

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Odontología

**MANIFESTACIONES ORALES DE LA
INFECCIÓN POR EL VIH**

Madrid, curso 2020/2021

Número identificativo

16

RESUMEN

Introducción: La infección por el VIH se descubrió por primera vez en la década del 1980, llegando a afectar millones de personas en todo el mundo.

El principal objetivo de este trabajo ha sido evaluar cuáles son las lesiones orales más comúnmente relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Metodología: Se ha procedido a realizar una revisión bibliográfica en Pubmed, Medline complete, Dialnet y Scielo, sacando un total de 44 artículos desde el año 2001 hasta 2021.

Resultados: La candidiasis oral fue la lesión más común entre los pacientes con VIH, con una prevalencia media del 31% en el mundo desarrollado y del 39,5% en los países en vía de desarrollo. Otras lesiones como el sarcoma de Kaposi, la leucoplasia vellosa oral y las enfermedades periodontales destructivas han demostrado una prevalencia mayor en la población infectada por el VIH.

Conclusiones: Los datos aportados por los estudios encontrados señalan que las personas con VIH presentan un estado de salud bucodental peor. Debido a la frecuente relación entre VIH y candidiasis oral, a la hora de diagnosticar la candidiasis oral en la consulta odontológica sería aconsejable la realización de una serología VIH para diagnosticar o descartar el VIH.

Los datos aportados por los estudios señalan que cuanto menor es el recuento de linfocitos T CD4 mayor es la frecuencia de aparición y la gravedad de las lesiones orales.

Palabras clave: “VIH”, “oral manifestations of HIV”, “treatment of HIV”, “oral candidiasis”, “lymphocytes CD4 and HIV”, “sarcoma de Kaposi”, “destructive periodontal disease”.

ABSTRACT

Introduction: HIV infection was first discovered in the 1980s, affecting millions of people worldwide. The main objective of this work has been to evaluate which are the oral lesions most commonly related to the human immunodeficiency virus (HIV).

Methodology: A bibliographic review was carried out in Pubmed, Medline complete, Dialnet and Scielo, obtaining a total of 44 articles from 2001 to 2021.

Results: Oral candidiasis was the most common lesion among HIV patients, with a mean prevalence of 31% in the developed world and 39.5% in developing countries. Other lesions such as Kaposi's sarcoma, oral hairy leukoplakia, and destructive periodontal diseases have shown a higher prevalence in the HIV-infected population.

Conclusions: The data provided by the studies found indicate that people with HIV present a worse oral health status. Due to the frequent relationship between HIV and oral candidiasis, when diagnosing oral candidiasis in the dental office it would be advisable to carry out an HIV serology to diagnose or rule out HIV.

Evidence from studies indicates that the lower the CD4 T-cell count, the higher the frequency of occurrence and severity of oral lesions.

Keywords: "HIV", "oral manifestations of HIV", "treatment of HIV", "oral candidiasis", "lymphocytes CD4 and HIV", "Kaposi's sarcoma", "destructive periodontal disease".

ÍNDICE

I. Introducción

1. El Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

1.1	Estructura y ciclo vital del virus del VIH.....	9
1.2	Orígenes del virus del VIH.....	11
1.3	Factores de riesgo y vías de transmisión del VIH.....	12
1.4	Métodos de detección del VIH.....	14
1.5	Etapas en la progresión del VIH.....	15
1.6	Antecedentes y situación actual del virus del VIH.....	16
1.7	Epidemiología de la infección VIH en España.....	18
1.8	Tratamiento de la infección VIH.....	20
1.9	Perspectivas futuras.....	21

2. Manifestaciones orales del VIH.....

2.1	Infecciones micóticas.....	27
2.2	Leucoplasia oral vellosa.....	29
2.3	Sarcoma de Kaposi.....	30
2.4	Linfoma no Hodgkin.....	32
2.5	Lesiones periodontales.....	34
2.6	Infecciones víricas.....	36
2.7	Otras lesiones orales relacionadas con el VIH.....	37

II.	Justificación y Objetivos.....	39
III.	Metodología.....	40
IV.	Resultados.....	42
V.	Discusión.....	45
VI.	Conclusiones.....	60
VII.	Responsabilidad.....	62
VIII.	Bibliografía.....	63
IX.	Anexos.....	67

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

CCR5-CKR5: C-C chemokine receptor type 5

CDC: Centro de control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos

cm: centímetros

col: colaboradores

CPO: candidiasis pseudomembranosa oral

ELISA: Enzyme-Linked Inmuno-Sorbent Assay

env: envelope

EP: enfermedad periodontal

FARV: fármacos antirretrovirales

FIPSE: Fundación para la investigación y prevención de Sida en España

G: gingivitis

gag: group antigens

GeSIDA: Grupo de estudio de Sida de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica

gp120: glicoproteína 120

gp41: glicoproteína 41

H: Hombres

IP: Inhibidores de proteasa

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos

L: litro

LH: lesiones herpéticas

LNH: linfoma no Hodgkin

LVO: leucoplasia vellosa oral

M: Mujeres

μL : micro litro

mm^3 : milímetro cúbico

nm: nanómetro

OMS: Organización mundial de la salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

POD: resina de podofilino

pol: DNA polymerase

rev: regulator of viral protein expression

RIS: Red de Investigación en Sida

Sida: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Siv: Simian immunodeficiency virus

SK: sarcoma de Kaposi

STARHS: Serologic Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion

TAR: terapia antirretroviral

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran eficacia

U: unidades

UO: úlceras orales

VHS: Virus herpes simple

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1a: Candidiasis pseudomembranosa.....	29
Figura 1b: Candidiasis eritematosa.....	29
Figura 1c: Queilitis angular.....	29
Figura 2a-2b: Leucoplasia vellosa oral.....	30
Figura 3a-3b: Sarcoma de Kaposi.....	32
Figura 4a-4b: Linfoma no Hodgkin.....	33
Figura 5a-5b: Enfermedad periodontal agresiva.....	35
Figura 6: Virus herpes simple intraoral.....	37
Figura 7: Papiloma escamoso.....	37
Figura 8: Úlcera intraoral.....	38
Figura 9: Pigmentación intraoral.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Clasificación de las lesiones orales en pacientes adultos con VIH/SIDA..	25
TABLA 2: Clasificación de las lesiones orales en pacientes pediátricos con VIH....	26
TABLA 3: Datos y conclusiones de los artículos empleados para la discusión sobre pacientes con VIH y patología odontológica, desde el año 2007 hasta el 2020.....	42
TABLA 4: Gráfico que muestra la relación entre el recuento de células CD4 y lesiones orales.....	49

