 2.1 ± 0.9 . En linfocitos CD8 los valores normales son $500 \pm$

150/mm³ y 24± 5 en el porcentaje. En los valores de los linfocitos totales tenemos que el porcentaje normal es de 38, con valores absolutos de 2500/mm³ y en neutrófilos del 54% y valores absolutos de 4400/mm³.

Zangerle ³⁷⁹ en su trabajo afirma que la Candidiasis Oral sumada al bajo nivel de linfocitos CD4 < 400 x 10⁶/l fue considerado como un indicador de la progresión de la enfermedad. Ha sido demostrado que la Candidiasis Oral en combinación con un bajo cociente CD4/CD8 conduce posteriormente a SIDA, además de que la ZDV se da a muchos pacientes con Candidiasis Oral que tienen bajas cifras de CD4+, de este modo hay una posible intervención terapéutica que pudiera influir el grado de progresión de la enfermedad.

El curso natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I, es muy variable de unos sujetos a otros. Típicamente, un síndrome mononucleósido acompaña a la fase de infección aguda, en la que ocurre la seroconversión. A continuación, un período prolongado de latencia clínica, de unos 10 años de promedio precede a la aparición de las manifestaciones clínicas que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y finalmente el fallecimiento del paciente ⁴³.

Recientemente, se ha subrayado que alrededor del 5% de las personas infectadas por VIH-1 no presentan esta evolución desafortunada (nuestros datos son de 4.4% para P.L., 21.8% para E.P. y 73.8% para P.R.); al contrario, existen individuos infectados durante más de 12-15 años que permanecen asintomáticos ^{380,381} y con una cifra normal de linfocitos T CD4+. Este grupo de individuos los constituirían los *long-term survivors or non-progressors*.

La causa de esta aparente protección frente a la progresión de la enfermedad no es conocida y probablemente es multifactorial ^{382,383}.

Los principales responsables parecen ser algunos factores del huésped (p. ej. una potente respuesta inmune) y del virus (p.ej. una menor virulencia ocasionada por la delección de algunas regiones de su genoma) ^{384,385}.

Para explicar este fenómeno se han esgrimido propiedades intrínsecas del huésped, como el tipo de antígenos HLA, que conferirían distinto grado de susceptibilidad a cada sujeto. Los recientes estudios de **Cao et al.** ³⁸⁴ indican que los linfocitos CD4+ de estos pacientes no son más resistentes al VIH-1 *in vitro* que los de los Progresadores rápidos.

Varios estudios han descrito una asociación entre los antígenos humanos leucocitarios y la progresión de la infección VIH ^{386,387}.

La replicación viral es continua y elevada durante todas las fases de la infección por VIH y de modo particular tiene lugar en los ganglios linfáticos ocurriendo desde el primer momento de la infección y hasta las fases terminales de la enfermedad ^{388,389}. Por tanto, no es razonable retrasar la administración de un tratamiento antirretroviral que es efectivo contra el virus y debe administrarse lo más pronto posible en un intento de contener la producción masiva de viriones.

La inmunodeficiencia sólo es aparente clínicamente años después de la infección aguda por VIH-1 como consecuencia del agotamiento del sistema inmune, exhausto en su intento de regenerar linfocitos T CD4+.

El problema de la rápida aparición de resistencias a fármacos, hasta ahora atribuido a la hipermutabilidad del VIH-1, es más propiamente consecuencia del extraordinario nivel de replicación del virus.

Las terapias combinadas, y no la monoterapia, son preferibles para contrarrestar el escape de cepas mutantes.

Los estudios de Lifson et al.³⁹⁰ en la cohorte de San Francisco, han demostrado que los P.L muestran una respuesta inmune caracterizada por un nivel más alto de anticuerpos específicos y linfocitos T CD8+.

Más recientemente Cao et al.³⁸⁴ encuentran niveles altos de anticuerpos neutralizantes y células T CD8+ con capacidad supresora de virus en los P.L.

Esto sugiere que, al menos en algunos P.L., una potente respuesta inmune podría ser el factor responsable de su lenta progresión.

La mayor frecuencia de lesiones orales en el grupo evolutivo de E.P. y P.R. nos hace considerar la importancia de la detección de estas patologías para indicar el estado evolutivo de un paciente en ausencia de marcadores inmunológicos como los CD4+ que son de alta fiabilidad.

Podemos decir que, hay un ancho espectro en el tiempo de progresión a SIDA, mientras que algunos individuos desarrollan SIDA con meses de la infección VIH, otros son reflejados que permanecen sanos por encima de los 10 años desde la infección. Aunque la edad madura al tiempo de la seroconversión VIH se ha definido como fuertemente asociada con mayor progresión de la enfermedad, poco es conocido sobre qué factores favorecen la progresión.

V.III. COFACTORES DE PROGRESION

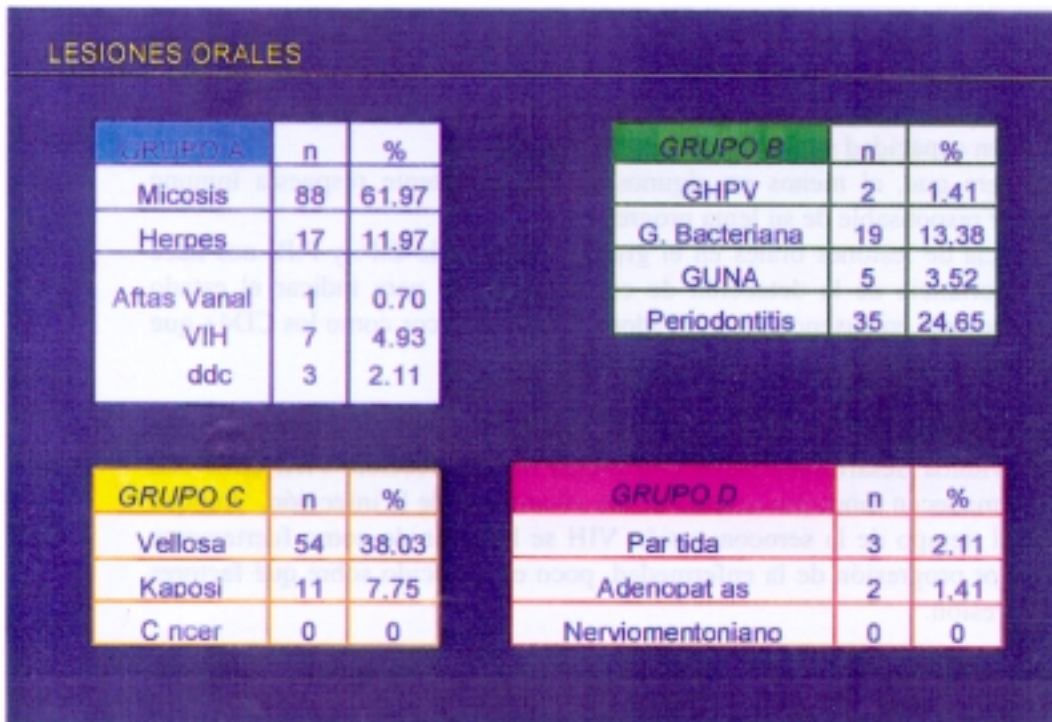
La edad media de nuestra muestra es 36.08 años (las edades oscilan entre 20.0 y 72.0 años) y cuando hay presencia de lesión oral es de 35.82 años. El peso medio de la muestra es 68.28 kg y cuando hay lesión oral es de 67.33 kg.

El tiempo desde la fecha de dx. VIH hasta la primera analítica registrada es de 4.3 años, y el tiempo desde la fecha de dx. VIH hasta la fecha de lesión oral es de 4.9 años.

La prevalencia de lesiones orales por orden de frecuencia es:

- Candidiasis Oral : 88 pacientes (34.8%)
- Leucoplasia Velloso: 54 pacientes (21.3%)
- Periodontitis : 35 pacientes (13.8%)
- Gingivitis bacteriana : 19 pacientes (7.5%)
- Herpes Simple: 17 pacientes (6.7%)

- Sarcoma de Kaposi: 11 pacientes (4.3%)
 - Aftas vanal: 1 paciente (0.4%)
 - VIH: 7 pacientes (2.8%)
 - ddC: 3 pacientes (1.2%)
 - GUNA: 5 pacientes (2.0%)
 - Agrandamiento de Parótida: 3 pacientes (1.2%)
 - Adenopatías: 2 pacientes (0.8%)
 - GHPV: 2 pacientes (0.8%)
- No hemos encontrado patología de Neuropatía Mentoniana y Cáncer.



Gráfica 7. Lesiones Orales A, B, C, D.

En patología sistémica hay 3 pacientes (1.2%) de Endocarditis, 5 pacientes con Neumonía (2.0%), 2 pacientes de Encefalitis (0.8%), 4 pacientes con Esplenectomía (1.6%).

La presencia de tratamiento antirretroviral en este grupo de pacientes es del 49.4% de AZT, sólo o en terapia combinada, ddI o ddC (24.5%) y presencia de Otros tratamientos (25.7%) y un 34.4% del total de pacientes no realiza ningún tratamiento.

Algunos pacientes VIH oponen resistencia a tomar fármacos, que según opiniones controvertidas, generalmente de los medios de divulgación no médicos, afirman que no contribuyen a mejorar y detener su enfermedad. Por otra parte el conocer que tienen efectos secundarios les hace valorar más los factores negativos que los beneficiosos.

Los pacientes que presentan lesión oral son 115 varones (el total es 193) y 27 mujeres (el total es 60), pertenecen a la raza Blanca, excepto un paciente, con un Estado Civil de Solteros (44.44%), Casados (33.33%) y Otros (21.43%), Nivel Social de tipo Medio (65.08%) y con una Higiene Regular con un 45.97% seguido de Higiene Mala 37.90%. El grupo predominante es el de ADVP (57.04%) seguido del grupo Homosexual (23.94%) y del Heterosexual (15.49%).

El comportamiento sexual que es más prevalente es el de Heterosexualidad. Tan sólo un 23.94% consume Droga habitualmente, y un 15.49% que presente lesiones orales es adicto a drogas intravenosas.

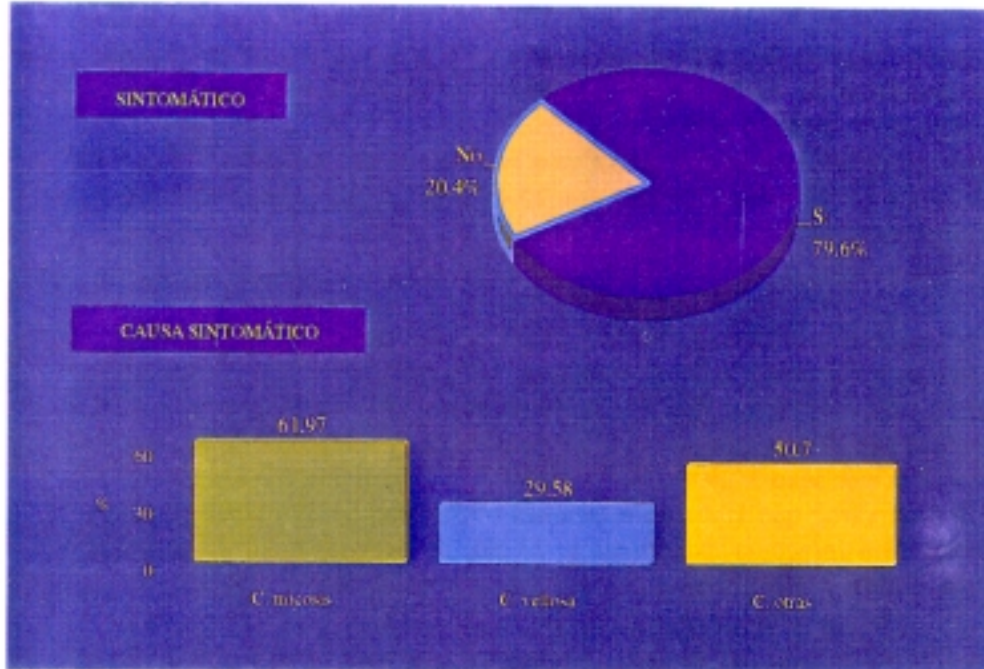
Respecto a la prevalencia de lesiones orales en los grupos de riesgo ADVP y otros según **Barone y Ficarra** ², de una muestra de 217 pacientes en Italia de los cuales 65% eran ADVP y Homo y bisexuales el 16%, mientras que Homo o Bisexuales el 11%, las parejas sexuales de VIH constituían el 5% y hemofílicos y receptores de transfusión el 3%. Distribuidos por sexo Mujeres : 46 y varones : 171 con una edad media de 27 años (11 a 65) observaron que las manifestaciones orales eran de 89 (41%) pacientes. De estos, 15 tuvieron infección asintomática, 23 Sd. linfadenopático, 27 complejo relacionado con SIDA y 9% tuvieron SIDA. El incremento de la severidad de la enfermedad fue significativamente asociada con la más alta prevalencia de lesiones orales ($p < 0,0001$). La Candidiasis fue la lesión oral más frecuente, seguido de la leucoplasia vellosa oral, sarcoma de Kaposi y máculas melanóticas, herpes labial, condiloma acuminado, moluscum contagiosum perioral y glositis bacteriana debido a E.Coli se encontró en un número pequeño de pacientes.

El caso cuyo grupo de riesgo es Accidental no presenta lesiones orales. De los 2 casos transfundidos uno de ellos sí las presenta.

En otros hábitos tóxicos como Tabaco tenemos una frecuencia de 45.07% y de Alcohol 30.99%.

Dentro de las lesiones orales la frecuencia de Candidiasis oral es de 61.97%, de Leucoplasia Velloso un 38.03%, Periodontitis 24.65%, G.Bacteriana 13.38%, Herpes 11.97%, Kaposi 7.75%, Aftas vanal 0.70%, VIH 4.93%, ddC 2.11%; GUNA 3.52%, Agrandamiento de Parótida 2.11%, Adenopatías 1.41% y GHPV 1.41%.

El 79.58 de los pacientes son Sintomáticos siendo la causa de su sintomatología la Candidiasis, en un 61.97%, la Leucoplasia Velloso en 29.58%, y Otras causas en 50.70%.



Gráfica 8. Sintomático y Causa Sintomático en lesión Oral.

Todo ello es referente a los pacientes que en el momento de nuestro diagnóstico presentaron lesiones orales. Los 9 pacientes con Tatuajes presentaron todas lesiones orales (6.34%).

En la serología positiva en infecciones víricas fue 21.83% para VEB, 17.61% para Toxoplasma, 26.76% para CMV, 16.20 % para Hepatitis B; 9.15% para Hepatitis C, y 42.25% de Hepatitis B y C. 4.23% en VPH.

En patología infecciosa bacteriana, hay un 12.68% de Lúes, 3.52% de TBC y 19.01% de Mantoux positivo. En la Micobacteria Atípica (0.70%) el único caso de esta infección presenta lesión oral.

En el Tratamiento antirretroviral que tienen estos pacientes, la gran mayoría tiene terapia combinada, lo que indica que ya están en un estado avanzado de la infección VIH y que han presentado resistencia al fármaco antirretroviral inicial que suele ser el AZT.

Buchbinder et al.³⁸⁰ reflejaron que es posible que un complejo de varios factores independientes tales como la cadena viral, susceptibilidad genética, respuesta inmune, estado nutricional, prácticas de estilo de vida y terapia antirretroviral puedan modificar el grado de progresión en la enfermedad VIH.

Un mejor entendimiento del porqué algunos individuos dirigen el descenso en la progresión es críticamente importante para sobreentender los mecanismos de inmunidad natural.

Tales observaciones han supuesto un reciente descubrimiento en el foco de los estudios de la historia natural VIH de los EE.UU y en Europa, hacia un mayor énfasis en identificar factores mediante la detención de la progresión de la enfermedad ³⁹¹.

Tabla 1. On-going studies of "non progression in HIV-1 infection"

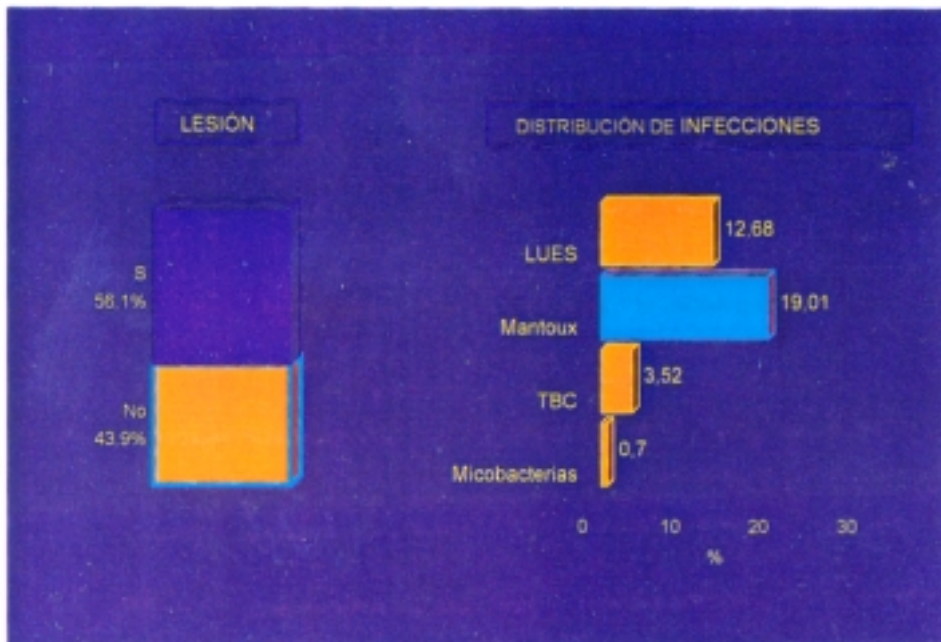
(reference)	Sample population	Definition of non-progression	Non-progressors n (%)	Study
42 (8)	San Francisco City	538 HIV-infected	>/10 years of HIV infection	
Clinic Cohort Study	>/10 years	Aids free		
Sun Francisco Gay Men's Health Study	290 HIV-infected >/ 6.5 years	>/6.5 years of HIV infection CD4 slope >/0 No ART	54 (10)	
Multicenter AIDS Cohort Study	1214 HIV-infected >/ 7 years	>/ 7 years of HIV infection CD4 slope >/0 No ART		
Vancouver Lymphadenopathy AIDS study	364 HIV-infected >/7 years	>/7 years of HIV infection AIDS-free >/500 x 10 ⁶ /l CD4 cells No ART	14 (5)	
London Riverside HIV Cohort	809 HIV-infected >/ 6 years	>/ 6 years of HIV infection AIDS-free; no CDC stage IV-A or symptoms	87 (11)	
Amsterdam Cohort Study	6 HIV-infected	>/7 years of HIV infection Asymptomatic	272 (8)	
Madrid HIV Cohort Study	3400 HIV-infected	>/ 5 years of HIV infection >/500 x 10 ⁶ /CD4 cells No ART		

ART, antiretroviral therapy; CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Also no oral candidiasis, herpes zoster infection or hairy leukoplakia; on two consecutive tests within 3 months.³⁹¹

Buchbinder et al.³⁸⁰ encontraron que una historia pasada de ETS (enfermedades de transmisión sexual)³⁹²⁻³⁹⁴, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, frecuencia de actividades sexuales específicas o adopción de seguridad en el sexo o práctica de drogas, no fueron asociadas con progresión.

La adquisición concomitante de otras infecciones pueden ser un cofactor para la progresión de la enfermedad ^{395,396}.

En cambio, es poco conocido sobre la relación entre el estado nutricional precoz en la infección VIH-1 y progresión de la enfermedad.



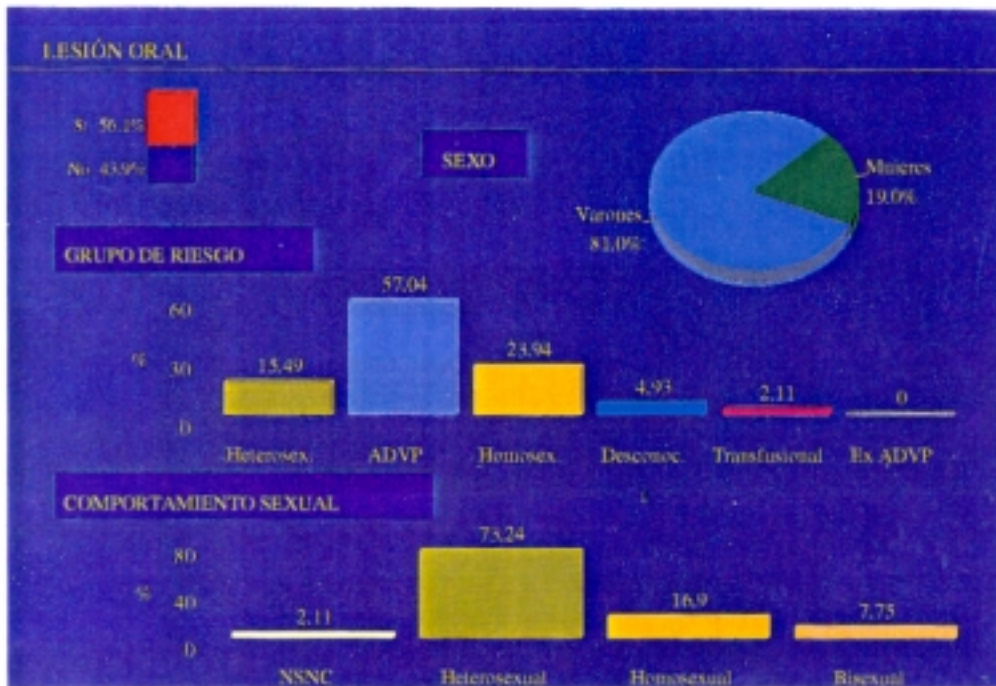
Gráfica 9. Distribución de Infecciones Bacterianas.

La Malnutrición es un factor que fue desconocido para afectar la inmunocompetencia antes de la epidemia de SIDA, de este modo es frecuente que la malnutrición severa del tipo de países del Tercer Mundo pueda acelerar la progresión.

La depresión, el estrés, alteraciones del comportamiento y otros factores psicológicos han sido considerados hipotéticamente como que pueden afectar la progresión de la enfermedad aunque datos prospectivos han sido escasamente publicados.

En enfermedades psiquiátricas, tenemos algunos casos de depresión, psicosis esquizofrénica y maniaco-depresiva, y casos aislados de neurosis. Hay varios intentos de autolisis. No hemos recogido datos de frecuencia puesto que era difícil recogerlos del historial clínico y no los consideramos muy influyentes.

En cambio, el poder de cambiar y detectar modificaciones en el estilo de vida es limitado. La posibilidad del futuro recae en el desarrollo de la metodología estadística para crear interacciones complejas multifásicas entre estos comportamientos y factores biológicos.



Gráfica 10. Lesión Oral. Grupo de Riesgo y Comportamiento Sexual.

En el Tratamiento, los sujetos tratados con ZDV en el segundo mes, tuvieron un significativo descenso del recuento leucocitario y más bajo porcentaje y valor absoluto numérico de las células CD8 que los controles, pero un porcentaje significativo más alto de las células CD4+ y el cociente CD4/CD8.

La alteración potencial de la respuesta inmune normal del huésped por la administración de ZDV durante la fase aguda de la infección es importante dado el alto uso de la ZDV como agente profiláctico de postexposición como tratamiento de la infección primaria VIH-1.

Se puede sugerir que la ZDV puede también deprimir la respuesta inmune al VIH-1. Impide la presentación viral de los antígenos víricos a las células inmunitarias. Por eso la administración de ZDV durante la infección primaria VIH-1 puede ser asociada a una menor respuesta inmune vigorosa. Los pacientes de nuestro estudio no han recibido esta terapia profiláctica en el inicio de la infección VIH.



Gráfica 11. Tratamiento antirretroviral lesión oral Sí/NO.

El sistema hemático se altera precozmente con pérdida de tolerancia a los propios autoantígenos. Puede haber anemia, granulocitopenia y sobre todo trombopenia, acompañando la aparición de autoanticuerpos que reaccionan frente a la membrana de estas células.

En los pacientes estudiados aquellos que presentan Lesiones Orales en nuestro diagnóstico tienen mayor media de años transcurridos en T-LES (fecha desde el diagnóstico de VIH y lesión oral) y T-INF (fecha desde el diagnóstico de VIH y primera analítica). Ocurre que hay mayor presencia de varones con lesión oral que mujeres.

En la lesión oral, la Higiene obtiene una asociación significativa con una distribución de frecuencias de Mala: 72.3%, Regular: 56.4% y Buena: 46.5%. Los pacientes son asociados significativamente a que presenten sintomatología con un 73.4%.

Los 9 pacientes que tienen Tatuajes tienen lesión oral.

Los pacientes que ya siendo Sintomáticos inician una terapia antirretroviral presentan lesiones orales y el fármaco que se utiliza como tratamiento inicial frente al VIH según las recomendaciones internacionales es el AZT, así de este modo, cuando se inicia la terapia con otros fármacos en fases posteriores (como ddl y ddC) ya no hay significación en cuanto a la presencia de lesiones orales.

El hecho de que el paciente utilice otro fármaco también se asocia significativamente, la razón puede encontrarse en que entre las numerosas patologías que presenta el paciente

se encuentran las lesiones orales y dentro del apartado Otros fármacos se incluyen antivirales (Acyclovir ...), antifúngicos (Miconazol, Fluconazol ...), corticoides ...

El ser el paciente estadísticamente significativo cuando está Sintomático y que se definen las causas de sintomatología como Candidiasis, Leucoplasia Velloso y Otras Causas, también asociadas significativamente, apoyan esta hipótesis.

Una vez estudiadas todas las variables en la muestra obteniendo datos sobre prevalencia aportando cifras en frecuencia absoluta y relativa, se crearon 4 nuevas variables que reflejan lesiones orales según una clasificación propuesta, que consiste en:

- LES-A: MICOSIS, HERPES, AFTAS**
- LES-B: GHPV, G.BACTERIANA, GUNA, PERIODONTITIS**
- LES-C: KAPOSI, CANCER Y VELLOSA**
- LES-D: ADENOPATIAS, PAROTIDA Y MENTONIANO.**

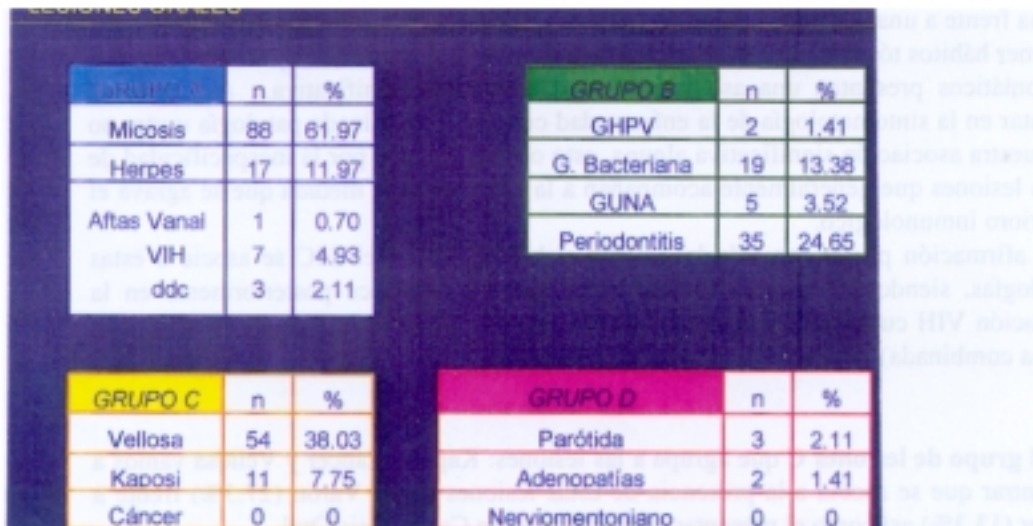
La frecuencia de Lesión A fue de 104 pacientes (41.1%) con una media de edad de 34.24 años con 66.92 kg de peso medio. El T-INF fue de 5.1 años y el T-LES fue de 5.7 años.

En la Lesión B la frecuencia fue de 44 pacientes (17.4%), con una edad media más elevada respecto a la de otros grupos 38.73 años, peso medio de 65.39 kg y T-INF de 4.9 años y T-LES de 5.53 años.

En la Lesión C la frecuencia es de 61 (24.1%) con una media de edad de 36.22 años, peso medio de 69.35 kg, T-INF 4.71 años y T-LES 5.35 años.

En la Lesión D la frecuencia es de 4 pacientes (1.6%) con una media de edad de 37.25 años, con 65.17 kg y T-INF de 6.37 años y T-LES de 7 años.

Destacan por la mayor prevalencia los grupos de Lesión A y C, con edad media mayor en el grupo B, seguido del D y con mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH en el grupo A y D.



Gráfica 12. Lesiones Orales A, B, C, D.

En el grupo de Lesión A, constituido por Candidiasis Oral, Herpes y Aftas (ddC, VIH y vanal) hay mayor media de años cuando están presentes las lesiones en T-LES y T-INF. Esta agrupación se asocia significativamente a la presencia de Leucoplasia Velloso (2ª lesión en frecuencia en nuestro estudio), esto puede ser por la alta prevalencia.

Los pacientes que son Sintomáticos para la infección VIH presentan más patología de lesión A de un modo significativo, sobre todo si tenemos en cuenta que esto se confirma al conocer las causas de esa sintomatología que son preferentemente Candidiasis Oral, Leucoplasia Velloso y Otras, con unas diferencias significativas con $p < 0.001$.

La totalidad de los pacientes que presentaban Tatuajes tienen lesiones de este grupo. No existe explicación lógica y objetiva para ello, puede ser por el tipo de vida y hábitos adquiridos. La muestra es baja en los que presentan esta característica y como hemos comentado al inicio del estudio, el análisis de esta variable no está estudiada a fondo en la literatura, tal vez por la baja frecuencia con la que se presenta, o que se desecha como factor vinculado al VIH, pero generalmente va asociado a factores de riesgo que sí juegan un papel social y médico de interés.

Los pacientes que presentan lesiones del tipo de Candidiasis Oral, Herpes y Aftas, reciben un tratamiento inmunosupresor en nuestro estudio del tipo de AZT, que suele ser la primera pauta farmacológica en estas situaciones y también toman Otros medicamentos (tratamiento sintomático, y en ocasiones lo es de la patología oral).

Corroboran estas características significativas en nuestro estudio el hecho de que sea significativa la Clasificación inmunológica que hemos establecido en cuanto a la diferencia de asociaciones de lesiones orales en los 3 patrones de evolución, asociándose unas frecuencias relativas de 10% en Progresador Lento, 54% de Progresadores Rápidos y 40.8% de Estables Persistentes. La diferencia estriba fundamentalmente entre los Progresadores Lentos y los Rápidos.

En el grupo que incluye la patología Gingivo-Periodontal o **Lesión grupo B**, incluye GHPV, G.Bacteriana, Periodontitis y GUNA, encontramos que: el presentar una Higiene buena frente a una mala disminuye significativamente la presencia de lesiones orales B. El tener hábitos tóxicos como Tabaco y Alcohol también lo hace. Los pacientes que son Sintomáticos presentan una asociación estadísticamente significativa. Así como el debutar en la sintomatología de la enfermedad con una determinada patología u otra no demuestra asociación significativa alguna, esto ocurre un poco por la inespecificidad de estas lesiones que generalmente acompañan a la enfermedad a medida que se agrava el deterioro inmunológico.

Esta afirmación puede apoyarla levemente el hecho de que el ddC se asocie a estas patologías, siendo un fármaco antirretroviral que se introduce posteriormente en la evolución VIH cuando el deterioro inmunológico es más manifiesto (generalmente de forma combinada), a medida que la resistencia al AZT se confirma.

En el **grupo de lesiones C** que agrupa a las lesiones: Kaposi, Cáncer y Velloso vamos a encontrar que se asocia a la presencia de estas lesiones el ser Varón (27.5%) frente a Mujer (13.3%) así como el presentar simultáneamente Candidiasis Oral.

Estos pacientes son Sintomáticos para la enfermedad VIH, el tener estas patologías ya les define como tales. Por lo tanto van a recibir una asociación significativa con tratamientos como Otros que incluyen fármacos con finalidad sintomática de sus patologías como Sulfonas...

En estos pacientes la causa de su sintomatología es fundamentalmente la Candidiasis oral y la Leucoplasia Velloso, asociándose significativamente a estas lesiones.

En el **grupo de lesiones D** que incluye Adenopatías, Parótida y Mentoniano, valoramos que esta variable agrupada tiene baja muestra, por lo que podemos obtener pocos datos y la significación es mínima y difícil de interpretar.

Obtenemos que en el comportamiento sexual de Bisexualidad hay mayor prevalencia de estas patologías. De una forma global tan sólo hay 16 pacientes con Gs. Bisexual.

En el caso de tener en cuenta la clasificación de la **EC-Clearinghouse** de Londres en 1992, que también hemos aplicado en nuestro estudio, todas las lesiones orales asociadas a VIH quedan englobadas en 3 grupos, obteniéndose datos como que en el **Grupo de lesión E**: Candidiasis Oral, Leucoplasia Velloso, Sarcoma de Kaposi, G.Bacteriana, GUNA y Periodontitis obtenemos mayor media de años en lesión presente en T-INF y T-LES.

Hay una diferencia significativa entre el sexo Varón frente a Mujeres en estas lesiones. La presencia de Mala Higiene se asocia también significativamente con un 72.3% frente a la Buena de 37.2%.

El tomar Droga en este grupo de lesiones sí se asocia significativamente a lesiones consideradas fuertemente asociadas a VIH, así como el hecho de ser Fumador.

La gran mayoría de estos pacientes son Sintomáticos y todos los pacientes que tienen Tatuajes (son 9) presentan estas lesiones.

Los Tratamientos que realizan incluyen fármacos del tipo de AZT y Otros (generalmente de forma combinada) en grados avanzados de la enfermedad por presentar ya sintomatología en el curso natural del VIH.

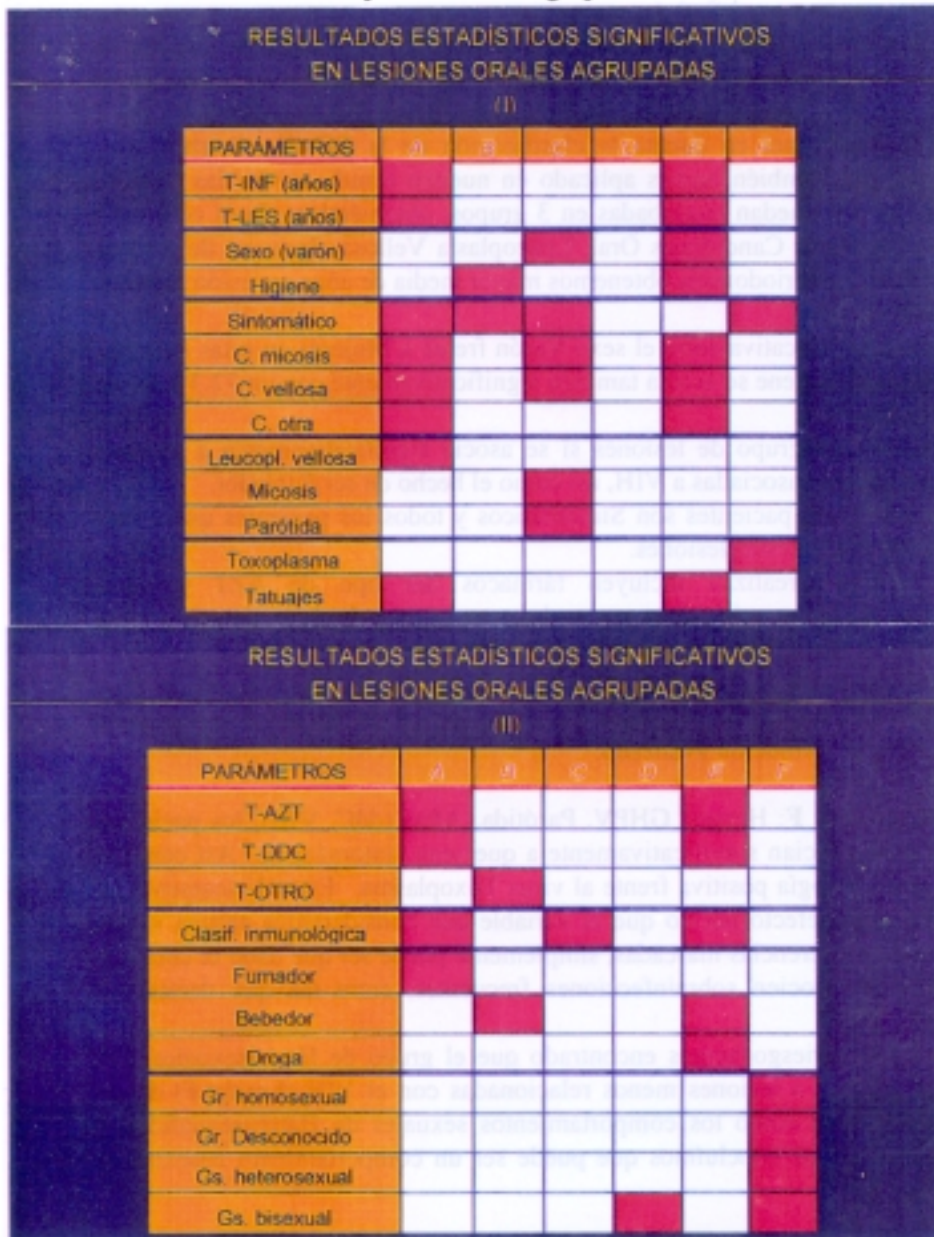
La causa de su sintomatología puede considerarse Candidiasis y Velloso, así como el apartado Otras causas se asocian significativamente, lo que corrobora el que sí estén asociadas a un nivel de evolución avanzado.

En el **grupo de lesiones F**: Herpes, GHPV, Parótida, Aftas (ddC, VIH), los pacientes que las presentan se asocian significativamente a que sean sintomáticos. Así como el que presenten una serología positiva frente al virus Toxoplasma. Esto clínicamente no tiene explicación causa-efecto puesto que la variable que consideramos agrupa varios tipos de lesiones con diferencias marcadas, simplemente puede ser que dado el curso de la infección VIH se asocien sobreinfecciones frecuentes, entre las que destaca el Toxoplasma.

En cuanto al grupo de riesgo hemos encontrado que el grupo de Homosexuales y el Desconocido, se asocian a lesiones menos relacionadas con el VIH (Lesión F) de un modo significativo. Así como los comportamientos sexuales de Heterosexualidad y Bisexualidad. Con lo que concluimos que puede ser un comportamiento Bisexual el

que condiciona la exposición a ambos grupos de riesgo Homo y Heterosexual y a su vez la presencia de estas lesiones orales.

En las lesiones del grupo G, que incluyen Neuropatía, Mentoniano, Adenopatías y Aftas vanales, dada la baja muestra que incluye la presencia de estas lesiones, obtenemos bajo el estudio analítico, que tan sólo la presencia de patología de Agrandamiento de parótida se asocia significativamente a la presencia de las lesiones antes enumeradas. No hay explicación científica fundamentada puesto que puede existir relación entre las variables que definen este grupo.



Gráfica 13 y 14. Resultados de nuestras variables

•V.III.1. VALORES SEROLOGICOS

Para analizar los datos cuantitativos, como hemos tenido en cuenta las diferencias entre los parámetros (final menos basal) obtenemos que tan sólo el descenso del porcentaje linfocitario de CD4 se asocia significativamente en el caso de presencia de lesiones orales, en el seguimiento mantenido de nuestro estudio.

Entre los datos bioquímicos apreciamos elevación no significativamente asociada en la Albúmina y en la Bilirrubina total, así como en el VCM y descensos en las cifras de Glob. Rojos, Leucocitos y Hematocrito, así como en las cifras de CD4+ (valor absoluto) y los neutrófilos.

En los valores de Monocitos, Basófilos y Eosinófilos, se obvian los resultados por reflejar una enorme dispersión.

En la Lesión A (Micosis, Herpes, Aftas), ocurre lo mismo con el CD4 en porcentaje que se asocia significativamente a este valor.

En la Lesión B (Lesiones Gingivo-periodontales) obtenemos que el recuento linfocitario de CD8 en ausencia de lesión B es significativamente más baja que cuando hay presencia de estas lesiones.

Así como el CD8% que sube en los casos en los que sí hay lesión B y se asocia significativamente y hay aumento también, no significativo de VCM, descenso de CD4% y descenso de Neutrófilos.

CAMBIOS EN PARÁMETROS EN VIH+

PARÁMETROS	Lesión= Sí	A	B	C	D	E
Albúmina	↑	↑				↑
BR total	↑	↑		↑	↑	↑
Glóbulos rojos	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Leucocitos	↓	↓		↓	↓	↓
Hematocrito	↓	↓		↓	↓	
VCM	↑	↑	↑	↑	↑	↑
β ₂ microglobulina				↓	↓	↓
CD4	↓	↓				
CD4%	↓↓↓	↓↓↓	↓			↓↓↓
CD8	↓↓↓					
CD8%				↑↑↑		
CD4/CD8		↓				
Neutrófilos	↓	↓	↓			↓

Gráfica 15. Cambios en parámetros en VIH-

Las lesiones periodontales también se han relacionado con el estado de inmunosupresión. En la patología gingival relacionada con VIH, pueden aparecer ante un descenso dramático de CD4+, mientras que sorprendentemente la periodontitis relacionada con VIH se ve más relacionada con inversiones del cociente CD4/CD8 y con presencia de otras lesiones orales y extraorales del VIH³⁹⁷.

En la GUNA, también se ha comprobado una depleción de los linfocitos CD4+ ³⁹⁸.

En las lesiones del grupo C (Kaposi, Velloso y Cáncer) no encontramos significación en ningún parámetro. Aumentan los valores de Bilirrubina total y VCM, descienden los Glob. rojos, los leucocitos y el hematocrito.

La B2M aumenta en las lesiones orales C y D.

En las lesiones D (Neuropatía, Adenopatía y Agrandamiento Parotídeo), ocurre algo similar al apartado anterior.

En las lesiones E (Kaposi, Velloso, Micosis, G.Bacteriana, GUNA, Periodontitis), las cifras linfocitarias de CD4% son más bajas respecto al resto de pacientes VIH+ que no presentan estas lesiones, asociándose estadísticamente. Mientras que la Albumina y la Bilirrubina total aumentan al igual que el VCM. Los Glob. rojos, Leucocitos disminuyen y también los neutrófilos.



Gráfica 16. Valores de laboratorio.

Las averiguaciones en el historial clínico del paciente antes del diagnóstico de SIDA, pueden resultar una sobreestimación de la progresión de la enfermedad VIH, pero también puede predisponer a la comparación entre los diferentes grupos de riesgo.

Otra fuente de predicción puede ser la alta mortalidad (más que otras) entre los ADVP de otras causas además de SIDA. Si alguna de las de mayor frecuencia de muerte entre los ADVP son de hecho relacionadas con el VIH, tales como la mortalidad de endocarditis o neumonía bacteriana, ellas predecirían valores de SIDA descendentes entre los ADVP. Muchos de estos valores predictivos son evitados en el examen de la valoración de la pérdida de linfocitos CD4+ más que el tiempo de un diagnóstico de SIDA, esto justifica el porqué normalmente se utiliza en clínica estos parámetros.

El descenso de los valores absolutos de linfocitos CD4+ y del porcentaje de linfocitos CD4+ es el marcador inicial de la inmunodeficiencia relacionada con VIH y el marcador aislado más útil de la progresión de la enfermedad. Si la enfermedad VIH progresa con diferentes valores con el sexo, edad, raza o grupos de transmisión, las diferencias serán vistas probablemente en el valor de la pérdida de linfocitos CD4+.

Algún dato conflictivo con respecto a la pérdida de linfocitos CD4+ ha sido referido respecto a los ADVP. En estudios prospectivos con tiempo de seguimiento relativamente corto, **Des Jarlais et al.**³⁹⁹ y **Galli**⁴⁰⁰ encontraron que la inyección continua de droga fue asociada con la pérdida de linfocitos CD4+. Por otra parte **Weber et al.**⁴⁰¹ en un estudio de duración similar, reflejaron que no existía diferencia en la pérdida de linfocitos CD4+ entre aquellos sujetos que siguieron inyectándose, aquellos que dejaron la droga y aquellos que mantenían un programa de rehabilitación con metadona. **Margolick et al.**⁴⁰² reflejaron una pérdida de linfocitos CD4+ en una cohorte de 621 VIH+ pertenecientes a ADVP. Ellos excluyeron que la variación no era diferente de aquellos valores en los hombres homosexuales, aunque el significado de la pérdida que ellos observaron fue solamente de 7.6 céls./mm³ durante 6 meses, es considerablemente más bajo que aquellos reflejados de cohortes de varones homosexuales hemofílicos.

Recientemente, **Alcabe et al.**⁴⁰³, basándose en el porcentaje de CD4+ reflejaron un descenso de 1.33% durante 6 meses. Ellos indicaron que esta variación correspondía a casi 22 céls./mm³ durante 6 meses y concluyó que sus resultados soportan aquellos de Margolick, aunque su valor anual de pérdida es 3 veces doblada sobre la que reflejaron Margolick y cols.

Entre los varones homosexuales, **Munoz et al.**⁴⁰⁴ encontraron una pérdida de 53 céls./mm³ cada 6 meses utilizando un modelo autoregresivo para estimular esta variación.

Otros estudios de varones homosexuales reflejaron una pérdida de 37 a 41 céls./mm³ utilizando una aproximación de **Markov**⁴⁰⁵, en 6 meses, 42 céls./mm³ durante 6 meses y 85 céls./mm³ durante 12 meses.

Estos valores son más altos que aquellos en los estudios citados para las cohortes de ADVP.

Haciendo un análisis retrospectivo de datos presentado por **Volberding** ²⁸ se demostró que el recuento celular base linfocitario era altamente correlacionado con la progresión a SIDA. En algunos estudios, la duración del incremento en el recuento celular de los CD4+ en respuesta a la terapia antirretroviral apareció como más importante en la predicción de progresión a la enfermedad que la magnitud de la respuesta inicial ⁴⁰⁶.

En el estudio realizado por **Moss et al.** ³⁵ en 1988, se relacionó la concentración de $\beta 2$ microglobulina, volumen corpuscular medio, Ag p24 VIH y porcentaje y recuento celular de CD4, valorando cada uno de ellos independientemente cómo predicen SIDA. La $\beta 2$ microglobulina fue el predictor más poderoso. Así se concluyó en este estudio que las variaciones observadas y la distribución de las variables predictivas a los 3 años es que la mitad de los pacientes que eran seropositivos para VIH desarrollarán SIDA en 6 años después del comienzo del estudio y $\frac{3}{4}$ partes desarrollarán SIDA o una condición relacionada con SIDA.

En la actualidad, llegado un momento del curso de la infección, la gran mayoría de los pacientes reciben tratamiento.

Aunque se ha sugerido que el porcentaje de CD4+ en sangre periférica o la relación CD4/CD8 podría ser mejor marcador de progresión que el recuento absoluto de dichas células, en el momento actual se sigue utilizando el número absoluto de CD4+, en parte por su hábito histórico y por no haberse probado de forma clara la superioridad de los otros marcadores inmunológicos.