I. INTRODUCCIÓN

1.1 ESTRUCTURA Y CICLO VITAL DEL VIRUS DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana es un retrovirus que forma parte de la subfamilia de los lentivirus.¹ El VIH-1 tiene una forma esférica con un diámetro aproximativo de 100-120 nm.² El virus consta de un revestimiento externo constituido por una membrana lipídica y por proyecciones proteicas, estas últimas constituidas por glucoproteínas denominadas gp41 y gp120, respectivamente en la porción más interna y externa.²

En la parte central de la estructura vírica, por debajo del revestimiento externo, encontramos la matriz que es un estrado proteico que contribuye a la estabilidad del virus.¹ En la parte central se encuentra la cápside, donde hay el material genético constituido por dos cadenas idénticas de ARN, un par de iniciadores de ARN transferente y enzimas, dentro de estas últimas destaca la transcriptasa inversa (p51) necesaria para convertir el ARN genómico en ADN.¹ En el genoma encontramos tres genes principales que codifican la síntesis de algunos componentes del virus: env que es necesario para la formación de las glucoproteínas, pol que codifica la síntesis de enzimas como la transcriptasa inversa y gag que codifica la síntesis de las proteínas de la cápside.¹

El VIH, como todos los virus, es incapaz de replicarse de manera autónoma, en cuanto necesita del aparato metabólico de una célula.³

Precisamente son los linfocitos T CD4 las células diana del virus, en los cuales se replica mediante una dinámica muy agresiva.²

El virus se une a un receptor específico localizado en la superficie de la célula, llamado CD4 al cual se adhiere mediante 2 glucoproteínas, la gp41 y la gp120.³

En la porción superficial de la célula existen otras moléculas que actúan como cofactores y que son fundamentales para la correcta penetración del virus en la célula, entre estos encontramos el receptor CCR5 y el receptor CXCR5.¹

La primera unión ocurre entre la glucoproteína gp120 y el receptor CD4, pero es necesaria una segunda unión que se produce entre la glucoproteína gp120 y el cofactor CCR5. El polimorfismo CCR5delta32 hace que algunas personas sean resistentes a la infección del VIH, pero en su defecto presentan algunas complicaciones mortales tras el virus de la gripe.⁴ Una vez que ocurrió esta segunda unión con el receptor, la glucoproteína gp120 sufre un cambio estructural y posicional que permite la exposición de la glucoproteína transmembrana gp41. Después, esta se funde con la membrana y permite la entrada solamente de la parte interna del virus, es decir la cápside.³

Una vez que la partícula ha penetrado en la célula, la transcriptasa inversa se ocupa del proceso de síntesis del ADN a partir del ARN viral y esta nueva molécula de ADN prede el nombre de ADN proviral.³ El ADN proviral viene transportado en el núcleo de la célula y se integra con el genoma celular donde se queda para toda la vida de la célula. Llegado a este punto, el VIH puede permanecer latente para largos periodos de tiempo.³ A un cierto punto el virus se puede activar y puede transcribir su propio ADN en ARN. Una vez completada esta transcripción, el ARN sale del núcleo y es transportado en el citosol mediante la regulación de la proteína viral Rev. En el citosol la intervención de los ribosomas hace que se produzcan nuevas proteínas virales.³ Estas proteínas virales, una vez formadas, no funcionan de manera adecuada, solo gracias a la intervención del enzima proteasa pueden empezar a desarrollar su función, es decir formar las enzimas y las proteínas estructurales del virus que son

transportadas en la zona periférica de la célula. Una vez que se ha producido la gemación de los viriones, estos son liberados en el espacio extracelular gracias al bloqueo de la proteína tetherina. Una vez liberados los viriones en medio extracelular son capaces de infectar otra célula y así empezar de nuevo el ciclo de replicación.³

1.2 ORÍGENES DEL VIRUS DEL VIH

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es causado por dos tipos diferentes de lentivirus, el VIH-1 y el VIH-2.⁵

La teoría que, en el curso de estos años, ha ganado mayor aceptación en cuanto al origen del VIH propone que este virus deriva de un polimorfismo de un virus que afecta a varias especies de chimpancés del continente africano, denominado Siv (Simian immunodeficiency virus).^{5,6} El virus, según algunos estudios, se transmitió a la especie humana a través de la exposición de la sangre infectada de estos chimpancés con la membrana mucosa del individuo. Según la teoría recién citada, el virus de la inmunodeficiencia humana sería una zoonosis, es decir, una infección que se transmite a la especie humana a través de otra especie.⁵

El VIH-1 se puede dividir en 4 grupos distintos, denominados M, N, O y P. Cada uno de los diferentes grupos es el resultado de la transmisión con diferentes especies. El grupo M siempre ha representado la mayoría de las infecciones y hoy en día se puede encontrar en cualquier parte del mundo. Según algunos estudios, nació de una única cepa africana que se extendió en la década de 1960 en América y otros países occidentales. El grupo M, a su vez, se puede dividir en 9 subtipos (A-D, F-H, J, K).⁵

Los grupos N y O son todavía poco conocidos y la mayoría están delimitados en la zona de Camerún. En 2009 se identificó el grupo P en una mujer de Camerún.^{5,6}

Los análisis demográficos muestran que el virus se propagó en un momento en que las ciudades, especialmente Leopoldville, se estaban expandiendo. Entonces, el colonialismo y la urbanización han contribuido a la propagación incontrolada del virus y, por lo tanto, a establecer una pandemia.^{5,6}

El VIH-2, desde que se descubrió, se ha mantenido limitado en las regiones de África Occidental, con una mayor prevalencia en las regiones de Senegal y Guinea-Bisáu. Esto se explica porque, en comparación con VIH-1, tiene una carga viral más baja y esta hace que se transmita con menor frecuencia. La transmisión del VIH-2 de madre a hijo es casi del todo imposible.^{5,6}

1.3 FACTORES DE RIESGO Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIH

Después de que las primeras infecciones ocurrieran a través del coito entre homosexuales, de las que se habló por primera vez en 1981, la literatura científica, a lo largo de los años, ha descrito diferentes mecanismos de transmisión del VIH.⁷

Entre estas encontramos: contacto sexual sin protección con una pareja infectada, transmisión vertical o perinatal de madre a hijo durante el embarazo, parto o lactancia, transfusión de sangre infectada, inyección con objetos contaminados en usuarios de drogas y lesiones biológicas en el trabajo.⁷

Un ejemplo característico está representado en Europa del Este y Asia Central, donde, de 2001 a 2009, las infecciones por el VIH se triplicaron debido a las relaciones sexuales sin protección y al uso de drogas.⁸

Las relaciones sexuales sin protección son la principal fuente de contagio.⁷ La transmisión heterosexual representa aproximadamente el 70% de la infección en todo el mundo.⁸ Con respecto al tipo de relación sexual, los datos indican que el coito anal

es el que presenta mayor riesgo de contagio con una frecuencia de 1 exposición de cada 3. El sexo vaginal tiene una frecuencia de una exposición de cada 10 y finalmente el coito oral representa la forma menos frecuente de transmisión sexual.^{7,8}

Los factores de riesgo como úlceras genitales, embarazo, circuncisión, estadio de la enfermedad y carga viral influyen mucho en la transmisión del virus.