En un trabajo de **Choi et al.** ⁴⁰⁷ se ha demostrado que, en pacientes tratados con ZDV, el recuento de linfocitos CD4+ no es un buen marcador para predecir la progresión.

La concentración sérica de B2M puede ser un mejor predictor de progresión que el recuento celular de linfocitos CD4+ porque ello refleja activación macrófágica así como activación linfocítica o quizás por ello se refleja activación celular diana en todos los tejidos y no en la circulación periférica solamente. La presencia de Ag p24 VIH fue también un buen indicador de progresión comparable con cifras de CD4+ > / a 400×10^6 /l como un predictor aislado. En los sujetos infectados por VIH-1 frecuentemente se observan concentraciones séricas elevadas, especialmente en aquellos con mayor deterioro inmune, fenómeno que ha sido asociado al grado de progresión por activación inmune inducida por el virus.

Los que han demostrado mayor validez y son aplicados habitualmente en su asistencia e investigación clínica son el recuento de linfocitos CD4+, antigenemia p24 (Ag p24), β -2 microglobulina (β_2M) y neopterina sérica, sobre los que se ha sido publicada una magnífica revisión. El papel de la β_2M en la monitorización de la terapia antivírica está menos claro. En sujetos con SIDA o recuento de L-CD4+ inferior a $200/\text{mm}^3$ y también con más de $200/\text{mm}^3$ y síntomas vinculados a la infección no indicadores de SIDA, se ha encontrado un descenso del marcador en su concentración entre la 4ª y 8ª semana de tratamiento, que regresa al valor basal a las 24 semanas ³⁵.

Tabla 2. Porcentaje de progresión a SIDA a los 3 años, relacionado con L-CD4+ y β_2 microglobulina. Se resume el valor predictivo de los marcadores comentados valorados conjuntamente. Modificada por Moss et al³⁵.

CATEGORIA	CD ₄ linfocitos/ml	β_2 microglobulina		
		0,0-3,0	3,1-5,0	>5,0
A	>500	7	13	52
B	490-200	15	26	71
C	<200	50	6	93

La determinación del número de linfocitos CD4+ o su porcentaje es la más importante de estas pruebas, ambos han sido usados para asentar las indicaciones de la terapia. Otras pruebas de laboratorio también se han mostrado para predecir el riesgo de desarrollo de SIDA en personas asintomáticas independientemente de los valores de linfocitos CD4+, aunque ellos han tenido menos efecto sobre la práctica clínica que los recuentos linfocitarios.

Estas otras pruebas pueden ser clasificadas dentro de 3 tipos:

- medidas de viremia VIH, carga viral, anticuerpo específico a VIH de respuesta.

- medidas comunes hematológicas

- medidas de activación inmune generalizadas; incluyendo la respuesta humoral y celular inmune y su activación.

En la primera categoría, VIH y antigenemia p24 y el nivel sérico de anti p24 han sido repetidamente mostrados como asociados con el riesgo de SIDA en personas asintomáticas.

Otras medidas de carga viral VIH también pueden ser predictores de enfermedad. En la segunda categoría, hematocrito o hemoglobina, valores totales de linfocitos, niveles de plaquetas y velocidad de sedimentación globular han sido reflejados como predictores a SIDA, y en la tercera categoría, niveles séricos de β -2 microglobulina, niveles séricos y urinarios de neopterina, fracción soluble CD8, receptor de interleukina-2, interferón alpha, y niveles séricos de IG A, predicen el desarrollo a SIDA según un gran número de estudios prospectivos.

De estos últimos, la β -2 microglobulina y neopterina son los mejores estudiados.

Ellos se correlacionan entre sí y son muy fuertes predictores de riesgo de SIDA comparable e independiente al nivel de linfocitos CD4+.

Un marcador de laboratorio de cada uno de los tres grupos puede ser combinado con el nivel de linfocitos CD4 o porcentaje en un modelo multivariable para predecir el riesgo de SIDA. Por ejemplo, en el **San Francisco General Hospital** en el que se realizó el estudio de hombres VIH seropositivos, las medidas de laboratorio halladas fueron predictores independientes de riesgo de desarrollo de SIDA durante 3 años de seguimiento.

- niveles séricos de β -2 microglobulina más altos de 3,0 $\mu\text{g/ml}$
- CD4+ menores de 200 cels./ml
- CD4+ < 25% del total de linfocitos
- presencia de Ag p24
- hematocrito < 40%

Los sujetos con dos o más de estas anormalidades tuvieron un 57% tres años de progresión valorada a SIDA, comparando con un 7% tres años de progresión en sujetos sin anormalidades en un inicio.

Todos los sujetos con cuatro o más anormalidades progresaron a SIDA con 2 años. La combinación de valores de CD4+, una medida de la activación inmune tal como la β -2 microglobulina o la neopterina y antígeno VIH p24 o la medida del nivel de anticuerpo como un punto en el tiempo en una persona asintomática seropositiva predice el subsiguiente pérdida de valor de linfocitos CD4+ sobre varios años. En otro análisis de los datos del estudio del **San Francisco General Hospital**, encontraron que las personas con unos linfocitos entre 200 y 500 por microlitro que tuvieron una β -2 microglobulina sobre 3.5 $\mu\text{g/ml}$ por litro más antígenos p24 VIH (antigenemia) perdía por término medio de 102 linfocitos CD4+ / mm^3 por año sobre 3 años de seguimiento, comparado a 26 linfocitos CD4+ de pérdida por año en aquellos en los que los niveles de β -2 microglobulina eran más bajos y no existía antigenemia.

Resultados comparativos se obtuvieron sustituyendo un nivel sérico de neopterina sobre 14 nmol por litro o receptor sérico soluble CD8+ sobre 1.125 unidades por ml para el valor de β_2 microglobulina.

Estas medidas de laboratorio y sin duda otros productos proteicos de activación inmune en suero y otras medidas de carga viral VIH son buenos predictores de riesgo de SIDA, pero ellos no han sido utilizados para formular tratamiento y una guía de ello. Así como ahora es incierto si es necesario tratamiento precoz o tardío con azidotimidina (AZT) sobre el tiempo óptimo de iniciar el tratamiento antirretroviral, la utilidad clínica de estos parámetros debería ser reconsiderada.

Tabla 3- PREDICTORES DE PROGRESION DE LA INFECCION VIH

CLINICOS		LABORATORIO	
◆	Candidiasis oral	◆	Linfocitos CD4 (<25%, <200/ mm^3)
◆	Leucoplasia vellosa	◆	Elevación de la β_2 microglobulina (>3 mg/l)
◆	Síntomas constitucionales ◆		Niveles de Ag p24

•V.III.2. FACTORES ADICIONALES

Como se ha aportado, los datos prospectivos han mostrado que la edad puede ser un factor para la progresión a SIDA, pero la edad es el único cofactor relacionado que ha sido consistentemente corroborado.

De las variables estudiadas por Moss ³⁵, sólomente la edad del sujeto fue un significativo factor de progresión. Los hombres que estaban en edad de 35a tuvieron un riesgo relativo de 2,1 ($p=0,0015$) cuando se comparó con hombres < 35 años.

Exposiciones anteriores a enfermedades venéreas, actividad sexual y tener sexo con una persona con SIDA no fue asociado con la progresión. Los grados de progresión absolutas en grupos 1, 2 y 3 eran de 16%, 16% y 19% respectivamente, así el grupo no apareció como un cofactor.

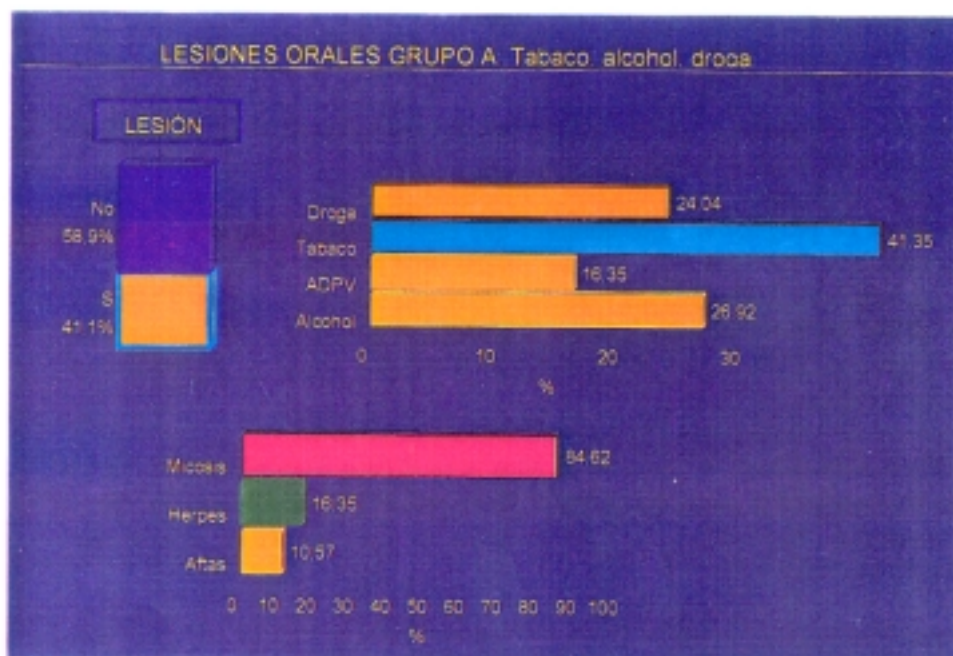
La edad media de nuestra muestra es de 36.08 años, y en el caso de que hayamos hecho un diagnóstico de lesión oral asociada, es de 35.82; es prácticamente similar. Tenemos un máximo de edad de 72 años, y un mínimo de 20 años. Destacamos la presencia de infección VIH en pacientes geriátricos.

La ausencia de diferencia en los grados de progresión entre los ADVP y varones homosexuales en estudios de cohortes, medidos como SIDA o variación en la pérdida de linfocitos, parecerían constituir la primera evidencia clara contra otras infecciones o comportamientos tales como el uso de drogas, consumo de alcohol y fumar, constituyendo cofactores fuertes, porque su prevalencia es significativamente más alta en las cohortes de ADVP que en las cohortes de varones homosexuales ⁴⁰⁸.

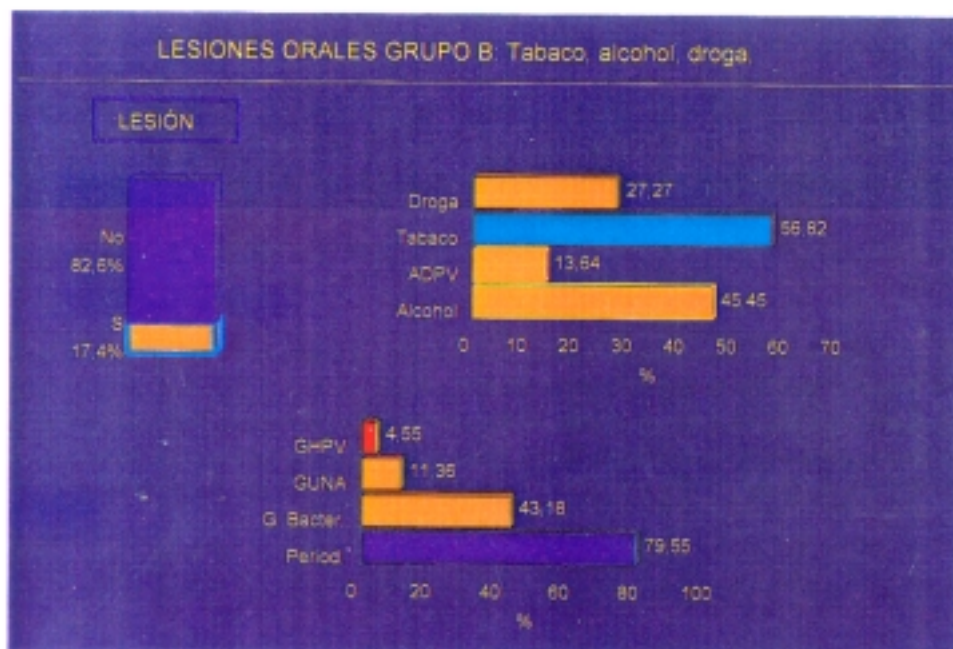
Muchos cofactores propuestos son también consecuencia de la progresión VIH haciéndolo difícil de determinar si tienen un papel causal como tal. Por ejemplo, infecciones oportunistas incrementan su aparición cuando empeora la inmunosupresión VIH y medidas tales como títulos de anticuerpos a virus diferentes a VIH que son cofactores pueden incrementarse porque la inmunosupresión permite la activación de la infección latente.

Por otra parte, los títulos de anticuerpos pueden decrecer porque la respuesta inmune humoral se debilita como incremento de la inmunosupresión.

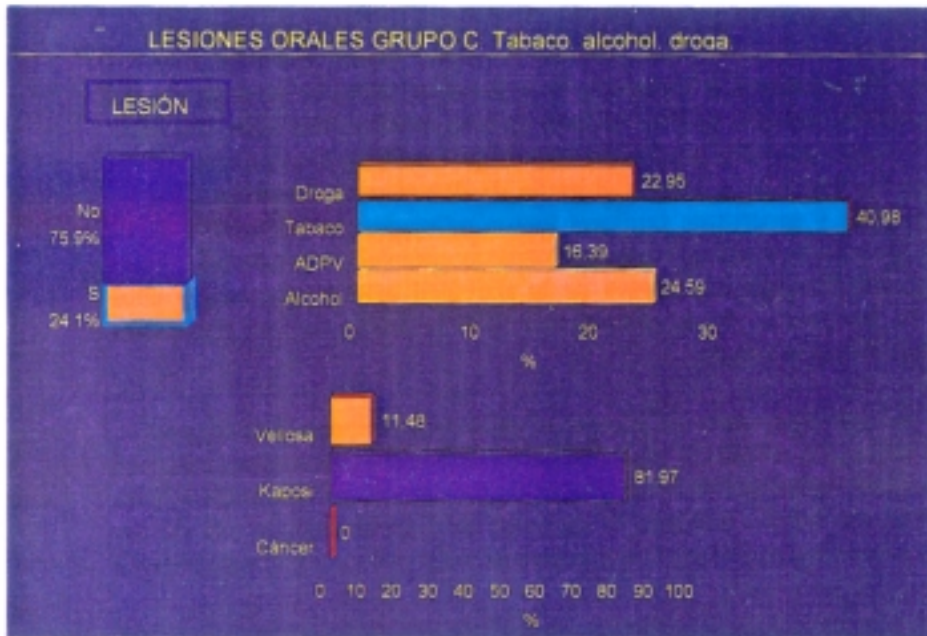
Dependiendo de la medida elegida, las relaciones entre causa y efecto pueden ser difíciles de separar. Los comportamientos tales como el uso de drogas y el fumar, el hábito de comer poco, pueden incrementar similarmente o disminuir la respuesta decayendo la salud.



Gráfica 17. Tabaco/ Droga/Alcohol en Lesiones Orales A.



Gráfica 18. Tabaco/Droga/Alcohol en Lesiones Orales B.



Gráfica 19. Tabaco/ Droga/ Alcohol en Lesiones Orales C.

Las medidas psicológicas de evaluación, tales como depresión, son cofactores que tienen un problema análogo. Dada la dificultad de identificar cofactores, que claramente sean únicos para la enfermedad VIH, no es sorprendente que muchos factores potenciales que han sido referidos como asociados positivamente con la progresión de la enfermedad han sido reflejados por otros estudios que no tienen asociación o incluso tienen una asociación negativa.

Entre los adictos a drogas por vía parenteral, un estudio prospectivo relacionó una asociación con el uso continuado de droga y su progresión más rápida, pero varios estudios reflejaron la ausencia de asociación^{407,408}. El uso de droga de recreo, se ha encontrado que no tiene ningún efecto en la progresión de la enfermedad en los hombres homosexuales.

Un artículo vinculó el fumar con el aumento de la enfermedad, pero otros 2 estudios^{409, 410} reflejaron la falta de asociación y un tercero reflejó que el efecto de fumar sobre los niveles de linfocitos CD4+ era temporal y no es significativo⁴¹¹.

Coates et al⁴¹² encontraron que la disminución del estrés encaminada a pacientes VIH positivos cambió el comportamiento sexual, pero no los valores linfocíticos o el mantenimiento de la función inmunológica.

Varios estudios asociaron los síntomas de la enfermedad VIH con la depresión o la ansiedad y también con los niveles de cortisol urinarios, pero estudiando la hipótesis prospectivamente, Lysetsol et al.⁴¹³ y Perry et al⁴¹⁴, no encontraron asociación de

variables psicosociales con subsiguiente pérdida de linfocitos CD4+ sobre los 8 años y el año de seguimiento, respectivamente, cuando los datos fueron ajustados para los síntomas físicos. El genotipo del huésped puede jugar un papel en la duración del periodo de incubación aunque solamente unos pocos estudios han sido referidos. Kaslow et al.⁴¹⁵, encontraron una asociación entre la presencia de leucocitos humanos (HLA) antígenos A1, Cw7, B8 y DR3 y el grado de descenso de linfocitos CD4 en hombres homosexuales y encuentros similares fueron reflejados por un estudio de 18 hemofílicos, aunque estas posteriores investigaciones no miran al antígeno Cw7. Estos genes han sido asociados con desórdenes de la actividad celular supresora y ellos pueden afectar la progresión de la enfermedad VIH a través de los fenómenos autoinmunes o de activación inmune.

A causa de que el sarcoma de Kaposi es predominantemente identificado en hombres homosexuales, los cofactores para el sarcoma de Kaposi que son más comunes en los varones homosexuales que en otros grupos de transmisión se han buscado para apoyar esto. Nosotros hemos recogido el sarcoma de Kaposi como causa de ser sintomático en varios de los pacientes, con una presentación extraoral en la mayoría de los casos.

Los cofactores potenciales para el sarcoma de Kaposi que han dibujado la mejor atención son la infección por citomegalovirus, el uso recreacional de nitritos de amil y butil, HLA tipo DR5 y otros agentes transmitidos sexualmente. Nosotros en nuestro estudio no hemos tenido referencia de estos datos.

El sarcoma de Kaposi es mucho más frecuente entre hombres homosexuales y tiende a ocurrir en un estadio más temprano de inmunosupresión, antes de que los linfocitos CD4 sean $<200 \times 10^6 / \text{mm}^3$.

Recientemente la hipótesis del agente transmitido sexualmente ha tomado apoyo. Específicamente, Beral et al.⁴¹⁶, hipotizó que un agente es transmitido por la ruta fecal-oral y a causa de prácticas sexuales anales y más frecuentemente en varones HMX que en otros grupos de transmisión, el sarcoma de Kaposi es así más común en HMX.

Los mismos autores más tarde publicaron un análisis de los casos de SIDA en el Reino Unido argumentando que el sarcoma de Kaposi, agente transmitido sexualmente que fue introducido en el Reino Unido procedente de los Estados Unidos.

El haber tenido contacto sexual con alguien con SIDA es un predictor univariable para la progresión rápida a SIDA. Esto puede ser el efecto de alta titulación vírica y que la ocurrencia más frecuente del fenotipo SI tenga lugar en el sujeto con SIDA⁴¹⁷. Que como ya hemos afirmado ha sido diferenciado como de rápida progresión.

Según el estudio de Keet, Krjnen et al.⁴¹⁷, los hombres que hicieron la seroconversión en 1988-1991 fue más frecuente que progresaran rápidamente a $\text{CD4} < 10^6 / \text{l}$ que los hombres que lo hicieron en 1984-1987.

En nuestro trabajo tenemos que la media de años transcurridos T-INF desde que se diagnostica el VIH es de 4.9 años, por lo que corresponden al período de 1989-90 (aproximadamente) y progresaron rápidamente de forma global.

Estas 2 características fueron correlacionadas. Las mismas variables fueron predictivas para progresión a cifras de CD4 menores, el supuesto de pacientes que nunca recibieron tratamiento precoz con ZDV y aquellos que $CD4+ < 400 \times 10^6/l$ después de la seroconversión.

Esto confirmó los hallazgos de **Pedersen et al.**⁴¹⁸, y **Schechter et al.**⁴¹⁹ de que la presentación clínica de la infección primaria VIH-1 predice la subsiguiente progresión de la enfermedad.

Page et al.⁴²⁰, encontraron que no existía en los tipos de práctica sexual o número de patrones sexuales en hombres diagnosticados con sarcoma de Kaposi con otros comparados con aquellos con otras condiciones de SIDA en un estudio de seroconvertidos de 5 cohortes en 5 continentes. Un agente transmitido sexualmente puede causar sarcoma de Kaposi, cuya incidencia en hombres homosexuales ha declinado como con las prácticas de sexo seguro han incrementado en aquella población, pero mantiene una hipótesis si es un buen candidato para el agente. El posible papel de la variación de la cadena viral se discutirá posteriormente.

V.III.3. COFACTORES POSIBLEMENTE VIRALES

Infecciones virales concomitantes están conduciéndose como candidatos para cofactores porque han mostrado ciertos estudios que otros virus pueden regular la expresión VIH *in vitro*, ejemplo: el VHB y virus linfotrópico humano tipo I: HTLV-I. Otras virosis que han sido propuestas incluyen el citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, herpes simple tipo 2 (VHS-2), herpes Zoster (VHZ), VHB y HTLV-II/III. Los cuatro primeros pertenecen a la familia herpes virus, y todos los virus nombrados arriba pueden establecer la vida media de la infección.

Detels et al.³⁷⁴, encontraron una alta asociación con títulos altos de CMV y desarrollo de SIDA en varones homosexuales y **Webstern et al.**³⁶⁹ reflejaron diferentes grados de hemofilicos en diversas seroconversiones positivas y negativas de CMV.

Polk et al.⁴²¹, informaron de una asociación con título de anticuerpo CMV y progresión a infección oportunista pero no a sarcoma de Kaposi, sugiriendo quizás que el CMV es un marcador de incremento de comorbilidad más que un factor acelerador en la progresión de la enfermedad.

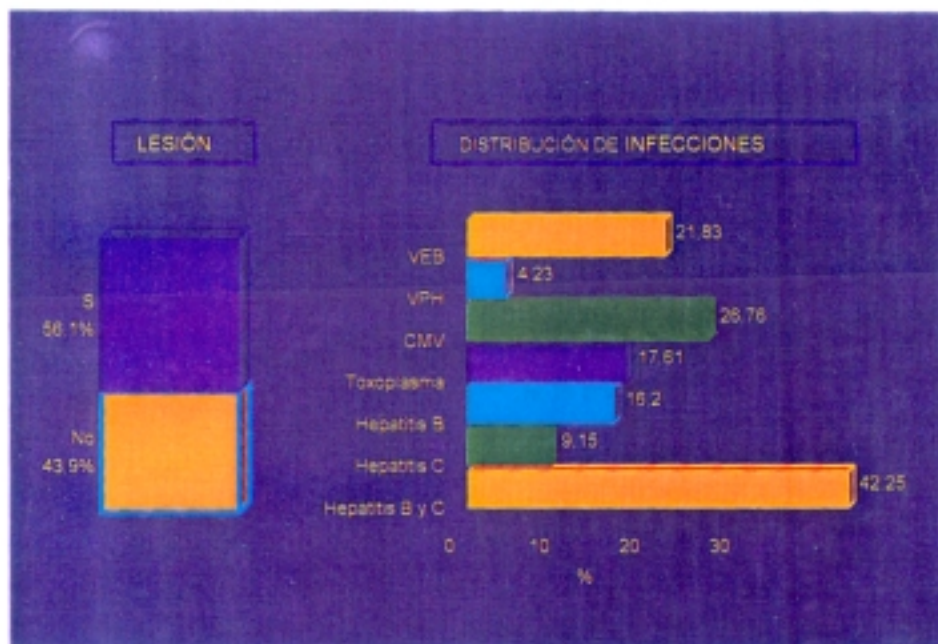
Van Grieben et al.⁴²² encontraron que un caso en el que el virus herpes Zoster-varicela que era un cofactor en hombres homosexuales mientras que, **Weiss et al.**⁴²³, informaron que la coinfección con HTLV-I aumentó el grado de desarrollo de SIDA en una cohorte de ADVP.