De hecho, las personas con un estado de infección agudo tienen una tasa de contagio más alta que las personas con una infección establecida, mientras que la circuncisión, según algunos estudios, parece reducir la infección en aproximadamente un 60% en la pareja masculina.⁸

Los datos epidemiológicos dicen que unos 420.000 niños se infectan cada año por transmisión vertical y que 9 de cada 10 veces estas infecciones se localizan en el continente africano.⁷

En los países industrializados, las medidas preventivas en el banco de sangre hacen que las infecciones por transfusión de sangre sean siempre menores, aunque en algunos países en desarrollo las medidas de precaución son deficientes y esto hace que la frecuencia sea mayor.⁷

Diferentes estudios han demostrado que quienes consumen drogas psicoestimulantes tienen un mayor riesgo de contraer la infección y la razón de esto se encuentra en el efecto estimulante de estas sustancias que lleva al sujeto a tener un comportamiento agresivo como un aumento de la actividad sexual y la reutilización de agujas.⁷

Los factores que aumentan el riesgo de infección en el personal sanitario son la alta carga viral del paciente, el contacto con grandes volúmenes de sangre infectada y el contacto prolongado.⁷ Además, factores socioeconómicos como la falta de educación,

problemas familiares y sociales, dificultades económicas, estar en prisión pueden influir en la mayor transmisión del VIH.⁷

1.4 MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL VIH

No existe un diagnóstico clínico de seguridad del VIH, por ello es necesario contar con técnicas de laboratorio para tener un diagnóstico de seguridad.⁹

En el mercado existen distintas técnicas de laboratorio que podemos dividir en técnicas directas e indirectas.¹⁰

Las técnicas directas tienen la ventaja de diagnosticar la infección precozmente, pero tienen el inconveniente de ser muy caras, entre estas encontramos la detección de Antigenemia p24.¹⁰

Las técnicas indirectas se basan en la detección de anticuerpos en el suero, entre estas encontramos la prueba ELISA y la prueba de confirmación Western Blot.¹⁰

Para que el resultado sea positivo es necesario realizar 3 técnicas con un principio distinto, siendo obligatorio que una de ellas sea el Western Blot.⁹

Después de 13-14 días, los anticuerpos y antígenos p24 pueden detectarse en la sangre mediante la técnica de screening o ELISA. Esta técnica tiene una sensibilidad del 99,9% y una especificidad que se encuentra entre el 99,5 y el 99,9%.⁹

Si hay anticuerpos positivos en el test ELISA, se realiza una prueba de confirmación, dada por Western Blot. Actualmente esta prueba es semiautomatizada, pero los resultados son subjetivos porque se basan en la identificación de bandas coloreadas. Esta prueba permite seguir el curso de la infección.⁹

Se encuentran disponibles en el mercado unas técnicas denominadas STARHS que consisten en el uso de 2 pruebas ELISA para la identificación de anticuerpos, una de

estas pruebas se modifica para que la sensibilidad sea menor. Si el resultado es positivo en ELISA convencional y negativo en ELISA modificado, significa que la infección es reciente.⁹ La prueba para la determinación de la carga viral se usa para tomar decisiones de tratamiento y controlar el tratamiento antirretroviral.⁹

Todas las técnicas son útiles para detectar el subtipo B, así como todos los demás subtipos menos frecuentes, pero no son útiles para identificar el VIH-2.⁹

1.5 ETAPAS EN LA PROGRESIÓN DEL VIH

La progresión del VIH lleva a la disminución gradual de los linfocitos CD4. Estas células juegan un papel fundamental en diversas funciones inmunológicas, por lo que la disminución de estas células lleva al huésped a la exposición de diferentes infecciones oportunistas.¹¹ Los síntomas de la enfermedad del VIH pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso de la infección. Sin embargo, las complicaciones más graves y agresivas ocurren en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 <200 / μ L.¹¹

Sin tratamiento retroviral, la infección progresaría en varias etapas.¹¹

La primera etapa de la infección por VIH es el síndrome retroviral agudo. En la mitad o dos tercios de las personas infectadas recientemente, la manifestación inicial de la infección por VIH es una enfermedad similar a la mononucleosis.¹²

La clínica del síndrome retroviral agudo no es específica y muy variable. El inicio de la enfermedad ocurre entre la primera y la sexta semana después de la exposición, pero tiene un valor máximo en la tercera semanas.¹²

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, sudoración, malestar general, mialgias, náuseas, anorexia, diarrea, faringitis no exudativa.¹²

En esta fase se detectan altos niveles de carga viral en plasma y disminución de linfocitos T CD4.¹¹

La segunda etapa es la infección crónica precoz. Esta fase que es asintomática y puede durar varios años. Las manifestaciones clínicas pueden ser fatiga intermitente, dolor de cabeza, sudores nocturnos, fiebres leves, inflamación de los ganglios linfáticos, pérdida de peso, candidiasis oral, malestar y diarreas. Además, el recuento de células CD4 será normal o disminuirá ligeramente y la carga viral será baja.¹¹

La tercera etapa de la enfermedad es la infección crónica intermedia. En esta fase tenemos una carga viral alta y una disminución de linfocitos T CD4. Desde un punto de vista clínico se producen lesiones bucales.¹¹

La cuarta y última etapa de la enfermedad es la infección crónica tardía o sida. En esta fase hay un aumento de la carga viral y los linfocitos T CD4 por debajo de 200/ μ L.¹¹

Las manifestaciones clínicas que aparecen en esta etapa son infecciones oportunistas, neoplasias, linfadenopatía generalizada, pérdida de peso severa, fatiga, diarrea crónica, fiebre crónica, sudores nocturnos y demencia.¹¹

1.6 ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL VIRUS DEL VIH

Fue durante la década de 1980 cuando el mundo se enfrentó a un problema que antes era desconocido para la comunidad científica y la población en general, el sida. En 1983, se aisló el retrovirus y esto dio lugar a tres décadas de intensa investigación dirigida a prevenir y tratar la infección por VIH.¹³ Inmediatamente después de que se aisló el retrovirus, los receptores ubicados en la superficie de las células CD4 se identificaron como los principales receptores del virus. Este descubrimiento permitió

monitorear el recuento de CD4 y así establecer un correcto seguimiento de las personas infectadas.¹³

A finales del siglo XX, habíamos obtenido informaciones importantes sobre el ciclo de vida del virus. Este nuevo conocimiento permitió a los científicos experimentar una terapia antirretroviral, que llevó, en el 1987, a la comercialización de la Azidotimidina, conocido con el nombre comercial de Zidovudina. Gracias a esta terapia, podemos decir que esta enfermedad ya no es fatal como lo fue antes, sino una enfermedad crónica controlable. El continuo progreso científico ha hecho que, después de una década, se introduzca una nueva terapia que combina el uso de diferentes fármacos. Incluso hoy en día, la investigación médica intenta mejorar y actualizar las opciones terapéuticas con el objetivo de derrotar la enfermedad para siempre.¹³

A pesar de los enormes éxitos en términos de descubrimiento, hoy en día el VIH sigue infectando implacablemente a una buena parte de la población mundial.¹³

De hecho, los datos epidemiológicos nos dicen que a finales de 2008 cerca de 33,4 millones de personas vivían con el VIH, un aumento del 16% comparado con 2001.¹⁴

El VIH sigue siendo uno de los peores problemas de salud pública del mundo. De ahí la importancia de una correcta vigilancia epidemiológica del virus.¹⁴

Aunque el virus se ha propagado a cualquier punto del planeta, hay zonas donde la propagación es mucho mayor.¹⁵ La razón de esta desigualdad en la propagación del virus se encuentra en diferentes factores socioculturales, económicos y políticos.¹⁴

África subsahariana representa aproximadamente el 68% de las personas infectadas por VIH en todo el mundo.¹⁵

En el mundo industrializado, los Estados Unidos son el país más afectado por el VIH. Aproximadamente 3/4 de los casos nuevos se registran en hombres.

Afortunadamente, la transmisión vertical se ha eliminado casi por completo mediante lo screening prenatal.¹⁵

España, Italia, Francia, Portugal y el Reino Unido son los países más afectados en el territorio de Europa Occidental. Rusia y Ucrania son los países con mayor número de casos en Europa del Este.¹⁵ Numerosos estudios muestran que el subtipo predominante en la mayoría de los países de Europa occidental es el B, mientras que el subtipo A prevalece en Europa del Este.¹⁶

La creación del “Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GeSIDA)”, la labor de la “Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE)” y la formación de la “Red de Investigación en Sida (RIS)” sentaron las bases para la investigación sobre el VIH en territorio español. Debido a la crisis económica estas investigaciones han sufrido recortes económicos que, según los estudios, tendrán un impacto dramático en el avance de la investigación. Los avances recientes son un buen augurio para poner fin a esta dramática enfermedad, pero es necesario proteger y preservar estos fondos.¹⁷

1.7 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VIH EN ESPAÑA

La expansión inicial del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en España se produjo principalmente por el uso compartido de jeringas. La transmisión parenteral determinó una rápida diseminación de la infección, y durante años España la incidencia de sida más alta de Europa, con el pico en 1994.¹⁸ Se estima que alrededor de 120.000 personas en España están infectadas por el VIH y alrededor del 30% de ellas no lo saben. Según algunos estudios, este 30% es responsable de

aproximadamente el 50% de las nuevas infecciones. Esto explica que el diagnóstico precoz sea fundamental. España ocupa el 4º puesto, a nivel europeo, con 29,1 casos por millón de habitantes.¹⁴ Desde el inicio de la epidemia en España hasta el 2019 se notificaron 88.135 casos de Sida y en el periodo 2011-2018 la neumonía *Pneumocystis jirovecii* ha sido la enfermedad definitoria de Sida más frecuente con una tasa del 28,8%, seguida de la tuberculosis y de la candidiasis esofágica.³ Los datos sobre los nuevos casos de VIH registrados entre el 2009 y el 2018 demuestran que la tendencia es descendente. La transmisión entre personas que se inyectan drogas y la transmisión mediante contactos heterosexuales muestran una disminución.¹⁹ En el año 2018 se diagnosticaron 3.244 nuevos casos de VIH en España con una tasa de 8,65 por 100.00 habitantes. Entre los nuevos casos el 85,3% eran hombres y la media de edad fue de 36 años. La transmisión homosexual es la más frecuente con una tasa del 56,4% de los nuevos casos. El 37,6% de los nuevos casos de VIH se realizó en extranjeros, suponiendo más del tercio de los nuevos diagnosticados de VIH en el 2018. Además, el 47,6% de los nuevos casos presentaron un diagnóstico tardío.¹⁹ En general, las tasas de nuevos casos de VIH son similares a las de otros países de la región europea de la OMS y la vía de transmisión sexual sigue siendo la predominante. Después de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad en los años 90, la curva de los nuevos casos de Sida sigue siendo descendente.¹⁹

1.8 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH

En 1987, se aprobó el uso clínico de Zidovudina para el tratamiento del VIH. Poco después, a este primer fármaco FARV se le añadió otro grupo de fármacos denominados ITIAN, que se utilizaron durante mucho tiempo durante la década tanto en monoterapia como en combinación. Esta terapia pronto fracasó debido al desarrollo de resistencias frente a estos fármacos. Fue en 1996 cuando se añadió un inhibidor de la proteasa IP a una pareja de ITIAN y esto permitió suprimir la replicación del VIH de forma duradera.²⁰

A esta combinación de FARV con dos ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótidos (ITINN) se le denomina “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA).²⁰

El tratamiento antirretroviral ha disminuido la mortalidad y mejorado la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. También aumenta el número de linfocitos T CD4, mantiene la replicación viral suprema y previene la transmisión sexual del VIH.²⁰ La terapia antirretroviral es incapaz de curar definitivamente el VIH porque el virus permanece latente en numerosos reservorios celulares.²⁰ Sin embargo, la terapia ha permitido que esta enfermedad se transformase de fatal a crónica.¹⁵

Diferentes estudios realizados con el objetivo de definir la eficacia de la terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH aguda o reciente han demostrado que en estos pacientes la terapia antirretroviral no ha mostrado beneficios clínicos ni inmunológicos en comparación con pacientes no tratados. La recomendación actual es la de no iniciar la terapia durante las etapas de la infección aguda a menos que esta ocurra con problemas sistémicos graves.²⁰