Por otra parte, la presencia de anticuerpos HTLV-I mostraron falta de asociación con la progresión de la enfermedad en una cohorte de ADVP seguida en el **San Francisco General Hospital** (datos no publicados en 1993) y la incidencia de virus herpes Zoster

no fue asociada con la progresión de la enfermedad en una cohorte en la Clínica Ciudad de San Francisco.

En un reportaje posterior de la cohorte **Clinic City**, HZV y HSV-2 mostraron asociaciones negativas con la progresión.

Los datos de infecciones víricas en presencia de lesiones orales obtenidos en nuestro estudio son: VEB: 21.83%, Toxoplasma: 17.61%, CMV: 26.76% y Hepatitis B: 16.20%, Hepatitis C: 9.15% y Hepatitis B y C un 42.25%. El VPH un 4.23%, frente a la ausencia de lesiones orales con un 25.23% de VEB, Toxoplasma con 19.82%, CMV con un 35.14%, Hepatitis B 15.32%, Hepatitis C: 8.11% y Hepatitis B y C con un 38.74%. El VPH es 5.41%. Los valores son casi similares.



Gráfica 20. Distribución de Infecciones Víricas.

•V.III.3.1. HEPATITIS

La infección por los virus hepatotropos B, C y D es frecuente en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por compartir las mismas vías de transmisión.

Sin embargo, mientras que el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis delta (VHD) se transmiten eficazmente por vía sexual y parenteral, el virus de la hepatitis C (VHC) lo hace preferentemente sólo por vía parenteral. Esto explica que la prevalencia de infección por el VHC sea elevada en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) pero infrecuente en otros grupos de alto riesgo de infección por el VIH, como los homosexuales o los sujetos heterosexuales promiscuos ^{424, 425}. Puesto que la infección por el VHC condiciona enfermedad hepática crónica en más de la mitad de los pacientes, en regiones como España donde los ADVP constituyen el grupo mayoritario de sujetos con infección VIH, una gran proporción de pacientes VIH+ tienen una hepatopatía crónica por VHC y en menor grado por VHB y VHD^{426, 427}.

A medida que la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH va alargándose, como resultado de la administración de tratamientos antirretrovirales y medicación profiláctica para las principales infecciones oportunistas, están adquiriendo mayor relevancia procesos que hasta ahora infrecuentemente comprometían la vida de los pacientes VIH+.

En España, la hepatopatía crónica de etiología viral es una de esas enfermedades emergentes ⁴²⁸, y con toda certeza, una causa creciente de morbilidad y de mortalidad ^{429, 430}.

En un estudio se valora el impacto de la enfermedad hepática viral sobre la enfermedad y la morbilidad hospitalaria en pacientes infectados por VIH.

Hasta hace poco tiempo, la esperanza de vida de los sujetos infectados por el VIH se veía comprometida particularmente por la aparición de infecciones oportunistas que, de modo irremediable, afloran cuando el descenso de los linfocitos CD4+ se hace crítico⁴⁰.

En este contexto, la presencia de otras enfermedades concomitantes, como la hepatopatía crónica viral, constituía un problema menor que muy pocas veces llegaba a tener protagonismo, en cuanto a morbilidad y mortalidad se refiere.

En los últimos 7 años, la introducción de fármacos antivirales, especialmente la zidovudina y la didanosina, y el inicio de la profilaxis primaria para algunas infecciones, particularmente la neumonía por *Pneumocystis carinii*, han espaciado el intervalo libre de enfermedad y la esperanza de vida de los sujetos VIH positivos ^{431, 258}.

El cambio en la incidencia de enfermedades asociadas a la infección por el VIH ha supuesto que adquieran relevancia procesos que hasta ahora no la tenían por no haber tenido tiempo suficiente para desarrollar sus complicaciones.

La infección por los virus hepatotropos B, C y delta es particularmente frecuente en el colectivo de ADVP, en el que se han descrito tasas de hepatitis crónicas del 15,50 y 6% respectivamente, para cada uno de los virus ⁴²⁷.

La consecuencia de todo ello, es que los ADVP infectados por el VIH constituyen una población diana especial para la superinfección por el VHD^{432, 433}. La hepatitis crónica delta es la de peor evolución y, en los pacientes VIH+, se ha subrayado que su desfavorable pronóstico podría acelerarse^{434, 435}. La historia natural de las hepatitis crónicas virales adopta unas características diferenciales en los sujetos infectados por el VIH, en los que el déficit inmunológico posibilita una mayor replicación de los virus hepatotropos⁴³⁶.

Este efecto será más evidente en las regiones donde los ADVP constituyen la mayor parte de la población VIH-positiva, puesto que en ellos la prevalencia de hepatopatía crónica viral es desproporcionadamente elevada con respecto a otros grupos de riesgo.

El único tratamiento disponible para las hepatitis crónicas virales es el interferón (IFN). En nuestros pacientes, encontramos que algunos sí presentan tratamiento, otros no puesto que no se ha hecho biopsia transhepática como diagnóstico complementario por los niveles de trombopenia; algunos se niegan. En alrededor de la mitad de los pacientes no infectados por VIH las transaminasas se normalizan tras la administración de IFN, aunque las recidivas de la enfermedad hepática son frecuentes al suspender la medicación^{437, 438}. El grado de respuesta al interferón que presentan los pacientes VIH positivos con hepatitis crónica viral no es bien conocido. Estudios preeliminares^{439, 440} indican que es similar al de los sujetos VIH-negativos, aunque disminuye en los pacientes gravemente inmunocomprometidos por el VIH⁴³⁹. La oportunidad de reducir el riesgo tardío de complicaciones de la hepatitis crónica viral, incluido el hepatocarcinoma, mediante el empleo de IFN, aconseja identificar precozmente y tratar los pacientes con hepatitis crónica viral con escasa inmunosupresión por el VIH.

•V.III.4. OTROS SINTOMAS PREDICTORES DE SIDA

Además de la seroconversión sintomática VIH, la cual probablemente ocurre en una minoría de pacientes con infección, algunos otros signos y síntomas asociados con la infección VIH, referidos en la literatura más inicial como Complejo relacionado con SIDA o condiciones (ARC) son pronóstico para SIDA.

El más importante de estos es la Candidiasis oral (muguet) y la leucoplasia vellosa oral, el último es una lesión primeramente identificada en pacientes con VIH, pero no exclusiva.

Ambas ocurren frecuentemente, y son predictoras de SIDA independientemente del nivel de linfocitos CD4+.

De las dos, la candidiasis oral aparece como la más fuerte predictora de SIDA y las dos formas: la eritematosa y la pseudomembranosa predicen similares grados de progresión a SIDA¹⁶⁹.

La Candidiasis oral ha sido utilizada como un marcador de severidad de enfermedad en clasificación de infección VIH. La concurrencia con xerostomía en la enfermedad VIH puede añadir una predisposición a desarrollar candidiasis. La frecuencia de aislamiento de las especies de *Cándida* se incrementan con la enfermedad VIH y con bajos cocientes de CD4/CD8.

Está claro que la leucoplasia vellosa no es absolutamente específica de la enfermedad VIH, pero sí es justa manifestación de una inmunosupresión severa. Así mismo, la leucoplasia vellosa aparece como una lesión que indica un pobre pronóstico.

Generalmente el hallazgo de sarcoma de Kaposi de un varón joven que no esté recibiendo tratamiento inmunosupresor es patognomónico de SIDA. Nosotros hemos recogido estos datos en el apartado Otras Causas de Sintomatología.

Suele aparecer esta lesión cuando el estado inmunológico del paciente aún no ha sufrido todavía deterioro normal de la progresión de la enfermedad.

Las lesiones gingivales en VIH pueden aparecer antes de un descenso dramático en los recuentos celulares de CD4+, mientras que no ocurre lo mismo con la VIH-periodontitis que se ve principalmente en casos con bajos cocientes CD4/CD8 y con otras lesiones extraorales de VIH.

Las úlceras aftosas, pueden verse durante la enfermedad aguda asociada con la seroconversión VIH y puede asociarse a úlceras esofágicas y faríngeas. Por otra parte la estomatitis gangrenosa se ha descrito en pacientes infectados con VIH, la severidad aumenta con el descenso de los recuentos celulares CD4+. Algunas personas infectadas VIH en un estadio precoz de la infección se quejan de xerostomía, algunas veces con agrandamiento de la glándula parótida y ahora está claro que está disminuido los grados de flujo parotídeo y submaxilar y hay alteraciones bioquímicas ^{441, 442}, a pesar de haber anteriormente artículos negándolo ⁴⁴³. Los datos referentes a estos síntomas son recogidos en el CRD (cuaderno de recogida de datos).

Hay descrito un infiltrado difuso linfocitario de CD8+ en el parénquima ganglionar.

Otra patología frecuente en los pacientes VIH son las neuropatías, suele existir dolor que se resuelve espontáneamente. Las neuropatías pueden afectar alguno de los pares craneales, particularmente el VIII y el V, y pueden causar pérdida facial sensorial. No hemos encontrado ningún caso de esta patología.

Confrontando los valores linfocíticos de los CD4+, con la presencia de lesiones orales, hay una clara correlación negativa fuerte: a medida que los linfocitos van disminuyendo por debajo de 300/ml ocurren la mayoría de las lesiones orales.

Estudios prospectivos, evidenciaron que la gran proporción de pacientes con leucoplasia vellosa y candidiasis oral progresaron a SIDA.

La correlación entre el descenso de linfocitos CD4+ y la presencia de lesiones orales es positiva significativamente en los sujetos seropositivos.

Confrontando los valores linfocíticos del estudio de **Barone y Ficarra** ² de los CD4+ con la presencia de lesiones orales hay una clara correlación negativa fuerte: a medida que los linfocitos van disminuyendo < 300/ml ocurren la mayoría de las lesiones orales. Estudios prospectivos, evidenciaron la gran proporción de pacientes con leucoplasia vellosa y candidiasis oral que progresan a SIDA.

La correlación entre el descenso de linfocitos CD4 y la presencia de lesiones orales candidiasis oral y leucoplasia vellosa es positiva significativamente en los pacientes seropositivos ⁴⁴⁴.

Síntomas constitucionales, como fiebre persistente, sudoración, pérdida de peso, diarrea, son también datos pronósticos independientemente de la pérdida de linfocitos CD4+, pero tiende a ocurrir relativamente cercano al desarrollo de SIDA. Vesículas de Herpes Zoster han sido asociadas con progresión rápida de la enfermedad pero en otros estudios no ^{35, 445}. La presencia de herpes Zoster diagnosticado en la fase precoz de la infección sobre todo si es severo o recurrente, ofrece un peor pronóstico. Nosotros hemos recogido datos descriptivos acerca de esta patología, pero no lo hemos descrito y analizado estadísticamente, por corresponder la mayoría de los casos a presentaciones extraorales.

•V.III.5. IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO

Además de la zidovudina (AZT), otros dos fármacos han sido aprobados comercialmente en España y gozan de probada experiencia: la didanosina (ddI) y la dideoxicitidina (ddC). Otras moléculas están siendo evaluadas en diferentes ensayos clínicos, con resultados preeliminares prometedores.

Pueden utilizarse la estavudina (d4T) y la lamivudina (3TC), los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (nevirapin, zalcitabina) y los inhibidores de la proteasa (saquinavir, L-524, o ABT 538).

La mayoría de nuestros pacientes reciben tratamiento antirretroviral y otros medicamentos relacionados con la patología VIH. En la gráfica 21, hacemos una descripción detallada de los mismos, con datos de frecuencia.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que la replicación viral era mínima durante el período asintomático de la infección por VIH. Parecía congruente que la fase de latencia clínica se correspondiera con una carga viral reducida.

Sin embargo, observaciones recientes han puesto de manifiesto que la replicación viral es continua y elevada durante todas las fases de la infección por VIH.

Cada día se producen entre 100 y 1000 millones de nuevas partículas virales y se renueva un 30% de la carga viral en los sujetos infectados. A la vez se destruyen y se regeneran alrededor de 2000 millones de linfocitos T CD4+. La consecuencia final de esta lucha, es el agotamiento del sistema inmune y el desarrollo del síndrome conocido como SIDA ⁴⁴⁶.

Otra de las consecuencias de la alta tasa de replicación del VIH es la ampliación de los errores genéticos cometidos por la transcriptasa inversa, que facilitan la emergencia de cepas mutantes con resistencia a los fármacos antivirales.

Además, las cepas resistentes pueden demostrarse de forma primaria, esto es en ausencia de exposición previa al fármaco ⁴⁴⁷.

Las combinaciones de ZDV más ddC o de ZDV más ddI han demostrado ser más eficaces que la monoterapia con estos mismos fármacos, valorando los resultados con diversos marcadores biológicos ^{291, 448}.

Los mejores resultados se han obtenido con la combinación de ZDV más 3TC, esta combinación produce una mayor elevación de los linfocitos CD4+ y un mayor descenso de la carga viral, con un efecto más sostenido en el tiempo y que se prolonga por más de 48 semanas ⁴⁴⁹.

TRATAMIENTO SEGÚN ESTADO INMUNOL

P. LENTOS		
	n	%
Ninguno	2	100

P. RÁPIDOS		
	n	%
Otros	2	22,2
Ninguno	2	22,2
AZT + ddC	2	22,2
ddC + otros	1	11,1
AZT + ddI + otros	1	11,1
AZT + ddC + otros	1	11,1

EST. PERSISTENTES	n	%
AZT	7	22,6
Otros	1	3,2
Ninguno	10	32,3
AZT + ddI	2	6,5
AZT + ddC	3	9,7
AZT + otros	2	6,5
ddI + otros	2	6,5
ddC + otros	1	3,2
AZT + ddI + otros	2	6,5
AZT + ddC + otros	1	3,2

Gráfica 21. Tratamiento VIH.

Los pacientes que fueron sometidos a tratamiento precoz con AZT, evidenciaban un mejor en sus concentraciones de linfocitos CD4+ y cierto retraso en la progresión a CRS y SIDA. Esta mejoría no se mantuvo al término del seguimiento, de tal forma que la supervivencia a los 3 años fue similar ²⁶².

Así concluimos que el beneficio terapéutico fue manifiesto en términos de retraso en la progresión de la enfermedad y mejora en el comportamiento de indicadores biológicos (básicamente linfocitos CD4+ y Ag p24)

Así con el ddI se manifestaron en estudios con este fármaco menor número de episodios de SIDA y fallecimientos, junto una mejoría de los indicadores biológicos de progresión de la enfermedad (ag p24 y linfocitos CD4+).

La toxicidad hematológica de la ZDV obliga a realizar controles analíticos periódicos, generalmente mensuales. Cuando la hemoglobina cae por debajo de 8 gr/dl, debe transfundirse al paciente y disminuir la dosis de ZDV en 250 mg/día. Si se requieren transfusiones repetidas, por ejemplo 3 ó más en un período de tres meses, se aconseja suspender la medicación.

Cuando la toxicidad de la ZDV es sobre la serie blanca y los neutrófilos se sitúan entre 500 y 1000/ml hay que disminuir la dosis del fármaco en 250 mg/día. Se suspenderá por completo si la granulopenia es inferior a 500/ml.

El tratamiento con ZDV está indicado en los pacientes con SIDA, CRS y en aquellos sujetos infectados por VIH que tengan cifras de linfocitos CD4+ por debajo de 500/mm³ y, además, datos clínicos o biológicos de progresión de la enfermedad. Estos últimos se refieren a una elevación de los niveles séricos de la neopterinina y/o β-2 microglobulina, cifras elevadas de antigenemia p24 y una caída brusca de las cifras de células linfocitarias CD4+⁴⁵⁰.

Los fármacos que, los pacientes de nuestro estudio, estaban tomando dentro del apartado de Otros, son en su mayoría tratamiento de la sintomatología VIH; destacan la Dapsona, que entre sus efectos secundarios está la anemia hemolítica, albuminuria y agranulocitosis, también el Interferón α con anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia secundarias al fármaco. También tienen toxicidad hemática descrita la Sulfadiazina, la Pentamidina ...

El Acyclovir produce un aumento de las transaminasas GOT, GPT y GGT. El tratamiento antirretroviral de Zalcitabina o ddC origina entre otros: Aftas secundarias que remiten tras la suspensión del fármaco.

V.IV. CAMBIOS EN LAS TENDENCIAS DE INCIDENCIA EN ESPAÑA

Los resultados muestran que en nuestro estudio la incidencia de SIDA ha sufrido una tendencia a aumentar el número de casos existentes, aunque el grado de crecimiento ha sido variable en el tiempo y también entre los diferentes grupos de población clasificados por edad y sexo y categoría de transmisión del virus VIH.

En 1993, el número ajustado de casos diagnosticados en Septiembre fueron de 24.519. De estos, 15.652 fueron ADVP, 3.679 eran homosexuales y bisexuales y 1.753 casos de infección heterosexual desde 1989.

Durante los primeros nueve meses de 1995 se han notificado en España 5098 casos nuevos de SIDA, con lo que el número total de casos acumulados desde 1981 alcanza los 34.618. Los casos pediátricos (menores de 13 años) ascienden a 688 (2%). En 17.057 casos (49.4%) ha sido notificado su fallecimiento. El aumento en la notificación de casos nuevos que se han observado desde 1994 es debido en parte a la incidencia todavía creciente de esta enfermedad en España, y también a la reciente ampliación de los criterios de definición del caso.

El análisis de los 6395 casos con fecha de diagnóstico en 1994 refleja que la mayor parte son hombres (80.3%) y tienen edades comprendidas entre 25 y 39 años (76.0%). La categoría de transmisión más frecuente continúa siendo la de usuarios de drogas por vía parenteral (65.6%). El segundo lugar es ocupado por los casos atribuidos a transmisión heterosexual (12.8%), y le siguen los hombres con prácticas homosexuales (11.1%). El 0.9 % fueron casos de transmisión madre-hijo.

La notificación de los casos diagnosticados en los últimos años no es totalmente completa debido al retraso que se produce desde que se diagnostican los casos hasta que su notificación es recibida por el Registro Nacional. Esto ha de tenerse en cuenta en la interpretación de las tablas que se adjuntan.

Al corregir el retraso en la notificación se observa que la incidencia anual sigue siendo creciente. La incidencia corregida supera desde 1991 los 5000 casos nuevos de SIDA al año, y en 1994 supera los 7000. De estos últimos, el 19.5% corresponden a las enfermedades incluidas en la nueva definición de caso. La incidencia anual de SIDA sigue aumentando en usuarios de drogas parenterales y en la transmisión heterosexual. En hombres homo y bisexuales se observa una estabilización desde 1992.

Globalmente en España se produce desde 1991 más de un caso al año por cada 10.000 habitantes. Trece Comunidades Autónomas presentaron tasas superiores a un caso por 10.000 habitantes en 1994, y cuatro de ellas, Madrid, País Vasco, Cataluña y Baleares superaron los 2 casos por 10.000.

SIDA EN ESPAÑA. CASOS DIAGNOSTICADOS DESDE ENERO DE 1994

Número y porcentaje de casos que cumplen los criterios de la definición Europea de 1993.

Registro Nacional de SIDA. Actualización: 30 de Septiembre de 1995.

CC. AA de residencia	Definición de 1988		Definición de 1993		Total	
	N	%	N	%	N	%
Andalucía	1104	80.2	272	19.8	1376	100.0
Aragón	115	71.9	45	28.1	160	100.0
Asturias	145	85.3	25	14.7	170	100.0
Baleares	195	85.2	34	14.8	229	100.0
Canarias	141	82.9	29	17.1	170	100.0

Cantabria	63	78.7	17	21.3	80	100.0
Castilla y León	208	80.6	50	19.4	258	100.0
Castilla La Mancha	106	75.2	35	24.8	141	100.0
Cataluña	1512	79.7	386	20.3	1898	100.0
Com. Valenciana	558	78.4	154	21.6	712	100.0
Extremadura	75	78.9	20	21.1	95	100.0
Galicia	367	81.0	86	19.0	453	100.0
Madrid	951	79.1	515	20.9	2466	100.0
Murcia	118	86.1	19	13.9	137	100.0
Navarra	114	91.2	11	8.8	125	100.0
País Vasco	605	86.6	94	13.4	699	100.0
La Rioja	55	79.7	14	20.3	69	100.0
Ceuta	7	87.5	1	12.5	8	100.0
Melilla	12	100.0			12	100.0
Extranjero	17	89.5	2	10.5	19	100.0
Desconocido	18	85.7	3	14.3	21	100.0

•Dentro de CASOS DE SIDA confirmados y acumulados hasta el 30-09-1995 notificados por el Hospital de la Princesa, tenemos:

•CASOS DE SIDA NOTIFICADOS Y CONFIRMADOS: 536

•Notificados antes por otro centro: 24

•Con residencia en otra Comunidad: 26

Por Sexo: - Hombres: 454 , - Mujeres: 82

•Por grupos de Edad (años) al diagnóstico de SIDA :

-No consta:	4
-15-19 :	1
-20-29 :	163
-30-39 :	246
-40-49 :	74
-50-59 :	27
->59 :	21

•Por grupos de transmisión:

-No consta:	44
-Hombres homo/bisexuales	169
-Usuarios de drogas vfa parenteral	254
-H + UDVP	13
-Receptores de transfusión	3
-Transmisión Heterosexual	40
-Desconocido/ otro	13

•Por tipo de Patología al diagnóstico de SIDA:

-Sólo sarcoma de Kaposi	54
-Sólo neumonía por P. Carinii	121
-Sólo tuberculosis	116
-Otras infecciones oportunistas	187
-S. Kaposi + infección oportunista	10
-Sólo linfoma	19
-Sólo encefalopatía por VIH	8
-Sólo síndrome caquético por VIH	21

•CASOS DE SIDA CONFIRMADOS Y ACUMULADOS HASTA EL 30-09-1995.
NOTIFICADOS POR HOSPITALES DE LA C. M.

-CON RESIDENCIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID-

•Por grupos de transmisión:

-No consta:	354
-Hombres homo/bisexuales (H)	1333
-Usuarios de drogas vfa parenteral (UDVP)	5743

-H + UDVP	103
-Receptores de hemoderivados	107
-Receptores de transfusión	52
-Hijos de madre seropositiva (T. vertical)	178
-T. Heterosexual	622
-Desconocido/otro	215

**•CASOS DE SIDA CONFIRMADOS Y ACUMULADOS HASTA EL 30-09-1995
NOTIFICADOS POR HOSPITALES DE LA C.M
CON RESIDENCIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

•POR CENTRO NOTIFICADOR:

*Gregorio Marañón		1591
*Ramón y Cajal		1006
*La Paz		789
*12 de Octubre		872
*Puerta de Hierro		243
*Jiménez Díaz		429
*Clínico San Carlos		611
*La Princesa		486
*Carlos III	936	
*Universitario de Getafe		257
*Niño Jesús		14
*Móstoles	348	
*Severo Ochoa		285
*Sandoval	3	
*La Fuenfría		1
*Instituciones Penitenciarias		430
*Príncipe de Asturias	286	
*Guadarrama		10
*Protección de Menores		1
*Gómez Ulla		18
*H. del Aire		1
*Atención Primaria		3
*Privados	2	
*Otras Comunidades	82	
*Otras fuentes		1
*No consta	2	

La incidencia de SIDA ha experimentado un crecimiento lineal. Mientras que todos los grupos experimentaron un crecimiento, se pueden apreciar variaciones en los diferentes grupos.

La tendencia global reflejada por el grupo de ADVP es el más grande. El grupo de heterosexuales se despliega lentamente comparado con los otros grupos y aumenta su frecuencia desde 1989. La incidencia de SIDA entre los receptores de sangre y hemoderivados ha descendido lentamente desde 1988.

Con el análisis retrospectivo de categorías las mujeres exhiben tendencias similares al patrón masculino. Desde 1989, hay un alto incremento de variación observada entre aquellos cuya edad es similar a los 30 años, que los inferiores a 30 años.

Alguna interpretación de los resultados de este estudio deben considerar los efectos posibles de una infravaloración por no declararse los casos, o al contrario de sobreexcederse.

Las mejoras introducidas por los sistemas regionales de registro, tales como el establecimiento de los sistemas de búsqueda de los casos activos, declaración obligatoria y certificados de defunción hacen mucho más completo el nivel de cobertura.

Se asume una infradeclaración entre 10 y 30% , similar al que se describe para otros países, por lo que aparece poco común que esto suponga una interpretación errónea en las tendencias.

Las tendencias pueden haber sido moderadamente afectadas por los cambios en la definición del caso de SIDA.

También pueden haber disminuído los casos de diagnóstico de SIDA el uso de terapia antirretroviral y la profilaxis contra las infecciones oportunistas (medidas introducidas en España progresivamente desde 1987) y esto puede contribuir a un enlentecimiento de las tendencias en la incidencia.

Así, aunque la incidencia se ha elevado constantemente en los años recientes en España, una meseta se ha alcanzado en algunos grupos, mientras en otros, la incidencia se ha convertido como un ascenso inminente. Hallazgos similares se han descrito para los Estados Unidos. Los ADVP son el grupo más numeroso de los casos de SIDA y su evolución determina mayoritariamente las tendencias epidémicas generales.

Algunas medidas de control han tenido un efecto positivo y esto se refleja en la incidencia.

La introducción en 1985, por ejemplo de un tratamiento obligatorio de los productos sanguíneos de factores y la regulación gubernamental de la donación sanguínea, introducido entre 1985 y 1987 ha afectado favorablemente la incidencia.

En cambio, algunos programas, tales como los dirigidos hacia los ADVP y para la prevención de la transmisión heterosexual, no han conseguido sus objetivos iniciales.

Los casos debidos a heterosexualidad tienen un cociente aproximado de 1:1 varón-mujer, a pesar de la alta proporción de varones ADVP y la grandísima afinidad de transmisión heterosexual VIH de varón-a -hembra más que de hembra-a -varón.

Debería añadirse que la detección de diferencias específicas en las tendencias en cuanto a la edad ha resultado una elevación en la edad significativa de los casos de SIDA.

Se puede atribuir a que se está produciendo una caída en el número de jóvenes que se convierten en ADVP y la edad concomitante de las parejas sexuales. Más o menos, los más jóvenes que comienzan el uso de drogas en nuestros días utilizan menos frecuentemente la administración intravenosa, y toman más comúnmente precauciones para evitar la infección a diferencia de los ADVP de más edad que son refractarios a cambiar sus hábitos.

Así, el comportamiento diferencial en cuanto a la especificidad en la edad reflejado en las tendencias de incidencia actual debería ser interpretado como un signo positivo ⁴⁵¹.

En conclusión, el SIDA epidémico en España, puede ser considerado como la suma total de las respectivas subepidemias activas entre los diferentes grupos de población. Las tendencias de incidencia están elevándose frecuentemente y el control requiere acción específicamente asignada a cada grupo.

Desde 1981, cuando se diagnosticó el primer caso de SIDA en España, se ha ido incrementando la incidencia con un total acumulado de 22655 casos referidos el 31 de Diciembre de 1993 ⁴⁵¹. Aunque el desarrollo de la epidemia de SIDA ocurrió más tarde en España que en otros países del Oeste, el incremento en la incidencia ha sido comparativamente mayor en los años recientes, dando a España la tasa más alta de incidencia anual en el continente ⁴⁵².

Uno de cada 5 casos referidos por Europa, es atribuido a España, que tiene el segundo puesto en el número global de casos, y es el primero en el de pacientes con SIDA afectos de uso de drogas vía parenteral (ADVP) y casos de transmisión vertical de madre-hijo.

España fue el primer país europeo que reconoce la prevalencia de casos de SIDA entre los ADVP, un fenómeno que ha caracterizado el patrón epidemiológico de SIDA en Europa como una totalidad desde 1991.

Comparado con otros grupos de transmisión, hay una lenta emergencia de los casos de transmisión heterosexual, en cambio la variación ha sufrido una modificación ascendente a partir de 1993.

España se caracteriza por destacar en el alto número de casos declarados de TBC. La importancia epidemiológica de la asociación VIH y la TBC es un hecho bien conocido, de forma que la incidencia de esta enfermedad se ha incrementado en diferentes países desde que se comunicaron los primeros casos de SIDA y, en zonas endémicas constituye uno de los cuadros infecciosos más importantes asociados a la infección VIH. En series de EE.UU la tuberculosis se desarrolla en el 2-10% de los casos con SIDA. En el Hospital Gregorio Marañón (Madrid), **Costa, Damiano y Rubio**; nos refieren que la prevalencia de tuberculosis en enfermos con VIH es del 8.8% y del 40% en pacientes con SIDA.

Nosotros en nuestro trabajo hemos obtenido que en el diagnóstico de patología TBC sistémica tenemos 7 casos (2.8%), 246 casos que no (97.2%)- Con la prueba de Mantoux, es positiva en 45 casos (17.8%) y negativo en 208 casos (82.2%).

La presencia de TBC sistémica en diagnóstico de lesión oral es de 5 casos (3.52%) y el Mantoux es positivo en 27 casos (19.01%).

No existe evidencia de que la infección VIH predisponga a la infección por el *Micobacterium tuberculosis*.

Sin embargo, las personas infectadas previamente por este bacilo (Mantoux +) es más probable que desarrollen tuberculosis si existe coinfección por VIH, debido al deterioro de la inmunidad celular.

No hemos recogido la clínica de la tuberculosis, que varía con el grado de la inmunosupresión. El test cutáneo de la tuberculina con 5 U de PPD debe ser realizado a todos los enfermos con infección VIH. Es positivo en el 25% de los enfermos con SIDA y en el 87% de los pacientes con infección VIH sin SIDA.

diagnóstico de lesiones orales y determinación de posibles factores de progresión (edad, sexo, peso e incluso las mismas lesiones orales); es una labor compleja. La mayoría de los estudios que han realizado experiencias similares han actuado en los inicios de la infección VIH (en los que no estaba instaurada una terapia antirretroviral eficaz) o en grupos homogéneos de riesgo.

Este estudio puede ser un inicio del estudio de la enfermedad VIH en nuestro país, que presenta unas características definidas respecto al resto de Europa, un estudio intenso ahondando en grupos de riesgo que pueden pasar más desapercibidos y los diferentes patrones de evolución que tienen lugar en el curso de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana. El diagnóstico de lesiones orales tiene gran importancia en esta patología puesto que en ocasiones se utiliza como marcador de evolución.

VI. CONCLUSIONES

I. El descenso del porcentaje de linfocitos CD4+, se *asocia significativamente* a la presencia de lesiones orales. Las lesiones orales del grupo A (Candidiasis, Herpes y Aftas), también se asocian a este descenso.

II. Los parámetros bioquímicos, inmunológicos y hematológicos *no se relacionan significativamente* a las Lesiones del grupo C (Sarcoma de Kaposi, Leucoplasia Velloso, y Cáncer Oral), y grupo D (Neuropatía Mentoniana, Adenopatía y Agrandamiento de Parótida).

III. Los grupos de lesión C y D tienen *relación estadística* con el descenso en las cifras de Glóbulos rojos, Leucocitos, Hematocrito y β 2 microglobulina; y con el ascenso en las cifras de Bilirrubina total y el Volumen Corpuscular medio(VCM).

IV. Las lesiones orales del grupo A, se *asocian significativamente* a los patrones inmunitarios de evolución VIH. La diferencia estriba fundamentalmente en los Progresadores Rápidos y los Progresadores Lentos.

V. La Buena Higiene frente a la Mala Higiene, *disminuye significativamente* la prevalencia de patología gingivo-periodontal (Lesiones del grupo B), como era de esperar. En el resto de lesiones no ocurre esta asociación.

VI. El enfermo Sintomático, con SIDA definido y con Tratamiento antirretroviral instaurado muestra una *asociación significativa* de las lesiones orales con un empeoramiento del estado evolutivo.

VII. Las lesiones orales tienen una *mayor prevalencia* en Progresadores Rápidos (P.R.) y en los Estables Persistentes (E.P.). Su diagnóstico puede indicar el estado evolutivo general del paciente.

VIII. *La mayor prevalencia* de lesiones orales en Progresadores Rápidos (P.R.) y en los Estables Persistentes (E.P.), nos hace considerar la importancia de la detección de estas patologías para indicar el estado evolutivo de un paciente.

IX. En el caso de ausencia de recuento linfocitario de CD4+, la aparición de lesión oral tiene valor diagnóstico para iniciar tratamiento antirretroviral.

X. En contra de lo esperado, la prevalencia de Tuberculosis sistémica en nuestra población de estudio es menor que los datos epidemiológicos declarados.

XI. Tamaños muestrales amplios son los únicos en detectar la existencia de Progresadores Rápidos y Progresadores Lentos, que normalmente en muestras pequeñas pasan desapercibidas.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1- Barr CE, López MR, Rúa-Dobles A., et al. "HIV-associated oral lesions: immunologic, virologic and salivary parameters". *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 295-8.
- 2- Barone R, Ficarra G, Gaglioti D, Orsi A, Mazzotta F. "Prevalence of oral lesions among HIV- infected intravenous drug abusers and other risk groups". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 169-73.
- 3- Temin HM, Mizutani S. "RNA- dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus". *Nature* 1970; 226: 1211-3.
- 4- Baltimore D. "Viral RNA dependent DNA polymerase". *Nature* 1970; 226: 1211-3.
- 5- Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, et al. "Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultures lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma". *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415.
- 6- Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)". *Science* 1983; 225: 63-6.
- 7- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. "Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS". *Science* 1984; 225: 497-500.
- 8- Clavel F, Guetard D, Brun-Bezinet F, et al. "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS". *Science* 1986; 233: 343-6.
- 9- Garry RF, Fermin Cd, Hart DJ, et al. "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS". *Science* 1990; 250: 1127-9.
- 10- Clark SJ, Saag MS, Decker WD. "High titers of cytopathic virus in plasma of patients with primary human immunodeficiency virus type I infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 954-60.
- 11- Greene WC. "The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
- 12- Lusso P, De María A, Mainati M, et al. "Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8+ T lymphocytes by human herpesvirus 6". *Nature* 1991; 349: 53.
- 13- Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. "Macrophage and T cell-line tropisms of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp120 gene". *Nature* 1991; 349: 167-9.
- 14- Robinson, Zinkus. "Retrovirus humanos. Etiopatogenia". En: Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, Miró Meda JM, eds. *Guía Práctica del SIDA*. Masson-Salvat Medicina, 2ª Edición. Barcelona 1992; 5.
- 15- Goudsmith J. I Congreso Nacional sobre el SIDA. Abstract en SEISIDA 1991; 2 (3): 99. Madrid, 1991.
- 16- Pedersen C, Lindhardt B, Jensen B, et al. "Clinical course of primary HIV infection: Consequences for subsequent course of infection". *Br Med J*, 1989; 299: 154-6.
- 17- Ranki A, Valle S, Krohn M, et al. "Long latency precedes over seroconversion in sexually transmitted HIV infection". *Lancet* 1987; II: 589-93.
- 18- Allain JP, Laurian T, Paul D, Senn D. "Serological markers in early stages of HIV infection in hemophiliacs". *Lancet* 1986; 1233-6.
- 19- Goudsmith J, De Wolf F, Paul D, et al. "Expression of HIV antigen in serum and CSF during acute and chronic infection". *Lancet* 1986, II: 177-80.

- 20- Fernández-Cruz F, Desco M, García M, Lango N, González B, Zabay J. "Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV infected drug users". *AIDS* 1990; 4: 987-94.
- 21- Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. "HIV-2 infection associated with AIDS in West Africa". *N Engl J Med* 1987; 316: 1180-5
- 22- Cooper DA, MacLean P, Finlayson R, et al. "Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion". *Lancet* 1985; 1:537-40.
- 23- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. "Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type I infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 961-4.
- 24- Bonetti A, Weber R, Vogt MW, Wunderli W, Siegenthaler W, Luthy R. "Co-infection with human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) and cytomegalovirus in two intravenous drug users". *Ann Intern Med* 1989; 111: 293-6.
- 25- Koralnik IJ, Beaumanoir A, Hausler R, et al. "A controlled study of early neurologic abnormalities in men with asymptomatic human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1990; 323: 864-70.
- 26- Moss AR, Bachetti P. "Natural history of HIV infection". *AIDS* 1989; 3: 55-61.
- 27- Venet A, Lu W, Beldjord K, Andrieu JM. "Correlation between CD4 cell counts and cellular and plasma viral load in HIV-1 seropositive individuals". *AIDS* 1991; 5: 283-8.
- 28- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. "Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter". *N Engl J Med* 1990; 322 (14): 941-9.
- 29- Buira E, Gatell JM, Miró J, et al. "Long term survival of AIDS patients treated with AZT". *J AIDS* (en prensa)
- 30- Swanson CE, Cooper DA. "Factors influencing outcome of treatment with zidovudine of patients with AIDS in Australia". *AIDS* 1990; 4: 749-57.
- 31- Richman DD. "Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine resistant isolates of human immunodeficiency virus". *Am J Med* 1990; 88. (suppl. 5B): 8S-10S.
- 32- Jacobson MA, Bachetti P, Kolokathis A, et al. "Surrogate markers for survival in patients with AIDS and AIDS related complex treated with zidovudine". *Br Med J* 1991; 302: 73-8.
- 33- Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, et al. "Course of HIV infection in a cohort of homosexual and bisexual men: An 11 year follow-up study". *Br Med J* 1990; 301: 1183-8.
- 34- Buchbinder S, Hessel N, O'Malley P, et al. "HIV disease progression and the impact of prophylactic therapies in the San Francisco City clinic cohort: A 13 year follow-up". VII International Conference on AIDS. Firenze 1991, Abstract WC 42.
- 35- Moss AR, Bachetti P, Osmond D, et al. "Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS Related Condition: three year follow-up of the San Francisco General Hospital Cohort". *Br Med J* 1988; 296: 745-50.
- 36- Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. "The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with HIV type 1". *N Engl J Med* 1990; 322: 166-72.
- 37- Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. "The natural history of HIV infection". *J Infect Dis* 1988; 158: 1360-7.
- 38- Para M, Fass R, Pearl D, Williams T, Whitacre C. "Absolute lymphocyte count as a screen for CD4 counts". X AIDS Clinical Trial Group Meeting. Washington. 1990; Abstract n 13.
- 39- Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. "Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV infected persons". *J AIDS* 1991; 4: 770-6.

- 40- Miró JM, Buirra E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L et al. "Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana". *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 566-70.
- 41- Roy MJ, Damato JJ, Burke DS. "Absence of the seroreversion of HIV-1 antibody in seroreactive individuals". *JAMA* 1993; 269: 2876-9.
- 42- Heimer R, Myers SS, Cadman EC, et al. "Detection by polymerase chain reaction of human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA sequences in needles of injecting drug users". *J Infect Dis* 1992; 165: 781-2.
- 43- Rutheford GW, Lifson AR, Hessol NA, et al. "Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow-up study". *BMJ* 1990; 301: 1183-8.
- 44- Kaplan EH, Heimer R. "A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1116-8.
- 45- San Francisco Department of Public Health, Surveillance Branch, AIDS Office. "HIV incidence and prevalence in San Francisco in 1992: summary report from an HIV consensus meeting". February 1992.
- 46- Chaisson RE, Moss AR, Onishi R, et al. "Human immunodeficiency virus infection in heterosexual intravenous drug users in San Francisco". *Am J Public Health* 1987; 77: 169-72.
- 47- Ciaffi L, Nicolosi A, Correa Leite ML, et al. "Incidence of HIV infection in intravenous drug users from Milan and Northern Italy, 1987-91. VIH International Conference on ADIS". Amsterdam, 1992; Th. C. 1552.
- 48- Choopanya K, Vanichseni S, Des Jarlais DC, et al. "Risk factors and HIV seropositivity among injecting drug users in Bangkok". *AIDS* 1991;5: 1509-13.
- 49- Sarkar SK, Sarkar K, Ponda S, et al. "Rapid spread of HIV among injecting drug users of North-eastern India: a new risk group of transmission in India". VIII International Conference on AIDS. Amsterdam, 1992; Th.C. 1554.
- 50- Des Jarlais DC, Friedman SR, Novick DM, et al. "HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987". *JAMA* 1989; 261: 1008-12.
- 51- Bigelow G. "Presentation to joint NIDA/NIAID session 13th AIDS Clinical Trials Group Meeting. Washington, DC: National Institute of Allergy and Infectious Disease, 1991".
- 52- Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, et al. "Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users". *N Engl J Med* 1989; 321: 874-9.
- 53- D'Aquila RT, Peterson LR, Williams AB, et al. "Race/ethnicity as a risk factor for HIV-1 infection among Connecticut intravenous drug users". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 503-13.
- 54- Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, et al. "Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco". *JAMA* 1989; 261: 561-5.
- 55- Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, et al. "Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections". *JAMA* 1988; 259: 55-8.
- 56- Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, et al. "Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners". *Lancet* 1992; 340: 1317-9.
- 57- Hollander H, Levy JA. "Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid". *Ann Intern Med* 1987; 106: 692-5.
- 58- Wofsy CB, Cohen JB, Hauer LB, et al. "Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus". *Lancet* 1986; 1: 527-9.

- 59- Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kohler C, et al. "Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms". *Lancet* 1988; 1: 259-62.
- 60- Taelman H, Bonneux L, Cornet P, et al. "Transmission of HIV to partners of seropositive heterosexuals from Africa". III International Conference on AIDS. Washington, DC, 1987; 23.
- 61- Wittek AE, Phelan MA, Wells MA, et al. "Detection of human immunodeficiency virus (SIV) across the genital mucosae of male and female rhesus macaques". IV International Conference on AIDS. Stockholm, 1988; 2: 121, 2581.
- 62- Schnittman SM, Greenhouse JJ, Psallidopoulos MC, et al. "Increasing viral burden in CD4+ T cells from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical disease". *Ann Intern Med* 1990; 113: 438-43.
- 63- Osmond D, Bachetti P, Chaisson RE, et al. "Time of exposure and risk of HIV infection in homosexual partners of men with AIDS". *Am J Public Health* 1988; 78: 944-8.
- 64- Goedert J, Eyster ME, Biggar RJ. "Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV): association with severe T-helper lymphocytes in men with hemophilia". *AIDS Res Hum Retroviruses* 1987; 3: 355-61.
- 65- Hira S, Wadhawan D, Nkowane B, et al. "Heterosexual transmission of HIV in Zambia". IV International Conference on AIDS. Stockholm, 1988; 1: 261, 4006.
- 66- Fischl M, Fayne T, Flanagan S, et al. "Seroprevalence and risks of HIV infections in spouses of persons infected with HIV". IV International Conference on AIDS. Stockholm, 1988; 1: 274, 4060.
- 67- Goedert J, Biggar R, Winn D, et al. "Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual men". *Lancet* 1984; 2: 711-5.
- 68- Nicholson J, McDougal J, Jaffe H, et al. "Exposure to human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and immunologic abnormalities in asymptomatic homosexual men". *Ann Intern Med* 1985; 103: 37-42.
- 69- Lehner T, Tao L, Panagiotidi C, Klavinskis LS, Brookes R, Hussain L, Meyers N, Adams SE, Gearing AJ, Bergmeier LA. "Mucosal model of genital immunization in male rhesus macaques with a recombinant simian immunodeficiency virus p27 antigen". *J Virol* 1994; Mar 68 (3): 1624-32.
- 70- Marmor M, Weiss LR, Lyden M, et al. "Possible female-to female transmission of human immunodeficiency virus". *Ann Intern Med* 1986; 105: 969.
- 71- Monzon OT, Capellan JM. "Female-to-female transmission of HIV". *Lancet* 1987; 1: 40-1.
- 72- Melbye M, Ingerslev J, Biggar RJ, et al. "Anal intercourse as a possible factor in heterosexual transmission of HTLV-III to spouses of hemophiliacs". *N Engl J Med* 1985; 312: 857.
- 73- Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. "The effect of number of exposures on the risk of heterosexual HIV transmission". *J Infect Dis* 1990; 161: 883-7.
- 74- Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. "Acquired immunodeficiency syndrome in an heterosexual population in Zaire". *Lancet* 1984; 2: 65-9.
- 75- Kingsley LA, Armstrong J, Rahman A, et al. "No association between herpes simplex virus type-2 seropositivity or anogenital lesions and HIV seroconversion among homosexual men". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 773-9.
- 76- Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al. "Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1". *J Infect Dis* 1991; 163: 233-9.

- 77- Moore PS, Allen S, Sowell AL, et al. "Role of nutritional status and weight loss in HIV seroconversion among Rwandan women". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 611-6.
- 78- Halsey N, Boulos R, Holt E, et al. "Smoking as a risk factor for heterosexual transmission of HIV-1 in Haitian women". V International Conference on AIDS. Montreal, 1989; T.A.O. 18.
- 79- Haverkos HW. "Immunosuppression, nitrite inhalants, and Kaposi's sarcoma". *Clin Immunol News* 1987; 4: 284-91.
- 80- "Interventions for female prostitutes". In: Miller HG, Turner CF, Moses LE, eds. *AIDS: The second decade*. Washington, DC: National Academy Press 1990; 253-87.
- 81- Fischl MA, Dickinson GM, Flanagan S, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) among female prostitutes in South Florida. III International Conference on AIDS. Washington, DC; 1987; W. 2.2.
- 82- Seidlin M, Krasinski K, Bebenroth D, et al. "Prevalence of HIV infection in New York". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 150-4.
- 83- Chaisson MA, Stoneborner RL, Lifson AR, et al. "Risk factors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in a sexually transmitted disease clinic in New York city". *Am J Epidemiol* 1990; 131: 208-20.
- 84- Marx R, Aral SO, Roffs RT, et al. "Crack, sex and STD". *Sex Transm Dis* 1991; 18: 92-101.
- 85- Taylor R. "Hesitation blues: AIDS researches struggle to prepare candidate HIV-1 vaccines for large scale efficacy trials". *J Natl Inst Health Res* 1992; 4: 89-93.
- 86- Mann J, Tarantola DJ, Nether JW, eds. *AIDS in the world*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1992.
- 87- Winkelstein W, Wiley J, Osmond D, et al. "The San Francisco Young Men's health study". IX International Conference on AIDS. Berlín 1993; WS- C07-3.
- 88- Kingsley LA, Zhov SY, Bacellan H, et al. Temporal trends in human immunodeficiency virus type 1 seroconversion 1984-1989: a report from the Multicenter AIDS cohort study (MACS). *Am J Epidemiol* 1991; 134: 331-9.
- 89- Surveillance for occupationally acquired HIV infection. United States, 1981-1992. *MMWR* 1992; 41: 823-5.
- 90- Henderson DK. "Human immunodeficiency virus in the health care setting". In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennet JE, eds. *Principals and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York. Churchill Livingstone, 1993.
- 91- Lee CA, Philips AN, Elford J, Miller EJ, Bofil M, Griffiths PD et al. "The natural history of human immunodeficiency virus infection in a haemophilic cohort". *Br J Haematol* 1989; 73: 228-34.
- 92- Goedert JJ, Craig M, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA et al. "A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with haemophilia". *N Engl J Med* 1989; 321: 1141-8.
- 93- Montoro JB, Oliveras J, Tusell JM. "Influencia del tipo de concentrado de factor VIII sobre la cifra de linfocitos CD4 en hemofílicos VIH+ resultado de un metanálisis". *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 690-4.
- 94- Giesecke J, Scalia-Tomba G, Berglund O, Berntorp E, Schulman S, Stigendal L. "Incidence of symptoms and AIDS in 146 Swedish haemophiliacs and blood transfusion recipients infected with human immunodeficiency virus". *BMJ* 1988; 297: 99-102.
- 95- Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, Lieb LE, Allen JR, Goldfinger D et al. "The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus". *N Engl J Med* 1989; 321: 947-52.