En pacientes con infección crónica, la mayoría de las recomendaciones indican que la terapia antirretroviral debe iniciarse en pacientes que tienen menos de 500 linfocitos CD4 + / L.²⁰

En presencia de pacientes con infecciones oportunistas definitorias de sida, se debe iniciar una terapia de manera temprana. Un estudio ha demostrado que la tasa de progresión a sida o muerte en los que iniciaron el TAR de forma precoz fue un 49% menor que la de los que lo iniciaron de forma diferida.²⁰

1.9 PERSPECTIVAS FUTURAS

La promoción del diagnóstico temprano conduciría a un beneficio importante tanto en términos de individualidad como de colectividad. A nivel individual porque permitiría tratar la enfermedad de forma más eficaz y así mejorar el pronóstico y, sobre todo a nivel colectivo, porque una persona consciente de estar infectada muy probablemente cambiaría su comportamiento. Por tanto, el diagnóstico precoz debe ser una de las prioridades dentro de los programas de prevención.¹⁴

En Cataluña, una serie de campañas dirigidas a la detección de anticuerpos anti-VIH ha mostrado beneficios significativos, de hecho, se ha producido un aumento de las pruebas realizadas en los centros de atención primaria y una disminución del retraso en el diagnóstico.¹⁴

Además, las pruebas de detección rápida deben ser más accesibles, especialmente en poblaciones susceptibles, y las políticas sanitarias deben orientarse a promover y hacer más accesibles las pruebas de detección de anticuerpos.¹⁴

Los millones de casos esparcidos por la población mundial nos recuerdan que una prioridad científica es sin duda la búsqueda de una posible cura para el VIH. Los

enfoques terapéuticos innovadores necesitan más investigación. Entre los diferentes enfoques encontramos tratamientos basados en inmunidad, trasplante de médula ósea y vacuna.¹³

Numerosos estudios tienen como principal objetivo la generación de nuevos fármacos antirretrovirales con nuevos mecanismos de acción que representen una opción terapéutica para quienes han desarrollado resistencias. Otros estudios se dirigen a los reservorios de VIH, como alternativa a los tratamientos antirretrovirales, que permitirían una remisión prolongada de la infección.²¹

La alternativa más eficaz, sin duda, sería la comercialización de una vacuna. La diversidad y complejidad del VIH representa uno de los mayores desafíos en la generación de vacunas.²²

2. MANIFESTACIONES ORALES DEL VIH

La pandemia de infección por el VIH afecta a millones de personas en todo el mundo. Esta situación nos hace comprender que una investigación más profunda del problema es necesaria para todos los que trabajan en el campo de la salud, incluido el odontólogo.²³

Diferentes estudios, realizados con diferentes metodologías e investigaciones, indican que la frecuencia de lesiones bucales es muy alta en pacientes con VIH, de hecho, alrededor del 50% de las personas con VIH tienen lesiones bucales y alrededor del 80% de las personas con sida tienen lesiones bucales.²⁴

Muy a menudo estas lesiones representan la primera manifestación de la enfermedad. Por tanto, la presencia de lesiones bucales relacionadas con el VIH puede permitir al odontólogo realizar un diagnóstico precoz y mejorar el curso de la enfermedad.¹¹

En condiciones normales, el epitelio que recubre la mucosa bucal realiza la función de proteger al huésped de los microorganismos infecciosos. Pero en pacientes con VIH / sida, el epitelio sufre cambios moleculares que hacen que sea más susceptible.

Aunque la terapia antirretroviral aumenta la cantidad de linfocitos CD4, no puede recuperar el estado inmunológico de las células epiteliales y, por lo tanto, no puede disminuir la mayor susceptibilidad a las infecciones en pacientes con VIH.^{24,25}

Diferentes estudios muestran que a través de la introducción del TARV, han disminuido algunas manifestaciones orales íntimamente relacionadas con el VIH, como el sarcoma de Kaposi, la leucoplasia pilosa, la enfermedad gingival y periodontal y las ulceraciones de la mucosa oral; otras manifestaciones orales como la candidiasis orofaríngea se mantuvieron constantes, mientras que aumentaron las lesiones papilomatosas y patologías de las glándulas salivales.^{24,25}

En la década de los 80 se propuso una clasificación de las lesiones bucales relacionadas con el VIH en función del grado de asociación y frecuencia de estas lesiones con el virus de la inmunodeficiencia humana.^{23,24,25}

Las lesiones orales, para adultos, se dividieron en fuertemente asociadas con infección por VIH, menos comúnmente asociadas con infección por VIH y lesiones vistas en infección por VIH en adultos.^{24,25}

En los niños, se dividieron en lesiones fuertemente asociadas con infección por VIH, lesiones menos comúnmente asociadas con infección por VIH y lesiones fuertemente asociadas con la infección por VIH, pero raras en niños.^{23,25}

En las Tablas 1 y 2 se enumeran, respectivamente, las lesiones orales asociadas con adultos y niños infectados por VIH.

CLASIFICACION DE LESIONES ORALES EN PACIENTES ADULTOS CON VIH/SIDA	
LESIONES ORALES FUERTEMENTE ASOCIADAS A VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis <ul style="list-style-type: none"> - Pseudomembranosa - Eritematosa • Leucoplasia oral vellosa o pilosa • Sarcoma de Kaposi • Linfoma no Hodgkin • Enfermedades periodontales <ul style="list-style-type: none"> - Eritema gingival lineal - Gingivitis ulcero-necrosante aguda - Periodontitis ulcero-necrosante aguda
LESIONES MENOS COMÚNMENTE ASOCIADAS A VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones bacterianas atípicas • Pigmentaciones melánicas • Patología de glándulas salivales <ul style="list-style-type: none"> - Xerostomía - Aumento de volumen • Infecciones virales <ul style="list-style-type: none"> - Virus de papiloma humano - Virus herpes simple - Virus varicela-Zoster • Ulceraciones inespecíficas
LESIONES VISTAS EN INFECCION POR VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de arañazo de gato • Reacciones a medicamentos • Infecciones por hongos distintos a <i>Cándida</i> spp. • Infecciones virales por CMV • Alteraciones neurológicas: neuralgia del trigémino

TABLA 1: Clasificación de las lesiones orales en pacientes adultos con VIH/SIDA.^{24,25}