- 96- Hernández-Sánchez JM, Piqueras J, Vila M, Tusell J, Triguñer J. "Anti HTLV-III en pacientes hemofílicos de Barcelona". *Sangre (Barc)* 1985; 30: 857-63.
- 97- Chiarotti F, Palombi M, Schinaia N, Ghirardini A, Bellocco R. "Median time from seroconversion to AIDS in italian HIV-positive haemophiliacs: different parametric estimates". *Statist Med* 1994; 13: 163-75.
- 98- Altisent Roca C, Ayesterán Altuna A, Tusell Puigbert JM, et al. "Progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte de hemofílicos durante un período de 11 años". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 411-4.
- 99- Centers for Disease Control. "Apparent transmission of human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus from a child to a mother providing health care". *MMWR* 1986; 35: 76-9.86118204.
- 100- Marcus R. "Surveillance of health care workers exposed to blood from patients infected with the human immunodeficiency virus". *N Engl J Med* 1988; 319: 1118-23.89014630.
- 101- Gerbending JL, Bryant-Leblanc CE, Nelson K, et al. "Risk of transmitting the human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and cytomegalovirus to healthcare workers exposed to patients with AIDS and AIDS-related conditions". *J Infect Dis* 1987; 156: 1-8.87252375.
- 102- Henderson DK, Fahey BJ, Willy M., et al. "Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) associated with clinical exposures : a prospective evaluation". *Ann Intern Med* 1990; 113: 940-6.
- 103- Gerbending JL, Nelson K, Greenspan D, et al. "Risk to dentist from occupational exposure to human immunodeficiency virus (HIV): follow-up". 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington: American Society for Microbiology, 1987.
- 104- Jalinec, Wormser GP. "Update on a prospective study of health care workers exposed to blood and body fluids of acquired immunodeficiency syndrome patients". *Am J Infect Control* 1987; 15: 86.
- 105- Mc Gray E. Cooperative Needlestick Group. "Occupational risk of the acquired immunodeficiency syndrome among health care workers". *N Engl J Med* 1986; 314: 1127-32.8614972.
- 106- Mast ST, Gerbending JL. "Factors predicting infectivity following needlestick exposure to HIV: an *in vitro* model" *Clin Res* 1991; 39: 381A.
- 107- Flynn NM, Pollet SM, Van Horne JR, et al. "Absence of HIV antibody among dental professionals exposed to infected patients". *West J Med* 1987; 146: 439-42.
- 108- Berkman SA, Groupman JE. "Transfusion associated AIDS". *Transfusion Med Rev* 1988; 2: 18-28.
- 109- Tedder RS, Uttley A, Cheingsong-Popou R. "Safety of immunoglobulin preparation containing anti HTLV-III". *Lancet* 1985; 1: 815.85162535.
- 110- Sogg U, Schneider W, Kaufmann R, et al. "Safety of immunoglobulin preparations with respect to transmission of human immunodeficiency virus". *Transfusion* 1987; 27: 115.87121457.
- 111- Gomperts ED, Teorino P, Evatt BL, et al. "LAV/HTLV -III presence in peripheral blood lymphocytes of seropositive young hemophiliacs". *Blood* 1985; 65: 1549-52.85200316.
- 112- Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, et al. "A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia". *N Engl J Med* 1989; 321: 1141-8.90015005.
- 113- Schüpbach J, Tomasik Z, Jendis J, Böni J, Seger R, Kind Ch et al. "Ig G, Ig A and IgM response to HIV in infants born to HIV-1 infected mothers". *J AIDS* 1994; 7: 421-7.

- 114- Blanche S, Tardieu M, Duliege AM, Rouzioux Ch, Le Deist F, Fukinaga K et al. "Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms". *Am J Dis Child* 1990; 144: 1210-15.
- 115- Scott GB, Huto C, Makuch RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell ChD et al. "Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection". *N Engl J Med* 1989; 321:1791-6.
- 116- McCune JM. "HIV-1: the infective process in vivo". *Cell* 1991; 64: 351-63.
- 117- Blanche S, Mayoux MJ, Rouzioux Ch, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F et al. "Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery". *N Engl J Med* 1994; 330: 308-12.
- 118- St Louis ME, Kammenga M, Brown Ch, Nelson AM, Manzila T, Batter V et al. "Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors". *JAMA* 1993; 269: 2853-9.
- 119- Alimenti A, Luzuriaga K, Stechenberg B, Sullivan JL. "Quantitation of human immunodeficiency virus in vertically infected infants and children". *J Pediatr* 1991; 119: 225-9.
- 120- Philips AN, Lee CA, Elford J, et al. "More rapid progression to AIDS in older HIV-infected people: the role of CD4+ T cell counts". *J Acquir Immun Def Syndr* 1991; 4: 970-5.
- 121- Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. "CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review". *J Infect Dis* 1992; 165: 352-63.
- 122- García Rodríguez MC, Bates I, de José I, Hawkins F, Martínez Zapico R, Ferreira A et al. "Prognostic value of immunological data, *in vitro* antibody production and virus culture in vertically infected children by HIV-1". *Arch Dis Child* 1995; 72: 498-501.
- 123- Nair P, Alger L, Hines S, Seiden S, Hebel R, et al. "Maternal and neonatal characteristics associated with HIV infection in infants of seropositive mothers". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 298-302.
- 124- Coll O, Martínez de Tejada B, Sánchez E. "Papel de la zidovudina y de la cesárea en la prevención de la transmisión vertical del VIH". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 183-4.
- 125- Hutto C, Parks WP, Lai SH, Mastrucci MT, Mitchell C, Muñoz J et al. "A hospital-based prospective study of perinatal infection with immunodeficiency virus type 1". *J Pediatr* 1991; 118: 347-53.
- 126- Lindgren S, Anzen B, Bohlin AB, Lidman K. "HIV and children-bearing-age: clinical outcome and aspects of mother to infants transmission". *AIDS* 1991; 5: 1.111-6.
- 127- European Collaborative Study. "Risk factors for mother-to-child transmission of HIV". *Lancet* 1992; 339: 1.007-12.
- 128- Gabiano C, Tovo PA, De Martino M, Galli L, Giaquinto C, Loy A et al. "Mother to child transmission of HIV: risk of infection and correlates of transmission". *Paediatrics* 1992; 90: 362-74.
- 129- Italian Multicenter Study. "Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection". *Lancet* 1988; 2: 1.043-5.
- 130- Mok JQ, Gianquinto C, DeRossi A, Grosch-Warner I, Ades Ae, Peckman CS. "Infants born from mothers seropositive for human immunodeficiency virus. Preliminary findings from a multicentre European study". *Lancet*. 1987; 1: 1.164-8.
- 131- Villari P, Spino C, Chalmers TC, Lau J, Sacks S. "Cesarean section to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus". *Online J Curr Clin Trials* 1993; 2: 74.
- 132- Peckham C, Newell ML. "Measures to decrease the risk of mother to child transmission of HIV infection". Reading:Collwood House Medical Publications 1993; 64.

- 133-Gurbindo Gutiérrez MD. "SIDA pediátrico". En: Cosín Ochaita J, González Lahoz J, Soriano V, Sanz y Sanz J, et al, eds. Noticias de Salud. Monográficos, nº 2: SIDA. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid, 1994; 81-5.
- 134-Ramos JT, Ruiz Contreras J. "Infección por el VIH en la infancia". En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, eds. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Madrid, 1992; 240-2.
- 135-Tor J, Muga R. "Mecanismos de transmisión del VIH y su prevención". En: Gatell Artiga JM, Clotet Sala B, Podzamezer Palter D, Miró Meda JM, eds. SIDA, clínica, diagnóstico y tratamiento. 2ª edición. Masson - SALVAT Medicina. Barcelona 1992; 16-22.
- 136-Centers for disease Control. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS). United States. MMWR 1982; 31: 507-14.
- 137- Saffe HW, Bregman DJ, Selik RM. "Acquired Immune deficiency syndrome in the United States: first 1.000 cases". J Infect Dis 1983; 148: 339-45.
- 138-Centers for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). United States. MMWR 1984; 32: 688-91.
- 139- Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. "Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States". JAMA 1992; 267: 1768-805.
- 140- Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41: RR-7.
- 141- Malone JL, Simms FE, Gray GC, et al. "Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type-1 infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important". J Acquir Immune Defic Syndr 1990; 3: 144-51.
- 142- Hoover DR, Graham NM, Chen B, et al. "Effect of CD4+ cell count measurement variability on staging HIV-1 infection". J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 794-802.
- 143- Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. "The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection". N Engl J Med 1986; 314: 131-2.
- 144- Zolla Pazner S, Des Jarlais DC, Friedman SR, et al. "Nonrandom development of immunologic abnormalities after infection with human immunodeficiency virus: implications for immunologic clasification of the disease". Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 5404-8.
- 145- Royce RA, Luckmann RS, Fusaro RE, et al. "The natural history of HIV-infection: staging classifications of disease". AIDS 1991; 5: 355-64.
- 146- Gorter RW, Uranizan KM, Osmond DH, et al. "Differences in laboratory values in HIV infection by sex, race and risk group". AIDS 1992; 6: 1341-7.
- 147- Flegg PJ, Brettle RP, Robertson JR, et al. " β -2 microglobulin levels in drug users: the influence of risk behavior". AIDS 1991; 5: 1021-4.
- 148- Greenspan D, Greenspan JS, Schiodt M, et al. "AIDS and the mouth". Copenhagen: Munksgaard, 1990.
- 149- Greenspan JS, Mastrucci MT, Leggot PJ, et al. "Hairy leukoplakia in a child". AIDS 1988; 2: 143.
- 150- Pindborg JJ. "Clasification of oral lesions associated with HIV infection". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 292-5.
- 151- Greenspan D, Greenspan JS. "Oral manifestations of HIV infection". Dermatol Clin 1991. Jul 9 (3): 517-22.

- 152- Lucas Tomás M. "Patología de las mucosas". Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En: Miguel de Lucas Tomás, ed. Medicina Oral. Salvat. Barcelona 1988; 74-6.
- 153- Schulten EA, Ten Kate RW, Van der Waal I. "The impact of oral examination on the Centers for Disease Control classification of subjects with human immunodeficiency virus infection". Arch Intern Med 1990; 150: 1259-61.
- 154- Pindborg JJ. Copenhagen, Denmark. "Classification of oral lesions associated with HIV infection". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 292-5.
- 155- Haring JI. "Oral manifestations of HIV infection". Part I. Compend Contin Educ Dental. Vol XI. No 3.
- 156- EC Clearinghouse on Oral problems related to HIV infection and Who Collaborating Centre on Oral manifestations of The Human Immunodeficiency Virus. "An update of the classification and the criteria of oral lesions in HIV infection". J Oral Pathol Med 1991; 20: 97-100.
- 157- Fox PC. "Salivary gland involvement in HIV-1 infection". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 168-70.
- 158- Langford A, Pohle HD, Gelderblow et al. "Oral hyperpigmentation in HIV-patients infected". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 301-7.
- 159- Laskaris G, Hadjivassiliou M, Stratigos J. "Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV-infected patients". J Oral Pathol Med. 1992. Mar 21(3): 120-3.
- 160- Barr CE. "Oral diseases in HIV-1 infection". Disphagia. 1992. 7(3): 126-37.
- 161- Dull JS, Sen P, Raffanti S, et al. "Oral Candidiasis as a marker of acute retroviral illness". South Med J 1991; 84: 733-9.
- 162- Miyasaki SH, Hicks JB, Greenspan D, et al. "The identification and tracking of *Candida albicans* isolates from oral lesions in HIV-seropositive individuals". J Acquir Immune Defic Syndr 1992, 5: 1039-46.
- 163- Febrer Bosch MI, Pujol Marco C, Oliver Martínez A, Aliaga Boniche. "Infecciones oportunistas". En: Bagan Sebastian JV, Vera Sempere F, eds. Patología de la mucosa oral. Sintex Latino S.A. Barcelona 1989; 126-9.
- 164- Podzamczar D, Casanova A, Santamaría P, Benasco C, Gudiol F. "Esophageal Candidiasis in the diagnosis of HIV-infected patients". JAMA 1989; 259: 1328-9.
- 165- Samaranayake LP, Holmstrup P. "Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection". J Oral Pathol Med 1989; 18: 554-64.
- 166- Akova M, Akatin HE, Uzun O, et al. "Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole". Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991, 10: 598-9.
- 167- Chavanet PY, Garry I, Charlier N, Caillot D, Kisterman JP, D'Athis M, Portier H. "Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin for use in HIV infected patients with candidiasis". BMJ 1992. Oct 17. 305 (6859): 921-5.
- 168- Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, et al. "Oral candidiasis in HIV Infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS". AIDS 1991; 5: 1339-43.
- 169- Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, et al. "Oral hairy leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with papillomavirus and a herpes-group virus". Lancet 1984; 2: 831-4.
- 170- Schiodt M, Bakilana PB, Hiza JFR, et al. "Oral Candidiasis and Hairy Leukoplakia correlate with HIV infection in Tanzania". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69: 591-6.

- 171- Fraga Fernández J, Chaves Benito A, Acevedo Barbera A, Sánchez Pérez J, Vicandi Plaza B. "Detection of Epstein-Barr virus DNA in hairy leukoplakia by in situ hybridization". *Med Clin (Barc)* 1991; Dec 7, 97 (20): 761-3.
- 172- Greenspan D, Greenspan JS. "Significance of oral hairy leukoplakia". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992. Feb 73 (2): 151-4.
- 173- Katz MH, Greenspan D, Heinic GS, Chan AK, Hollander H, Chernoff D, Greenspan JS. "Resolution of hairy leukoplakia: an observational trial of zidovudine versus no treatment". *J Infect Dis*. 1991. Dec 164 (6): 1240-1.
- 174- Schiodt M, Pindborg JJ. "AIDS and the oral cavity: epidemiology and clinical oral manifestations of human immune deficiency virus infection: a review". *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 1-14.
- 175- Nadal D, de Roche B, Buisson M, et al. "Oral hairy leukoplakia in vertically and horizontally acquired HIV infection". *Arch Dis Child* 1992; 67: 1296-7.
- 176- Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. "The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts". *AIDS* 1991; 5: 519-25.
- 177- Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, et al. "Relation of hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS". *J Infect Dis*. 1987; 155: 475-81.
- 178- Centers for Disease Control. "1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults". *MMWR* 1992; 41: 1-19.
- 179- Hollander H, Greenspan D, Stringari S, et al. "Hairy leukoplakia and the acquired immunodeficiency syndrome". *Ann Intern Med* 1986; 104: 892.
- 180- Greenspan D, Greenspan JS, de Souza Y, et al. "Oral hairy leukoplakia in an HIV-negative renal transplant recipient". *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 32-4.
- 181- Epstein JB, Scherlock CH, Greenspan JS. "Hairy leukoplakia-like lesions following bone-marrow transplantation". *AIDS* 1991; 5: 101-2.
- 182- Scully C, Epstein JB, Porter S. "Recognition of oral lesions of HIV infection. Hairy leukoplakia and Kaposi's sarcoma". *Brit Dent J* 1990. Nov 24; 332-3.
- 183- Greenspan JS, Greenspan D. "Oral Hairy leukoplakia: diagnosis and management". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 591-6.
- 184- Jané E, Chimenos E, López J, Roselló. "Patología oral y SIDA". *Arch Odont* 1993; 9,11: 643-51.
- 185- Bascones Martínez A. En: Bascones Martínez A, Manso Platero FJ, eds. *Infecciones orofaciales. Diagnóstico y tratamiento. Avances*. Madrid 1994.
- 186- Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, et al. "Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis". *AIDS* 1992; 6: 95-100.
- 187- Greenspan D, Greenspan JS, Overby G, et al. "Risk factors for rapid progression from hairy leukoplakia to AIDS: a nested case-control study". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 652-8.
- 188- Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV, et al. "Regression of hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy". *JAMA* 1988; 259: 384-8.
- 189- Patton DF, Shirley P, Raab-Traub N, et al. "Defective viral DNA in Epstein-Barr virus-associated oral hairy leukoplakia". *J Virol* 1990; 64: 397-400.
- 190- Young LS, Lau R, Rowe M, et al. "Differentiation-associated expression of the Epstein-Barr virus BZLF1 transactivator protein in oral hairy leukoplakia". *J Virol* 1991; 65: 2868-74.

- 191- Daniels TE, Greenspan D, Greenspan JS, et al. "Absence of Langerhans cells in oral hairy leukoplakia, an AIDS-associated lesion". *J Invest Dermatol* 1987; 89: 178-82.
- 192- De Souza YG, Greenspan D, Felton JR, et al. "Localization of Epstein-Barr virus DNA in the epithelial cells of oral hairy leukoplakia using in situ hybridization of tissue sections". *N Engl J Med* 1989; 320: 1559-60.
- 193- Kabani S, Greenspan D, de Souza Y, et al. "Oral hairy leukoplakia with extensive oral mucosal involvement: report of two cases". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 411-15.
- 194- Southam JC, Felix DH, Wray D, Cubie HA. "Hairy leukoplakia: a histological study". *Histopathology*. 1991 Jul. 19 (1): 63-7.
- 195- Ficarra G, Gaglioti D, Di Pietro M, Adler-Storthz K. "Oral hairy leukoplakia: clinical aspects, histologic morphology and differential diagnosis". *Head Neck*. 1991. Nov-Dec. 13 (6): 514-21.
- 196- Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. "Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cell of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion". *N Engl J Med* 1985; 313: 1564-71.
- 197- Cubie HA, Félix DH, Southam JC, et al. "Application of molecular techniques in the rapid diagnosis of EBV-associated oral hairy leukoplakia". *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 271-3.
- 198- Kratochvil FJ, Riordan P, Asclair PL, et al. "Diagnosis of oral hairy leukoplakia by ultrastructural examination of exfoliative cytologic specimens". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 613-8.
- 199- Sandvej K, Krenacs L, Hamilton-Dutoit SJ, Rindum JL, Pindborg JJ, Pallesen G. "Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in oral hairy leukoplakia". *Histopathology*. 1992. May. 20 (5): 387-95.
- 200- Niedobitek G, Young LS, Lau R, Brooks L, Greenspan D, Greenspan JS, Rickinson AB. "Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia: virus replication in the absence of a detectable latent phase". *J Gen Virol*. 1991. Dec. 72 (Pt 12): 3035-46.
- 201- Belton CM, Eversole LR. "Oral hairy leukoplakia: ultrastructural features". *J Oral Pathol* 1986; 15: 493-9.
- 202- List AF, Grecco FA, et al. "Lymphoproliferative diseases in immunocompromised hosts: the role of Epstein-Barr virus". *J Clin Oncol* 1987; 5: 1673-89.
- 203- Klein G. "Specific chromosomal translocations and the genesis of B-cell derived tumors in mice and men". *Cell* 1983, 32: 311-5.
- 204- Eversole LR, Stone CE, Beckman AM. "Detection of EBV and HPV DNA sequences in oral hairy leukoplakia by in situ hybridization". *J Med Virol* 1988; 26: 271-7.
- 205- Friedman-Kien AE. "Viral origin of hairy leukoplakia". *Lancet* 1986; 2: 694-5.
- 206- Greenspan D, De Souza YG, Conant MA, et al. "Efficacy of desciclovir in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 571-8
- 207- Ficarra G, Berson AM, Silverman S Jr, et al. "Kaposi's sarcoma of the oral cavity: a study of 134 patients with a review of the pathogenesis, epidemiology, clinical aspects, and treatment". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 543-50.
- 208- Dodd CL, Greenspan D, Greenspan JS. "Oral Kaposi's sarcoma in a woman as a first indication of HIV-infection". *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 61-3.
- 209- Green TL, Beckstead JH, Lozada-Nur F, et al. "Histopathologic spectrum of oral Kaposi's sarcoma". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 306-14.
- 210- Regezi JA, MacPhail LA, Daniels TE, et al. "Human immunodeficiency virus-associated oral Kaposi's sarcoma: a heterogeneous cell population dominated by spindle-shaped endothelial cells". *Am J Pathol* 1993; 143: 240-9.

- 211- Pisanty S, Garfunkel A. "Kaposi's sarcoma". J Oral Med 1970; 25: 89.
- 212- Groupman JE. "Therapy of epidemic Kaposi's sarcoma". Semin Hematol 1986; 23: 14-9.
- 213- Mitsuyasu RT. "Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma". Semin Oncol 1987; 14: 13-18. (suppl 3).
- 214- Epstein JB, Scully C. "Intralesional vinblastine for oral Kaposi sarcoma in HIV infection". Lancet 1989; 2: 1100-1.
- 215- Lucatorto FM, Sapp JP. "Treatment of oral Kaposi's sarcoma with a sclerosing agent in AIDS patients". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 75: 192-8.
- 216- Watkins EB, Findlay P, Gelmann E, et al. "Enhanced mucosal reactions in AIDS patients receiving oropharyngeal irradiation". Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1403-8.
- 217- Marcussen DC, Sooy CD. "Otolaryngologic and head and neck manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)". Laryngoscope 1985; 95: 401-5.
- 218- Moore RD, Kessler H, Richman DD, et al. "Non-Hodgkin's lymphoma in patients with advanced HIV infection treated with zidovudine". JAMA 1991; 265: 2208-11.
- 219- Kaugards GE, Burns JC. "Non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity associated with AIDS". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 433-6.
- 220- Masouredis CM, Katz MH, Greenspan D, et al. "Prevalence of HIV-associated periodontitis and gingivitis in HIV-infected patients attending an AIDS clinic". J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 479-83.
- 221- Winkler JR, Herrera C, Wstenhouse J, et al. "Periodontal disease in HIV-infected and uninfected homosexual and bisexual men". AIDS 1992; 6: 1041-3.
- 222- Klein RS, Quart AM, Small CB. "Periodontal disease in heterosexuals with acquired immunodeficiency syndrome". J Periodontol 1991. Aug. 62 (8): 535-40.
- 223- Winkler JR, Murray PA. "Periodontal disease a potential intraoral expression of AIDS may be rapidly progressive periodontitis". CDA J 1987; 15: 20-4.
- 224- Murray PA, Holt S. "Microbiology of HIV-associated gingivitis and periodontitis. In: Robertson PB, Greenspan JS, eds. Oral manifestations of AIDS". Littleton, Mass: PSG Publishing, 1988.
- 225- Grassi M, Williams CA, Winklet JR, et al. "Management of HIV-associated periodontal diseases. In: Robertson PB, Greenspan JS, eds. Oral manifestations of AIDS". Littleton, Mass.: PSG Publishing 1988.
- 226- Rams TE, Andriolo M Jr, Feik D, et al. "Microbiological study of HIV-related periodontitis". J Periodontol 1991; 62: 74-81.
- 227- Rosenstein DI, Riviere GR et al. "HIV associated periodontal disease, new oral spirochete found". JADA 1993; 124: 76-80.
- 228- Volpe F, Schwiimmer A, Barr C. "Oral manifestations of disseminated *Mycobacterium avium intracellulare* in a patient with AIDS". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 60: 567-70.
- 229- Glick M, Cohen SG, Cheney RT, et al. "Oral manifestations of disseminated *Cryptococcus neoformans* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 64: 459-9.
- 230- Fung JC, Shanley J, Tilton RC. "Comparison of the detection of herpes simplex virus in direct clinical specimens with herpes simplex virus -specific DNA probes and monoclonal antibodies". J Clin Microbiol 1985; 22: 748-53.
- 231- MacPhail LA, Greenspan D, Schiodt M, et al. "Acyclovir-resistant, foscarnet. sensitive oral herpes simplex type 2 lesion in a patient with AIDS". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 427-32.