CLASIFICACION DE LESIONES ORALES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON VIH	
<p>LESIONES ORALES FUERTEMENTE ASOCIADAS A VIH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis <ul style="list-style-type: none"> - Pseudomembranosa - Eritematosa - Queilitis angular • Infecciones por Herpes virus • Eritema gingival lineal • Hiperplasia parotídea • Ulceraciones aftosas recurrentes
<p>LESIONES ORALES MODERADAMENTE ASOCIADAS A VIH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis seborreica • Infecciones bacterianas <ul style="list-style-type: none"> - Estomatitis ulcerativa necrotizante • Enfermedad periodontal <ul style="list-style-type: none"> - Gingivitis ulcerativa necrotizante - Periodontitis ulcerativa necrotizante • Infecciones víricas <ul style="list-style-type: none"> - Citomegalovirus - Virus del papiloma humano - Varicela-virus Zoster: herpes Zoster y varicela • Xerostomía
<p>LESIONES FUERTEMENTE ASOCIADAS CON VIH, PERO RARAS EN NINOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoma de Kaposi - Linfoma de no Hodgkin • Leucoplasia vellosa • Úlcera asociada a tuberculosis

TABLA 2: Clasificación de las lesiones orales en pacientes pediátricos con VIH.^{23,25}

2.1 INFECCIONES MICÓTICAS

En pacientes inmunocompetentes, *Cándida* spp. coloniza la piel y las membranas mucosas de las cavidades genital, intestinal y bucal. Sin embargo, en condiciones de inmunosupresión, como en el caso del VIH, la colonización puede crecer sin control y generar una infección.²⁶

Cándida spp. representan, con mucho, las infecciones más frecuentes en pacientes infectados por el VIH, considerando todos los rangos de edad, sexo y raza.^{23,24,25,26}

La prevalencia de la infección por *cándida* en pacientes con VIH se ha mantenido constante en el curso de los años, con valores del 23,7%-94% en el 1980, 7%-55% en el 1990 y 30-80% en las últimas décadas.²⁷

En un estudio retrospectivo con un seguimiento de 2 años, realizado en Birmingham, Alabama, se demuestra que entre los pacientes tratados con terapia antirretroviral desde 2000 hasta 2006 se encontró al menos una lesión oral en el 35,8% de los pacientes, siendo candidiasis orofaríngea la más frecuente con 74,9%.²⁵

Algunos estudios de investigación han demostrado que existe una probabilidad 25 veces mayor de contraer candidiasis en niños VIH positivos que en niños seronegativos.²³

El inicio de la infección por *cándida* está relacionado con linfocitos T CD4 <200 / mm³, alta carga viral y progresión de la enfermedad.^{23,26}

Tanto en pacientes adultos como en lactantes, la aparición de candidiasis en la cavidad oral es un predictor de la progresión de la enfermedad en sida.²³

La especie de *cándida* spp. que con más frecuencia se aísla es *Cándida Albicans*.^{23,24,26} Entre las especies de *Cándida* no *Albicans* más frecuentemente aisladas se encuentran *C. Glabrata*, *C. Paraosilosis*, *C. Tropicalis*, *C. Krusei*.^{24,26}

Las formas clínicas de candidiasis intraoral que se encuentran con más frecuencia en pacientes VIH positivos son candidiasis pseudomembranosa, candidiasis eritematosa y queilitis angular.^{23,24}

La candidiasis pseudomembranosa es la forma clínica más común.^{23,24,25}

Desde el punto de vista clínico, la candidiasis pseudomembranosa se caracteriza por la presencia de placas de color blanco amarillento de consistencia blanda, preferentemente localizadas en el dorso de la lengua, mucosa yugal y en el paladar duro y blando, que se eliminan fácilmente al rasparlas dejando una superficie inflamada.^{11,23,24,25}

Los pacientes pueden estar asintomáticos o tener una sensación de ardor.²⁴

El diagnóstico es básicamente clínico, complementado con cultivo.²⁴

La candidiasis eritematosa se presenta como una atrofia del epitelio y de las papilas filiformes y en forma de manchas rojas, planas, localizadas en la superficie dorsal de la lengua y el paladar duro.^{11,23,24,25}

Como la candidiasis pseudomembranosa, el diagnóstico es fundamentalmente clínico, pero en la forma eritematosa, los pacientes suelen manifestar con más frecuencia una sensación ardiente.²⁴

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con liquen atrófico erosivo y lesiones secundarias a sífilis.²³

La queilitis angular se suele manifestar con mayor frecuencia en los pacientes infantiles y afecta las comisuras bucales, donde se manifiesta produciendo una superficie eritematosa en forma de grietas.^{11,23}

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con la queilitis producida por Herpes o Staphylococcus.²³



Fig.1a Candidiasis pseudomembranosa²⁴



Fig.1b Candidiasis eritematosa²⁴



Fig.1c Queilitis angular²⁴

2.2 LEUCOPLASIA VELLOSA ORAL

Otra lesión oral fuertemente relacionada con el VIH es la leucoplasia oral vellosa.

La leucoplasia vellosa es una infección oportunista producida por el virus de Epstein-Barr que se relaciona frecuentemente con el virus de la inmunodeficiencia humana, aunque puede presentarse en otros patrones inmunosupresores distintos al VIH.^{4,23,24} Se describió por primera vez en 1984, cuando Greenspan et al. encontraron una nueva forma de leucoplasia oral en hombres homosexuales en el área de San Francisco.

Desde entonces, la asociación entre leucoplasia y VIH ha sido ampliamente documentada, afectando principalmente a pacientes con recuentos de CD4 $< 0,3 \times 10^9 / L$.²⁸

La prevalencia de leucoplasia oral tiene una curva decreciente, pasando de 26% en la década de 1980 a 17,8% en la de 1990 y 11,6% en la de 2000.²⁷

En los niños es más común en el grupo de edad que va de los 7 a los 11 años y muy poco frecuente en los menores de 5 años.²³

Desde el punto de vista clínico, la leucoplasia vellosa oral se manifiesta como una lesión blanca indolora de superficie irregular, localizada con mayor frecuencia en los

bordes laterales de la lengua, unilateral o bilateral, y que no se desprende al raspado.^{23,24,25,28}

El diagnóstico es principalmente clínico, aunque se requiere un estudio histopatológico adicional. Es posible diagnosticar el virus de Epstein-Barr en lesiones leucoplásicas mediante PCR, evitando así la necesidad de una biopsia.^{24,25}

La hibridación in situ es el método más empleado para detectar el virus Epstein-Barr.²⁸



Fig.2a Leucoplasia vellosa oral ²⁴



Fig.2b Leucoplasia vellosa oral ²⁵

2.3 SARCOMA DE KAPOSI

Otra lesión oral fuertemente relacionada con el VIH es el sarcoma de Kaposi.