- 232- Quinnan GV Jr, Masur H, Rook AH, et al. "Herpes virus infections in the acquired immunodeficiency syndrome". *JAMA* 1984; 252: 72-7.
- 233- Greenspan D, de Villiers EM, Greenspan JS, et al. "Unusual HPV types in oral warts in association with HIV infection". *J Oral Pathol* 1988; 17: 482-8.
- 234- Schiodt M, Dodd CL, Greenspan D, et al. "Natural history of HIV-associated salivary gland disease". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 326-31.
- 235- Soberman N, Leonidas JC, Berdon WE, et al. "Parotid enlargement in children seropositive for human immunodeficiency virus: imaging findings". *AJR* 1991; 157: 553-6.
- 236- Schiodt M, Greenspan D, Daniels TE, et al. "Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients". *J Autoimmun* 1989; 2: 415-25.
- 237- Itescu S, Mathur-Wagh U, Skovron ML, et al. "HLA-B35 is associated with accelerated progression to AIDS". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 37-45.
- 238- Phelan JA, Eisig S, Freedman PD, et al. "Major aphthous-like ulcers in patients with AIDS". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 68-72.
- 239- Greenspan JS; Silverman S Jr, Greenspan D. "HIV infection and oral cancer". IV International Conference on AIDS. Stockholm, 1988; 2: 2663.
- 240- Jones AC, Freedman PD, Phelan JA, et al. "Cytomegalovirus infections of the oral cavity: a report of six cases and review of the literature". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 76-85.
- 241- Heinic GS, Greenspan D, Greenspan JS. "Oral CMV lesions and the HIV infected: early recognition can help prevent morbidity". *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 99-105.
- 242- Langford A, Kunze R, Timm H, et al. "Cytomegalovirus associated oral ulcerations in HIV-infected patients". *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 71-6.
- 243- Dodd CL, Winkler JR, Heinic GS, et al. "Cytomegalovirus infection presenting as acute periodontal infection in a patient infected with the human immunodeficiency virus". *J Clin Periodontal* 1993; 20: 282-5.
- 244- MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, et al. "Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcer types and analysis of T-cell subsets". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 678-83.
- 245- Phelan JA, Eisig S, Freedman PD, et al. "Major aphthous-like ulcers in patients with AIDS". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 68-72.
- 246- Bach MC, Howell DA, Valenti AJ, et al. "Aphthous ulcerations of the gastrointestinal tract in patients with AIDS". V International Conference on AIDS. Montreal 1989; M.B.P.247.
- 247- Ficarra G. "Oral lesions of iatrogenic and undefined etiology and neurologic disorders associated with HIV infection". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 201-11.
- 248- Centers for Disease Control. "Current trends: classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infections". *MMWR* 1986; 35: 334-9.
- 249- Lim SG, Lee CA, Kernoff PB. "The treatment of HIV - associated thrombocytopenia in haemophiliacs". *Clin Lab Haematol* 1990; 12: 237-45.
- 250- Sanovas, et al. "Immunologic thrombocytopenia purpura after heterosexual transmission of human immunodeficiency virus". *Ann Intern Med* 1988; 109: 190-3.
- 251- Pottage J. "Treatment of human immunodeficiency virus related thrombocytopenia with zidovudine". *JAMA* 1988; 260: 20-5.
- 252- Cassinello C, Sánchez MD, Pastor C. "Transtornos hematológicos, reumatológicos y renales asociados a la infección por VIH". En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, eds. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Mº de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Madrid, 1992; 207-9

- 253- **McMillan R.** "Chronic idiopathic thrombocytopenia purpura". *N Engl J Med* 1981; 304: 1135.
- 254- **Jagadamma MG, et al.** "Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with the AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1988; 209-12.
- 255- **Lissen E.** "Terapéutica anti-VIH (1987-1994): de la nada a la confusión". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 463-7.
- 256- **González-Lahoz J.** "Tratamiento antirretroviral". En: González-Lahoz J, Soriano V, eds. *II Jornadas de estudio sobre el SIDA*. Instituto de salud Carlos III. Cooperación Internacional. Madrid, 1995: 97.
- 257- **Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al.** "The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial". *N Engl J Med* 1987; 317: 185-91.
- 258- **Graham N, Zeger S, Park L.** "The effects on survival of early treatment of HIV infection". *N Engl J Med* 1992; 326: 1.037-42.
- 259- **Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, Day PL, Diamond GR, Dickinson GM et al.** "A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection". Results of the Veterans Affairs Cooperative Study. *N Engl J Med* 1992; 326: 437-3.
- 260- **Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, Clumeck N, Millard J, Goebel FD et al.** "Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter". *N Engl J Med* 1993; 329: 297-303.
- 261- **Concorde Coordinating Committee.** "Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection". *Lancet* 1994; 343: 871-81.
- 262- **Fischl MA, Richman DD, Hansen N, Collier AC, Carey JT, Para MF et al.** "The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type I (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial". *Ann Intern Med* 1990; 112: 727-37.
- 263- **Broder S, Mitsuya H, Yarchoan R, Pavlakis G.** "Antiretroviral therapy in AIDS". *Ann Intern Med* 1990; 115: 604-18.
- 264- **Aboulker J, Swart A.** "Preliminary analysis of the Concorde Trial". *Lancet* 1993; 341: 889-90.
- 265- **Volberding P, Lagakos S, Grimes J, et al.** "The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection". *JAMA* 1994; 272: 437-42.
- 266- **Connor E, Sperling R, Gelberg R, et al.** "Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment". *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
- 267- **Gill P, Rarick M, Brynes R, Caysey D, Loureiro C, Levine A.** "Azidothymidine associated with bone marrow failure in AIDS". *Ann Intern Med* 1987; 107: 502-5.
- 268- **Richman D, Fischl M, Grieco M et al.** "The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex". *N Engl J Med* 1987; 317: 192-7.
- 269- **González-Lahoz J, García C, Martínez R, Laguna F.** "Pigmentación azulada en las uñas de los pacientes con SIDA. ¿Efecto colateral de la zidovudina?". *Rev Clin Esp* 1988; 183: 278-9.
- 270- **Hagler B, Frame P.** "Azidothymidine neurotoxicity". *Lancet* 1986; 2: 1392-3.
- 271- **Melamed A, Muller R, Gold W, Campbell S, Kleimberg M, Armstrong D.** "Possible zidovudine induced hepatotoxicity". *JAMA* 1987; 258: 20-3.
- 272- **Dalakas M, Illa I, Pezeshkpour G, Laukaitis J, Cohen B, Griffin J.** "Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy". *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-105.

- 273- Kahn J, Lagakos S, Richman D, et al. "A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1992; 327: 581-7.
- 274- Spruance SL, Pavla AT, Peterson D, Berry A, Pollard R, Patterson TF et al. "Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine. A randomized, double-blind clinical trial". *Ann Intern Med* 1994, 120: 360-8.
- 275- Ruedy N, Montaner J, Waimberg M, Rachlis A, Gill J, Beaulieu R et al. "Results of long term follow-up of a double blind study of DDI vs continued AZT among individuals with CD4 200-500/mm³" (resumen). Tenth International Conference on AIDS. Yokohama, Japón, 7-12 Agosto 1994; 3588.
- 276- Katzenstein DA, Winters M, Bulp J, Israelski D, Winger E, Merigan TC. "Quantitation of human immunodeficiency virus by culture and polymerase chain reaction in response to didanosine after long-term therapy with zidovudine". *J Infect Dis* 1994; 169: 416-9.
- 277- Lambert J, Seidlin M, Reichman R, et al. "2'-3'-dideoxinosine (ddI) in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex". *N Engl J Med* 1990; 322: 1333-40.
- 278- Cooley T, Kunches L, Saundres C et al. "Once-daily administration of 2'-3'-dideoxynosine (ddI) in patients with AIDS or AIDS-related complex". *N Engl J Med* 1990; 322: 1340-5.
- 279- Dalin R, Amato D, Fischl M, et al. "Efficacy of didanosine vs zidovudine in patients with no or < 6 weeks of prior ZDV therapy (Abstract)". IX Int Conf AIDS, Berlin 1993, Ref. WS-b24-1.
- 280- Montaner J, for the Canadian HIV trials Network. "Experience with didanosine in AZT-treated patients (Abstract). II Congreso Nacional sobre el SIDA". Bilbao 1993. Publ. of SEISIDA 1993; 4 (suppl 2): 46-7.
- 281- Butler K, Husson R, Balis F, et al. "Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 137-44.
- 282- Hirsch M, D'Aquila R. "Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection". *N Engl J Med* 1993; 328: 1686-95.
- 283- Abrams DI, Goldman AI, Launer C, Korvick Ja, Neaton JD, Crane LR et al. "A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1994; 330: 657-62.
- 284- Whittington R, Brogden R. "Zalcitabine: A review of its pharmacology and clinical potencial in AIDS". *Drugs* 1992; 44: 656-83.
- 285- Bozzette S, Kanonse D, Berry S, for the Roche 3300/ACTG 114 Study Group. "Health status and function with zidovudine or zalcitabine as initial therapy for AIDS". *JAMA* 1995; 273: 295-301.
- 286- Merigan T, Skowron G, Bozzette S, et al. "Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in HIV infections". A phase I/II study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 189-94.
- 287- Powderly W, Klebert M, Clifford D. "Ototoxicity associated with dideoxycytidine". *Lancet* 1990; 335: 1106.
- 288- González-Lahoz. "Tratamiento antirretroviral". En: González-Lahoz, Soriano V, eds. II Jornadas de estudio sobre el SIDA. Instituto de salud Carlos III. Cooperación internacional. Madrid, 1995; 102.
- 289- Chow YK, Hirsh MS, Merrill DP, Bechtel LJ, Eron JJ, Kaplan JC et al. "Use of evolutionary limitations of HIV-1 multidrug resistance to optimize therapy". *Nature (Lond)* 1993, 361: 650-4.

- 290- Collier AC, Coombs RW, Fischl MA, Skoinik PR, Northfelt D, Boutin P et al. "Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection". *Ann Intern Med* 1993; 119: 786-93.
- 291- Yarchoan R, Lietzau Ja, Nguyen BY, Brawley OW, Pluda JM, Saville MW et al. "A randomized pilot study of alternating or simultaneous zidovudine and didanosine therapy in patients with symptomatic human immunodeficiency virus infection". *J Infect Dis* 1994; 169: 9-17.
- 292- Montaner J, Srouf L, Singer J, Cassol S, O'Shaughnessy MV, Martin TS. "Randomized comparative trial of ZDV+ddI vs ZDV+ddC on short-term safety and laboratory markers in subjects with CD4 of 50 to 350" (resumen). Tenth International Conference on AIDS. Yokohama, Japón: 7-12 agosto, 1994; 55B.
- 293- St Clair M, Martin J, Tudor-Williams G et al. "Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase". *Science* 1991; 253: 1557-9.
- 294- González-Lahoz J, Soriano V. "Terapia combinada frente al VIH". *Med Clin (Barc)* 1993; 616-8.
- 295- Johnson V. "Combination therapy: more effective control of HIV type 1". *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10: 907-12.
- 296- Katlama C, for the European Lamivudine HIV Working Group. "Combination of 3TC (lamivudine) and ZDV (zidovudine) vs zidovudine monotherapy in ZDV naive HIV-1 positive patients with CD4 of 100-400 cells/mm³. 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV infection". Glasgow 1994. *AIDS* 1994; 8 (suppl 4):6.
- 297- Bassett R, Schoenfeld D, for the ACTG 229 Protocol Team. "ACTG 229" Executive Summary. X International Conference on AIDS, Yokohama 1994.
- 298- Krown SE, Gold JWM, Niedzwiecki D, et al. "Interferon alpha with zidovudine: safety, tolerance and clinical and virologic effects in patients with Kaposi's sarcoma associated with the AIDS". *Ann Intern Med* 1990; 112: 812-21.
- 299- Larder BA, Darby G, Richman DD. "HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy". *Science* 1989; 243: 1731-4.
- 300- Erice A, Balfour HH. "Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to antiretroviral agents; a review". *J Infect Dis* 1994; 18: 149-56.
- 301- Richman DD, Meng TC, Spector SA, Fischl MA, Resnick L, Lai S. "Resistance to AZT and DDC during long term-combination therapy in patients with advanced infection with human immunodeficiency virus". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 135-8.
- 302- St Clair MH, Hartigan PM, Andrews JC, Vavro CL, Simberkoff MS, Hamilton JD. "Zidovudine resistance, syncytium-inducing phenotype, and HIV disease progression in a case-control study". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 891-7.
- 303- Erice A, Mayers DL, Strike DG, Sannerud KJ, Mc Cutchan FE, Henry K et al. "Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1". *N Engl J Med* 1993; 328: 1163-5.
- 304- Fitzgibbon JE, Gaur S, Lawrence D, Laraque F, Edlin BR, Dubin DT. "Transmission from one child to another of human immunodeficiency virus type 1 with a zidovudine-resistance mutation". *N Engl J Med* 1993; 329: 1835-41.
- 305- Ruiz L, Erice A, Gómez M, Sannerud K, Clotet B. "Novel mutations associated with a rapid decline in CD4 cell count". Kauai, Hawaii: Third international Workshop, 2-5 de agosto 1994; 50.
- 306- González-Lahoz. "Tratamiento antirretroviral". En: González-Lahoz, Soriano V, eds. II Jornadas de estudio sobre el SIDA. Colegio Oficial de Médicos. Madrid 1995; 107.
- 307- Phillips A, Lee C, Elford J et al. "Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS". *Lancet* 1992; 337: 389-92.

- 308- McKenzie R, Travis W, Dolan S et al. "The causes of death in patients with HIV infection: a clinical and pathological study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine* 1991; 70: 326-43.
- 309- Masur H, Ognibene F, Yarchoan R et al. "CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in HIV infected individuals". *Ann Intern Med* 1989; 111: 223-31.
- 310- Masur H. "Prevention and treatment of *Pneumocystis pneumonia*". *N Engl J Med* 1992; 327: 1853-60.
- 311- Hardy W, Feinberg J, Finkelstein D et al. "A controlled trial of trimetropim-sulfametoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of PCP in patients with the AIDS". *N Engl J Med* 1992; 327: 1842-8.
- 312- García C, Martínez ML, González-Lahoz J. "Profilaxis secundaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con pentamidina intravenosa". *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 197-8.
- 313- Martínez M, Soriano V, González-Lahoz J. "Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia*". *AIDS* 1993 (en prensa)
- 314- Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al. "Tuberculous meningitis in patients with the HIV". *N Engl J Med* 1992; 326: 668-72.
- 315- Selwyn P, Hartel D, Lewis V et al. "A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV infection". *N Engl J Med* 1989; 320: 545-50.
- 316- Selwyn P, Seckell B, Alcabes P, FRIedland G, Klein R, Schoenbaum E. "High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy". *JAMA* 1992; 268: 504-9.
- 317- Powerly W, Saag M, Cloud G et al. "A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the AIDS". *N Engl J Med* 1992; 326: 793-8.
- 318- Saag G, Powerly W, Cloud G et al. "Comparison of Amphotericin B with fluconazol in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis". *N Engl J Med* 1992; 326: 793-8.
- 319- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group. "Mortality in patients with the AIDS treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis". *N Engl J Med* 1992, 326: 213-20.
- 320- Volberding P, Kusick P, Feigal D. "Effects of chemotherapy for HIV associated Kaposi's sarcoma on long-term survival". *Proc Am Soc Clin Oncol* 1; 337: 389-92.
- 321- Gill PS, Rarick M, et al. "Treatment of advanced Kaposi's sarcoma using a combination of bleomycin and vincristine". *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 315-9.
- 322- Kaplan LD, Volberding PA. "Lymphomas and other malignancies" In: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, eds. *The AIDS knowledge base*. Wartham, Massachusetts 1990; 7: 2.
- 323- Kaplan LD. "HIV -associated non-Hodgkin's lymphoma HIV". *Advances in research and therapy* 1992; 2 (3): 9-15.
- 324- Clotet B, Sirera G, Romeu J. "Tratamiento de la infección por el VIH". En: Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, Miró Meda JM. *SIDA, clínica, diagnóstico y tratamiento*. 2ª edición. Masson-SALVAT Medicina. Barcelona 1992; 16-22.
- 325- Gelmon K, Montaner JSG, Fanning M. "Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the multicenter Canadian Azidothymidine trial". *AIDS* 1989; 3: 555-61.
- 326- Montaner JSG, Fanning M, Gelmon K, et al. "The effect of zidovudine on platelet count in HIV-infected individuals". *J AIDS* 1990; 3: 554-64.

- 327- Brookmeyer R, Goedert TJ. "Censoring in an epidemic with application to hemophilia-associated AIDS". *Biometrics* 1989; 45: 325-35.
- 328- Lagakos SW, De Gruttola V. "The conditional latency distribution of AIDS for persons infected by blood transfusion". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 84-7.
- 329- Costagliola D, Mary JY, Brouard N, et al. "Incubation time for AIDS from French transfusion-associated cases". *Nature* 1989; 338: 768-9.
- 330- Bachetti P, Moss AR. "Incubation period of AIDS in San Francisco". *Nature* 1989; 338: 251-3.
- 331- Barré-Sinoussi F, Chermann J, Rey F. "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS". *Science* 1983; 220: 868-71.
- 332- Biberfeld G, Bottiger B, Bredberg-Raden U. "Findings in four HTLV-IV seropositive women from West Africa". *Lancet* 1986; 2: 1,330.
- 333- Smallman-Raynor M, Cliff A. "The spread of HIV type 2 into Europe: a geographical analysis". *Int J Epidemiol* 1991; 20: 480-9.
- 334- Soriano V, Gutiérrez M. "El VIH-2". *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 387-94.
- 335- Markovitz D. "Infection with the Human Immunodeficiency virus type 2". *Ann Intern Med* 1993; 118: 211-8.
- 336- Ministerio de Saúde, SIDA: a situacao em Portugal a 30 de junho de 1994, informacao, Doc 79.
- 337- Poulsen A, Kvinesdal B, Aaby P. "Lack of evidence of vertical transmission of HIV type 2 in a sample of the general population in Bissau". *J AIDS* 1992; 5: 525-30.
- 338- Del Mistro A, Chotard A, Hall A, Whittle H, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. "HIV-1 and HIV-2 seroprevalence rates in mother-child pairs living in the Gambia". (West Africa). *J AIDS* 1992; 5: 19-24.
- 339- Simon F, Matheron S, Tamalet C. "Cellular and plasma viral load in patients with HIV-2". *AIDS* 1993; 7: 1,411-7.
- 340- Denis F, Barin F, Gershly-Damet G. "Prevalence of Human T-lymphotropic retrovirus type III (HIV) and type IV in Ivory Coast". *Lancet* 1987; 1: 408-11.
- 341- Kanki PJ, M'Boup S, Ricard D. "HTLV-IV and HIV in West Africa". *Science* 1987; 236: 827-31.
- 342- Marlink R, Thior I, Dis M. "Prospective study of the natural history of HIV-2", (resumen). VII Int Conf AIDS, Florence, 1991.
- 343- Brun-Vézinet F, Rey M, Katlama C, Girard P, Roulot D, Yeni P, et al. "LAV type 2 in AIDS and ARC clinical features in four patients". *Lancet* 1987; 1: 128-32.
- 344- Bryceson A, Tomkins A, Ridley D. "HIV-2 associated AIDS in the 1970's". *Lancet* 1988; 2: 221.
- 345- Rey MA, Girard P, Harzic M. "HIV-1 and HIV-2 double infection in French homosexual men with ARC". (Paris, 1985). *Lancet* 1987; 1:388-9.
- 346- Kroegel C, Hess G, Meyer KH. "Routes of HIV-2 transmission in Western Europe". *Lancet* 1987; 2: 1,150.
- 347- O'Brien T, George J, Epstein J, Holmberg S, Schochetman G. "Testing for antibodies to HIV-2 in the United States". *MMWR* 1992; 41: 1-9.
- 348- Soriano V, Ribera A, Tor J, Muga R. "Dificultades en la investigación de anticuerpos frente al VIH-2 por ELISA". *Med Clin (Barc)* 1989; 91: 556-7.
- 349- George J, Ou C, Parekh B. "Prevalence of HIV-1 and HIV-2 mixed infections in Côte d'Ivoire". *Lancet* 1992; 340: 337-9.

- 350- Léonard G, Chaput A, Courgnaud V, Sangaré A, Denis F, Bréchet C. "Characterization of dual HIV-1 and HIV-2 serological profiles by polymerase chain reaction". *AIDS* 1993; 7: 1.185-9.
- 351- Loussert-Ajaka I, Simon F, Frafara I, Houhou N, Couto-Fernández J, Dazza M, et al. "Comparative study of single and nested PCR for the detection of proviral HIV-2-DNA". *Res Virol* 1994; 145: 337-42.
- 352- Grankvist O, Bredberg-Raden U, Gustafsson A. "Improved detection of HIV-2 DNA in clinical samples using nested primer-based PCR". *J AIDS* 1992; 5: 286-93.
- 353- Kumar Y, Heredia A, Soriano V, Brabo R, Epstein J, Hewlerr I. "Enhanced diagnostic efficiency of the polymerase chain reaction (PCR) by coamplification of multiple regions of HIV-1 and HIV-2". *J Virol Methods* 1994; 49: 37-46.
- 354- Morikawa Y, Moore JP, Wilkinson AJ, Jones IM. "Reduction in CD4 binding affinity associated with removal of a single glycosylation site in the external glycoprotein of HIV-2". *Virology* 1991; 180: 853-6.
- 355- Ratner L, Vander Heyden N, Dederá D. "Inhibition of HIV and SIV infectivity by blockade of α -glucosidase activity. *Virology* 1991"; 181: 180-92.
- 356- Lange JM, Paul DA, Huisman HG, et al. "Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS". *BMJ* 1986; 293: 1459-62.
- 357- Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. "Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire". *Lancet* 1984; 2: 65-9.
- 358- Biggar RJ. "The AIDS problem in Africa". *Lancet* 1986; 1: 79-82.
- 359- Mann JM, Chin J, Piot P, Quinn TC. "The international epidemiology of AIDS". *Sci Am* 1988; 259: 82-9.
- 360- European centre for the epidemiological monitoring of AIDS. AIDS surveillance in Europe. Quaterly report nº 36. 31st December 1992.
- 361- Registro Nacional de SIDA. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. Vigilancia del SIDA en España. Informe Trimestral nº1/93. Situación a 31 de marzo de 1993.
- 362- Decreto 46/1988. B.O.C.M, 11 de mayo de 1988.
- 363- Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Salud. Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH en la Comunidad de Madrid. Informe nº 11, Abril 1993.
- 364- Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. "Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection". *BMJ* 1989; 299: 154-7.
- 365- Walker BD, Plata F. "Cytotoxic T lymphocytes against HIV". *AIDS* 1990, 4: 177-84.
- 366- Levy JA. "HIV pathogenesis and long-term survival". *AIDS* 1993, 7: 1401-10.
- 367- Termostle M, Lange JM, de Goede RE, et al. "Association between biological properties of human immunodeficiency virus variants and risk for AIDS and AIDS mortality". *Lancet* 1989; 1: 983-5.
- 368- Learmont J, Tindall B, Evans L, et al. "Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor". *Lancet* 1992; 340: 863-7.
- 369- Webster A, Lee CA, Cook DG, et al. "Cytomegalovirus infection and progression towards AIDS in haemophiliacs with HIV". *Lancet* 1989; 2:63-6.
- 370- Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al. "The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus: factors influencing the rate of progression to disease". *N Engl J Med* 1989; 321: 947-52.
- 371- Van Griensven GJ, de Vroone EM, et al. "Risk factors for progression of human immunodeficiency virus (HIV) infection among seroconverted and seropositive homosexual men". *Am J Epidemiol* 1990; 132: 203-10.