El sarcoma de Kaposi fue descrito por primera vez por Moritz Kaposi, en 1870, como "sarcoma idiopático cutáneo pigmentado y múltiple".²⁹

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia maligna angioproliferativa relacionada con el virus del herpes humano 8 y la progresión de la neoplasia es directamente proporcional al estado inmunológico del paciente.²⁴

El virus del herpes 8, por sí solo, no es suficiente para desarrollar el sarcoma de Kaposi, se necesitan una serie de cofactores para inducir el sarcoma de Kaposi, siendo el principal la supresión de la inmunidad del huésped.³⁰

Los datos epidemiológicos describen una prevalencia del 2,4% en los años 80, del 2,7% en los 90 y del 7,4% en los 2000, con una distribución claramente a favor de los países en desarrollo.²⁷ La prevalencia en niños es muy baja, ya que el principal agente causal es la transmisión entre personas sexualmente activas o las transfusiones de sangre.²³

Hay 4 formas distintas de sarcoma de Kaposi: clásico, endémico (africano), yatrogénico o asociado a trasplante y epidémico o asociado al VIH.^{29,30}

Las lesiones orales se presentan en todas las formas distintas, pero con mayor frecuencia en la forma asociada al VIH.³⁰ Se estima que en los pacientes VIH positivos con sarcoma de Kaposi, alrededor del 20% de las primeras manifestaciones de la neoplasia ocurren en la cavidad oral.^{29,30}

El sarcoma de Kaposi se localiza con mayor frecuencia en el paladar, las encías y el dorso de la lengua y su presencia se reconoce como definitiva de sida.^{24,30}

El aspecto clínico de las lesiones bucales varía según el estadio de la enfermedad. En las primeras etapas, las lesiones orales tienden a ser planas y asintomáticas con un color rojo-violáceo. Las lesiones pueden alcanzar dimensiones importantes y causar deformidad facial, alteraciones funcionales, ulceraciones y movilidad dentaria.^{24,29,30}

Cuando las lesiones son grandes y están localizadas en el paladar o la encía, se puede observar una pérdida de hueso alveolar en las imágenes radiográficas.²⁴

Una complicación frecuente es el linfedema, que se da por afectación del endotelio de los vasos linfáticos. La presencia de linfedema, recuento de linfocitos CD4 < 200 y úlceras, son signos de mal pronóstico de la enfermedad.²⁹

El diagnóstico definitivo se da mediante biopsia y estudio histopatológico.²⁴

Los últimos estudios han demostrado que la terapia antirretroviral combinada con quimioterapia es eficaz para reducir la progresión del cáncer. Además, los estudios han demostrado que el sarcoma de Kaposi es un tumor radiosensible, con resultados de remisión completa local muy altos.²⁹



Fig.3a Sarcoma de Kaposi ²⁴



Fig.3b Sarcoma de Kaposi ²⁵

2.4 LINFOMA NO HODGKIN

El linfoma no Hodgkin representa, después del sarcoma de Kaposi, el segundo cáncer en términos de frecuencia más estrechamente relacionado con el VIH / sida.^{24,31}

Al igual que el sarcoma de Kaposi, el linfoma de no Hodgkin también se define como una neoplasia definitoria de sida.²⁴

Los linfomas no Hodgkin son el resultado de una proliferación descontrolada de precursores linfoides inmaduros que se acumulan progresivamente en el hospedador.³¹

Los linfomas no Hodgkin son más frecuentes en varones hispanos y en sujetos que han contraído el VIH por contacto sexual, de contra son muy poco frecuentes en niños.³¹

La mayoría de las personas con VIH y linfoma no Hodgkin tienen un recuento de linfocitos CD4 de 100-200 células / mm³.³¹

El linfoma no Hodgkin, a nivel oral, se manifiesta como masas de tejido blando y necrosis de los tejidos que afectan principalmente amígdalas, paladar, mucosa bucal, lengua, piso de boca y región retromolar.^{24,31}

Las lesiones de tejidos blandos son asintomáticas y generalmente aparecen como un aumento de volumen. La movilidad dental y la rizólisis pueden ocurrir en pacientes dentados.³¹ Para hacer un diagnóstico de certeza es necesario realizar una biopsia y un estudio histopatológico.²⁴



Fig.4a Linfoma no Hodgkin ²⁴



Fig.4b Linfoma no Hodgkin ²⁵

2.5 LESIONES PERIODONTALES

Entre las lesiones periodontales relacionadas con el VIH encontramos el eritema gingival lineal y las enfermedades periodontales necrotizantes, estas últimas se pueden clasificar en gingivitis ulcerosa-necrosante, periodontitis ulcerosa-necrosante y estomatitis necrosante.^{24,32} Se cree que la gingivitis necrosante, la periodontitis necrosante y la estomatitis necrosante representan diferentes etapas de la misma enfermedad y reflejan la progresión del VIH hacia el sida.³²

Las terapias antirretrovirales han disminuido la prevalencia de la enfermedad periodontal destructiva en pacientes con VIH. Sin embargo, en los países en desarrollo, debido a las dificultades para acceder a las terapias antirretrovirales y a una menor higiene, la prevalencia de estas lesiones es mayor.³²

El eritema lineal gingival se describe como una banda roja intensa localizada en el margen de la encía que no presenta úlceras ni sangrado.²⁴ La intensidad de la inflamación es desproporcionada con la cantidad de placa encontrada y además no remite después de remover la placa bacteriana y un correcto control de la higiene.^{11,24} Esta lesión ocurre con mayor frecuencia en los dientes anteriores.³³

Sin embargo, se desconoce la etiología, pero se cree que puede ser una lesión fungicida.²³ Un estudio histopatológico encontró un aumento de linfocitos polimorfonucleares en pacientes VIH positivos con eritema gingival en comparación con individuos VIH negativos. Los leucocitos polimorfonucleares juegan un papel importante en el control de la infección por *Cándida*.³³ Además, numerosos estudios han encontrado la presencia de *Cándida albicans* y *dublinsiensis* en pacientes con eritema lineal, todo esto sugiere que se trata de una lesión relacionada con los hongos.²³

La gingivitis ulcerosa-necrosante se caracteriza por ulceración y necrosis de las papilas interdentales, sangrado espontáneo, halitosis, dolor.^{11,25}

La gingivitis necrosante se limita a los tejidos gingivales sin pérdida de inserción ósea. A diferencia de la gingivitis ulcerosa-necrosante, en la periodontitis ulcerosa-necrosante hay una afectación del ligamento periodontal y del hueso alveolar con un incremento de la movilidad dentaria.³³ En las radiografías dentales tomadas en pacientes con periodontitis necrosante, se evidencia una pérdida significativa de la cresta ósea y del hueso alveolar.²⁵