- 372- Lu W, Grassi F, Tourani J, Eme D, Israel-Biet D, Andrieu J. "High concentration of peripheral blood mononuclear cells harboring infectious virus correlates with rapid progression of HIV type 1-related diseases" *J Infect Dis* 1993; 168: 1.165-8.
- 373- Connor R, Mohri H, Cao Y, Ho D. "Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4+ T-lymphocyte decline and clinical progression in HIV type 1-infected individuals". *J Virol* 1993; 67: 1.772-7.
- 374- Detels R, Vischen BR, Fahey JL, et al. "Predictors of clinical AIDS in young homosexual men in a high risk area". *Int J Epidemiol* 1987; 16: 271-6.
- 375- Katzenstein D. "Plasma viraemia in human acquired immunodeficiency virus infection: relationship to stage of disease and antiretroviral treatment". *J AIDS* 1992; 5: 107-12.
- 376- Larder B, Darby G, Richmann D. "HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy". *Science* 1989; 243: 1.731-4.
- 377- Richmann D, Grimes J, Lagakos S. "Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolated HIV". *J AIDS* 1990; 3: 743-6.
- 378- Bravo R, Soriano V, Martín R, Del Romero J, Drona F, Gutiérrez M et al. "Cuantificación de la viremia por VIH en pacientes con progresión rápida y lenta de la enfermedad". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 530-4.
- 379-Zangerle R, Fuchs D, Reibnegger G, et al. "Markers for disease progression in intravenous drug users infected with HIV-1". *AIDS* 1991; 5: 985-991.
- 380- Buchbinder S, Katz M, Hessel N, O'Malley P, Holmberg S. "Long-term HIV-1 infection without immunologic progression". *AIDS* 1994; 8: 1.123-8.
- 381- Learmont J, Tindall B, Evans L, Cunningham A, Cunningham P, Wells J et al. "Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor". *Lancet* 1992; 340: 863-7.
- 382- Fauci A. "Multifactorial nature of HIV disease: implications for therapy". *Science* 1993; 262: 1.011-9.
- 383- Soriano V, Martín R, Del Romero J. "Progresión rápida y lenta de la infección por el VIH-1". *Rev Clin Esp*. En prensa.
- 384- Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho D. "Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of HIV type 1 infection". *N Engl J Med* 1995; 332: 201-8.
- 385- Kirchoff F, Greenough T, Brettler D, Sullivan J, Desrosiers R. "Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection". *N Engl J Med* 1995; 332: 228-32.
- 386- Steel CM, Beatson D, Cuthbert RJG, et al. "HLA haplotype A1 B8 DR3 as a risk factor for HIV-related disease". *Lancet* 1988; 1: 1185-8.
- 387- Jeannot M, Sztajzel R, Carpentier N, Hirschl B, Tiercy JM. "HLA antigens are risk factors for development of AIDS". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 28-32.
- 388- Ho D, Neumann A, Perelson A, Chen W, Leonard J, Markowitz M. "Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection". *Nature (Lond)* 1995; 373: 123-6.
- 389- Wain-Hobson S. "Virological mayhem". *Nature (Lond)* 1995; 373: 102.
- 390- Lifson A, Buchbinder S, Sheppard H, et al. "Long term human immunodeficiency virus infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4+ lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics". *J Infect Dis* 1991; 163: 959-65.
- 391- Easterbrook P. "Non-progression in HIV infection". *AIDS* 1994; 8:1.179-82.
- 392- Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. "Long-term HIV-1 infection without immunologic progression". *AIDS* 1994, 8: 1123-8.
- 393- Phair J, Munoz A, Chen U, et al. "HIV-1 infected men with high stable CD4 lymphocytes". XI International Conference on AIDS. Berlin, June 1993.

- 394- Keet IPM, Krol A, Klein M, et al. "Characteristics of long-term survival early and late in HIV infection. IX International Conference on AIDS. Berlin, June 1993.
- 395- Raffi F, Boudart D, Billaudel S. "Acute co-infection with human immunodeficiency virus (HIV) and cytomegalovirus". *Ann Intern Med* 1990, 112: 234-5.
- 396- Laurence J, Siegel FP, Schatter E, Gelman IH, Morse S. "Acquired immunodeficiency without evidence of infection with human immunodeficiency virus type 1 and 2". *Lancet* 1992; 340: 273-4.
- 397- Winkler JR, Murray PA, Grassi M, Hammerle C. "Diagnosis and management of HIV-associated periodontal lesions". *J Am Dent Assoc* 1989; 119 (suppl.): S25-34.
- 398- Scully C, Path MRC, Laskaris G, Pindborg J. "Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions". *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1991; 71: 158-66.
- 399- Des Jarlais DC, Friedman SR, Marmor M, et al. "Development of AIDS, HIV seroconversion, and potential co-factor for T4 cell loss in a cohort of intravenous drug users". *AIDS* 1987; 1: 105-11.
- 400- Galli M, Lazzarin A, Saracco A, et al. "Clinical and immunological aspects of HIV infection in drug addicts". *Clin Immunopathol* 1989; 50: 5.166-76.
- 401- Weber R, Ledergerber B, Opravil M, et al. "Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone". *BMJ* 1990; 301: 1362-5.
- 402- Margolick JB, Munoz A, Vlahov D, et al. "Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection". *JAMA* 1992; 267: 1631-6.
- 403- Alcabes P, Schoenbaum EE, Klein RS. "Correlates of the rate of decline of CD4+ lymphocytes among injection drug users infected with human immunodeficiency virus". *Am J Epidemiol* 1993; 137: 989-1000.
- 404- Munoz A, Carey V, Saah AJ, et al. "Predictors of decline in CD4+ lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 396-404.
- 405- Sheppard HW, Lang W, Ascher MS, et al. "The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+T cell levels". *AIDS* 1993; 7: 1159-66.
- 406- Graham NMH, Piantadosi S, Park LP, Phair JP, Rinaldo CR, Fahey JL. "CD4+ lymphocyte response to zidovudine as a predictor of AIDS-free time and survival time". *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993; 6: 1258-66.
- 407- Choi S, Lagakos SW, Shooley RT, Volverding PA. "CD4+ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine". *Ann Intern Med* 1993; 118: 674-80.
- 408- Royce R, Winkelstein WJr. "HIV infection, cigarette smoking and CD4+ T lymphocyte counts: preliminary results from the San Francisco Men's Health Study". *AIDS* 1990; 4: 327-33.
- 409- Burns DN, Kramer A, Yellin F, et al. "Cigarette smoking: a modifier of human immunodeficiency virus type 1 infection". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 76-83.
- 410- Craib KJ, Schechter MT, Le TN, et al. "Effect of cigarette smoking on CD4 count and progression to AIDS in a cohort of homosexual men". VII International Conference on AIDS. Florence 1991.
- 411- Park LP, Margolick JB, Giorgi JV, et al. "Influence of HIV-1 infection and cigarette smoking on leukocyte profiles in homosexual men". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1124-30.

- 412- Coates TJ, Mc Kusick L, Kuno R, et al. "Stress reduction training changed number of sexual partners but not immune function in men with HIV. *Am J Public Health* 1989; 79: 885-7.
- 413- Lysetsol CG, Hoover DR, Guccione M, et al. "Depression does not predict CD4 decline or future HIV outcomes in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)". IX International Conference on AIDS. Berlin, 1993.
- 414- Perry S, Fishman B, Jacobsberg L, et al. "Relationship over 1 year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus". *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 396-401.
- 415- Kaslow RA, Duquesnoy R, Van Raden M, et al. "A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection: a report from the multicenter AIDS cohort study". *Lancet* 1990; 335: 927-30.
- 416- Beral V, Peterman TA, Bekelman RL, et al. "Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection". *Lancet* 1990; 335: 123-8.
- 417- Keet IPM, Krijnen P, Koot M, Lange JMA, Miedema F, Goudsmit J, Coutinho RA. "Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters". *AIDS* 1993, 7: 51-7.
- 418- Schechter MT, Craib JP, Le NL, et al. "Susceptibility to AIDS progression appears early in HIV infection". *AIDS* 1990, 4: 185-90.
- 419- Pedersen C, Lindhardt BO, Lokke B, et al. "Clinical course of primary HIV-infection: consequences for subsequent course of infection". *BMJ* 1989, 299: 154-7.
- 420- Page K, Moss AR, Tindall B, et al. for the Tricontinental Seroconverter Study Group. "Risk factors for Kaposi's sarcoma in five cohorts of HIV seroconverters in four countries". IX International Conference on AIDS. Berlin, 1993; PO-C12- 2877.
- 421- Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, et al. "Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men". *N Engl J Med* 1987; 316: 61-6.
- 422- Van Griesven GJ, de Vroome EM, et al. "Risk factors for progression of human immunodeficiency virus (HIV) infection among seroconverted and seropositive homosexual men". *Am J Epidemiol* 1990; 132: 203-10.
- 423- Weiss SH, French J, Holland B, et al. "HTLV-III co-infection is significantly associated with risk for progression to AIDS among HIV+ intravenous drug abusers". V International Conference on AIDS. Montreal 1989.
- 424- Tor J, Llibre JM, Carbonell M, Muga R, Ribera A, Soriano V, et al. "Sexual transmission of hepatitis C virus and its relation with hepatitis B virus and HIV". *Br Med J* 1990; 301: 1.130-2.
- 425- García-Samaniego J, Enríquez a, Soriano V, Muñoz F. "Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en sujetos VIH positivos de diferentes grupos de riesgo". *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 357-8.
- 426- Horvath J, Raffanti S. "Clinical aspects of the interactions between HIV and the hepatotropic viruses". *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47.
- 427- Haverkos H, Lange W. "Serious infections other than HIV among intravenous drug abusers". *J Infect Dis* 1990; 161: 894-902.
- 428- Soriano V, Valencia E, Laguna F, González-Lahoz J. "High morbidity and mortality associated with non-AIDS defining conditions in HIV-infected patients in Spain". *Genitourin Med* 1994; 70: 355-6.
- 429- Escartín P, López G, García C. "El espectro de la hepatopatía en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 50 biopsias hepáticas". *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 201-5.

- 430- Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, Gutiérrez M, González-Lahoz J. "High morbidity and mortality with chronic viral liver disease in HIV-infected individuals in Spain". *J Infect* 1994; 28: 100-1.
- 431- Moore R, Hidalgo J, Sugland B, Chaisson R. "Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome". *N Engl J Med* 1991; 324: 1.412-6.
- 432- De Cock K, Govindarajan S, Chin K, Redeker A. "Delta hepatitis in the Angeles area: a report of 126 cases". *Ann Intern Med* 1986; 105: 108-14.
- 433- Lichtenstein D, Makadon H, Chopra S. "Fulminant hepatitis B and delta virus coinfection in AIDS". *Am J Gastroenterol* 1991; 87: 1.643-7.
- 434- Novick D, Farci P, Croxson T. "Hepatitis D virus and HIV antibodies in parenteral drug abusers who are HBsAg positive". *J Infect Dis* 1988; 158: 795-803.
- 435- De Pouplana M, Soriano V, García -Samaniego J, Enríquez A, Muñoz F, González-Lahoz J. "More severe course of delta hepatitis in HIV-infected patients". *Genitourin Med*. En prensa.
- 436- Horvath J, Raffanti S. "Clinical aspects of interactions between HIV and the hepatotropic viruses". *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47.
- 437- Perrillo R, Schiff E, Davis G. "A randomized controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisolone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B". *N Engl J Med* 1990; 323: 295-301.
- 438- Farci P, Mandas A, Coiana A, Eliana M, Desmet V, Van Eyken P et al. "Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a". *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
- 439- Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, Castro A, Martínez-Odrizola P, González J et al. "Efficacy and safety of alfa interferon for chronic hepatitis C in HIV-infected individuals". *J Infect* . En prensa.
- 440- Taillan B, Fuzibert J, Vinti H, Pesce A, Cassuto J, Dujardin P. "Interferon and delta hepatitis". *Ann Intern Med* 1988; 109: 760.
- 441- Yeh CK, Fox PC, Ship JA, et al. "Oral defence mechanisms are impaired early in HIV-1 infected patients". *J AIDS* 1988; 1: 361-6.
- 442- Atkinson JC, Yeh CK, Bermúdez D, Fox PC, Baum BJ. "Longitudinal evaluation of major salivary gland function in HIV-infected patients". *J Oral Pathol* 1989; 18: 469-70.
- 443- Marder MZ, Barr CE, Mandel ID. "Cytomegalovirus presence and salivary composition in acquired immunodeficiency syndrome". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 372-6.
- 444- Moniaci D, Greco D, Flecchia G, Raiteri R, Sinicco A. "Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-related oral lesions". *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 477-81.
- 445- Murray HW, Hillman JK, Robin BY, et al. "Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections: clinical manifestations and impaired gamma interferon production". *N Engl J Med* 1985; 313: 1504-10.
- 446- Rubio R. "Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection". *Cancer* 1994; 73: 2.400-7.
- 447- Najera I, Richman D, Olivares I, Rojas JM, Peinado M, Perucho M, et al. "Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of Human Immunodeficiency Virus Type 1 isolates". *AIDS Res Hum Retrovitudrd* 1994; 1479-88.
- 448- Fischl M, Stanley K, Collier A. "Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease". *Ann Intern Med* 1995; 122: 22-32.
- 449- Katlama C, for The European Lamivudine HIV Working Group. "Combination 3TC (Lamivudine) and ZDV (Zidovudine) vs Zidovudine monotherapy in ZDV naive HIV-1 positive

patients with CD4 count of 100-400 cells/mm³ " (resumen). 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow, 1994. AIDS 1994; 8 (Supl 4): 6.

450- González Lahoz J, Soriano V. "Tratamiento antirretroviral". En: Cosín Ochaíta J, González Lahoz J, Soriano V, Sanz y Sanz J, et al, eds. Noticias de Salud. Monográficos nº 2: SIDA. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid, 1994; 36-7.

451- Castilla Catalán J, Gutiérrez Rodríguez A, Tello Anchueta O. "Changes in AIDS incidence trends in Spain". AIDS 1994, 8: 1163-7.

452.-"European Centre for Epidemiological Monitoring of AIDS: AIDS Surveillance in Europe". Quaterly Report No 40. Saint Maurice: European Centre for Epidemiological Monitoring of AIDS; 1993.

453.- Leal M. "Retrovirus, droga y sexo: una reflexión más allá de la medicina". Grupo Estudio Hepatitis Vírica y SIDA. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Med Clin (Barc) 1995; 105: 255-6.

454-Registro Nacional de SIDA. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia del SIDA en España. Informe trimestral nº 4, 1995. Situación a 30 de Diciembre de 1995.

**VIII. INDICE DE TABLAS,
GRAFICAS Y CUADROS**

I. INTRODUCCION

- Tabla 1. Personal sanitario con infección VIH, confirmados y posibles por riesgo ocupacional.
- Tabla 2. Resumen del sistema de clasificación para la infección VIH de 1986.
- Tabla 3. Clasificación sistema de revisión para la infección VIH y vigilancia del SIDA definido para adolescentes y adultos.
- Tabla 4. Cifra de células CD4 correspondiente a cada estado de la infección VIH-1 y su duración.
- Tabla 5. Médula ósea en pacientes con infección por VIH
- Tabla 6. Lugares de acción de los principales agentes antirretrovirales
- Tabla 7. Características diferenciales más importantes en ZDV, ddI y ddC
- Tabla 8. Algoritmo terapéutico en infección por VIH
- Tabla 9. Proporción de personas VIH-seropositivas con datos estimados de progresión a la infección VIH
- Tabla 10. Proporción de personas VIH seropositivas con datos estimados de infección con progresión a SIDA

II. MATERIAL Y METODO

- Tabla 1. Análisis estadístico descriptivo

- Cuadro 1. Material Humano
- Cuadro 2. Exploración Oral
- Cuadro 3. Datos inmunológicos y llamativos

- Gráfica 1. Análisis de la variable Sexo y Lesión Oral

IV. RESULTADOS

- Gráfica 1. Distancia en meses entre la visita basal y la final

- Tabla 2. Análisis de la variable Edad
- Tabla 3. Análisis de la variable Sexo
- Tabla 4. Análisis de la variable Peso
- Tabla 5. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 6. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 7. Análisis de la variable Comp. Sexual
- Tabla 8. Análisis de la variable Comp. Sexual

- Tabla 9. Análisis de la variable Causa Sintomático
- Tabla 10. Análisis de la variable Causa Sintomático
- Tabla 11. Análisis de la variable Infecciones Víricas
- Tabla 12. Análisis de la variable Infecciones Víricas, Hepatitis
- Tabla 13. Análisis de la variable Lesiones Orales

•Lesiones Orales:

- Tabla 14. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 15. Análisis de la variable T-LES y T-INF
- Tabla 16. Análisis de la variable Grupo de riesgo
- Tabla 17. Análisis de la variable Lesiones Orales
- Tabla 18. Análisis de la variable Infecciones Víricas
- Tabla 19. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 20. Análisis de la variable Causa Sintomático
- Tabla 21. Análisis de la variable Progresión de la enfermedad
- Tabla 22. Resultados de la Clasificación de lesiones orales
- Tabla 23. Resultados de la Clasificación de lesiones orales

• Lesión A descriptiva:

- Tabla 24. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 25. Análisis de la variable T-LES y T-INF
- Tabla 26. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 27. Análisis de la variable Hepatitis
- Tabla 28. Análisis de la variable Tratamiento

•Lesión A analítica:

- Tabla 29. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 30. Análisis de la variable Grupo de Riesgo

•Lesión B descriptiva:

- Tabla 31. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 32. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 33. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica

•Lesión B analítica:

- Tabla 34. Análisis de la variable Lesiones Orales

•Lesión C descriptiva:

- Tabla 35. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 36. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 37. Análisis de la variable de la Clasificación Inmunológica

•Lesión D descriptiva:

- Tabla 38. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 39. Análisis de la variable T-LES y T-LES

•Lesión D analítica:

- Tabla 40. Análisis de la variable Comportamiento Sexual
- Tabla 41. Análisis de la variable Tratamiento

•Lesión E descriptiva:

- Tabla 42. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 43. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 44. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 45. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 46. Análisis de la variable Lesiones Orales
- Tabla 47. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 48. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica

•Lesión E analítica:

- Tabla 49. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 50. Análisis de la variable Droga
- Tabla 51. Análisis de la variable Fumador
- Tabla 52. Análisis de la variable Sintomático
- Tabla 53. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 54. Análisis de la variable Causa Sintomático

•Lesión F descriptiva:

- Tabla 55. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 56. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 57. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 58. Análisis de la variable Grupo de Riesgo

•Lesión F analítica:

- Tabla 59. Análisis de la variable Sintomático
- Tabla 60. Análisis de la variable Tatuajes
- Tabla 61. Análisis de la variable Sintomático

•Lesión G descriptiva:

- Tabla 62. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 63. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 64. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 65. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica

•Lesión G analítica:

- Tabla 66. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 67. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 68. Análisis de la variable Tatuajes

IV. III. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Tabla 69. Datos de laboratorio recopilados
- Tabla 70. Datos de laboratorio recopilados
- Tabla 71. Distancia entre la visita basal y la final
- Gráfica 2. Distancia entre la visita basal y la final
- Tabla 72. Descriptiva basal de datos de laboratorio recopilados

•Lesión oral

- Tabla 73. Descriptiva basal de datos de laboratorio recopilados
- Tabla 74. Homogeneidad de parámetros
- Tabla 75. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo A

-Tabla 76. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 77. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 78. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo B

-Tabla 79. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 80. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 81. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo C

-Tabla 82. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 83. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 84. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo D

-Tabla 85. Descriptiva basal de datos de laboratorio

•Lesión oral grupo E

-Tabla 86. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 87. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 88. Cambios en parámetros

IV.IV. TRATAMIENTO

-Tabla 89. Análisis de la variable Tratamiento

-Tabla 90. Análisis de la variable Tratamiento

IV. VI. EVOLUCION

-Tabla 91. Análisis de T-INF y T-LES

-Tabla 92. Análisis de la variable Categorías Inmunológicas

-Tabla 93. Edad y Peso en Progresadores Lentos

-Tabla 94. Edad y Peso en Progresadores Rápidos

-Tabla 95. Edad y Peso en Estables Persistentes

V. DISCUSION

-Tabla 1. Estudios de no progresión en la infección VIH-1

-Tabla 2. Porcentaje de progresión a SIDA a los 3 años (Moss et al.)

-Tabla 3. Predictores de progresión de la infección VIH

-Gráfica 1. Grupo de riesgo en nuestros pacientes VIH

-Gráfica 2. Progresadores Lentos

-Gráfica 3. Progresadores Rápidos

-Gráfica 4. Estables Persistentes

- Gráfica 5. Clasificación Inmunológica lesiones A, B, C, D
- Gráfica 6. Valores Hematológicos
- Gráfica 7. Lesiones orales A, B, C, D
- Gráfica 8. Sintomático y Causa Sintomático en lesión oral
- Gráfica 9. Distribución de Infecciones Bacterianas
- Gráfica 10. Lesión oral. Grupos de Riesgo y Comp. Sexual
- Gráfica 11. Tratamiento antirretroviral en lesión oral
- Gráfica 12. Gráfica lesiones A, B, C, D
- Gráfica 13. Resultados estadísticos de nuestras variables (I)
- Gráfica 14. Resultados estadísticos de nuestras variables (II)
- Gráfica 15. Cambios en parámetros VIH-1
- Gráfica 16. Valores de laboratorio
- Gráfica 17. Tabaco/Droga/Alcohol en lesiones A
- Gráfica 18. Tabaco/Droga/Alcohol en lesiones B
- Gráfica 19. Tabaco/Droga/Alcohol en lesiones C
- Gráfica 20. Distribución de Infecciones Víricas
- Gráfica 21. Tratamiento VIH según el estado inmunológico

**XIX. INDICE DE
FOTOGRAFIAS**

-Fotografía 1. Candidiasis generalizada que se hace patente en encía adherida y no adherida. Página 195

-Fotografía 2. Leucoplasia Velloso característica en borde de lengua que, se acompaña de Candidiasis de suelo de boca. Se observa perfectamente la diferencia de brillo de ambas lesiones. Página 200

-Fotografía 3. Lesión negro-violácea en el límite de paladar duro y blando característico de un Sarcoma de Kaposi inicial. Página 201

-Fotografía 4. Sarcoma de Kaposi. Lesión exofítica negruzca que ocupa todo el paladar y se acompaña de dos formas evolutivas en la piel. Página 201

-Fotografía 5. Sarcoma de Kaposi. Lesión exofítica “menos oscura” que en el paladar y piel como corresponde a la localización lingual poco frecuente. Página 202

-Fotografía 6. Gingivitis telangiectásica y periodontitis habitual en la boca de un drogadicto vía parenteral. Página 204

-Fotografía 7. Gingivitis lineal junto con periodontitis y otras alteraciones múltiples en un drogadicto. Página 204