Este tipo de enfermedad periodontal no es exclusiva de los pacientes infectados por VIH/sida, de hecho, puede ocurrir en pacientes diabéticos mal controlados.²⁴



Fig.5a Enfermedad periodontal agresiva ²⁴



Fig.5b Enfermedad periodontal agresiva ²⁵

2.6 INFECCIONES VÍRICAS

El virus del herpes simple está muy extendido en toda la población mundial, sin embargo, en pacientes con VIH la persistencia de las lesiones puede ser mucho más prolongada y presentarse en zonas poco habituales como en la mucosa no queratinizada.^{24,25} En pacientes con VIH, la prevalencia del virus del herpes humano en la saliva es alrededor de 4,3 a 26,2 veces mayor que en las personas no infectadas por el VIH.²⁵ El virus del herpes simple se manifiesta en forma de vesículas seguidas de un pródromo que provoca una sensación pulsátil y finalmente provoca úlceras que remiten en 10 a 14 días. Por lo general, las lesiones ocurren en los labios, las encías, el paladar y en el dorso de la lengua.²⁴ En los niños, la gingivoestomatitis herpética primaria es la más común. En niños con VIH, en ocasiones pueden aparecer fiebre, irritabilidad y linfadenopatía submandibular. Además, en cuadros graves de VIH, las úlceras pueden volverse crónicas y provocar situaciones de emergencia hospitalaria.²³ La infección por Herpes Zoster de la cavidad bucal se produce como resultado de la reactivación del virus varicela Zoster provocada por inmunosupresión. La infección se manifiesta en forma de un dolor insoportable y puede provocar el secuestro óseo y la pérdida de dientes. Un recuento bajo de linfocitos T CD4 y el uso de terapia antirretroviral se consideran factores de riesgo de infección por herpes Zóster.³⁴ El virus del papiloma humano se manifiesta en distintas manifestaciones clínicas. Las formas más relacionadas con el VIH son el papiloma de células escamosas, el condiloma acuminado, la verruga vulgar y la hiperplasia focal epitelial.²⁴ El papiloma escamoso se presenta en forma de una superficie irregular con proyecciones digitiformes que se asemejan a una coliflor.²⁴

El condiloma acuminado tiene múltiples nódulos blancos o rosáceos con una superficie irregular.²⁴

La verruga vulgar es la manifestación más frecuente provocada por el papiloma humano en la piel, pero también ocurre con menor frecuencia en el paladar duro y en la encía. Se presenta en forma de lesiones exofíticas de color blanco con límites bien definidos.²⁴



Fig.6 Virus herpes simple intraoral ²⁵



Fig.7 Papiloma escamoso ²⁴

2.7 OTRAS LESIONES ORALES RELACIONADAS CON EL VIH

Las úlceras orales recurrentes representan un pequeño porcentaje de las lesiones orales en pacientes VIH positivos.³⁴ Ocurren entre el 2 y el 5% de la población infantil con VIH.²³ Las úlceras pueden ser solitarias o múltiples.^{24,34} En general, en pacientes VIH positivos miden más de 0,5 cm y en algunos casos pueden llegar a 2-3 cm.²⁴

Se localizan tanto en la mucosa epitelial no queratinizada como en la queratinizada y provocan dolor.²⁴ Debido a la inmunosupresión, las úlceras tienden a presentarse de manera atípica en los pacientes con VIH, ya que generalmente falta el halo eritematoso clásico que rodea la úlcera.^{24,34}

La hiperplasia de las glándulas salivales afecta a la glándula parótida con mayor frecuencia y en algunos pacientes puede representar la primera manifestación clínica del VIH.²⁴ La hipertrofia de la glándula parótida es mucho más frecuente en los niños infectados por el VIH que en los adultos VIH positivos.²³ La observación clínica muestra un agrandamiento de la glándula que produce deformidad facial, pero generalmente es asintomático.²³ La xerostomía puede ser el resultado del agrandamiento de la parótida.²⁴ En los pacientes con VIH, la xerostomía plantea un problema, ya que aumenta la prevalencia de Cándida y caries.²³ Además, la xerostomía está relacionada con el uso de terapia antirretroviral, así como con el uso de antidepresivos de amplio espectro que se suelen emplear en estos pacientes.^{23,24} Otra manifestación oral que a lo largo de los años se ha asociado con la infección por VIH es la pigmentación melánica intraoral. Al diagnosticar la asociación entre VIH y pigmentación intraoral, es necesario excluir que las pigmentaciones no sean de tipo étnico o que sean causadas por anemia.³⁴ Se necesitan otros estudios prospectivos a largo plazo para comprender completamente la relación con el VIH.³⁴



Fig.8 Úlcera intraoral ³⁴



Fig.9 Pigmentación intraoral ³⁴

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

He elegido este trabajo por tratarse de un tema de profunda actualidad. Debido a la importante difusión mundial de este virus me parece muy importante conocer las manifestaciones orales que puedan estar relacionadas con el VIH. La detección de estas lesiones por parte del odontólogo podría conducir hacia el diagnóstico del VIH.

Se han planteado los siguientes objetivos:

OBJETIVO PRINCIPAL

1. El objetivo principal de este trabajo es evaluar cuáles son las lesiones orales más comúnmente relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana y sida.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Establecer un correlato entre el estado inmunológico del paciente y la posible complicación odontológica.
3. Comparar la prevalencia de las lesiones orales más frecuentemente relacionadas con VIH en la era pre y post tratamiento antirretroviral.
4. Establecer un correcto seguimiento de estos pacientes desde un punto de vista odontológico.

III. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos en revistas científicas sobre “las manifestaciones orales de la infección por el VIH” publicados en los últimos 20 años.

Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed, Medline complete, Dialnet, Scielo.

Las palabras claves utilizadas fueron: “HIV”, “oral manifestations of HIV”, “treatment of HIV”, “oral candidiasis”, “lymphocytes CD4 and HIV”, “sarcoma de Kaposi”, “destructive periodontal disease” ...

La primera búsqueda se realizó en Pubmed sin límites de fecha ni un idioma en concreto y salieron 875.682 artículos buscando “HIV”.

En la siguiente búsqueda se puso el límite de fecha de 2001 hasta 2021. Salieron 241.195 artículos por “HIV”, 386 artículos por “oral manifestations of HIV”, 147.818 por “treatment of HIV”, 4.060 por “oral candidiasis”, 10.509 por “lymphocytes CD4 and HIV”, 2.208 por sarcoma de Kaposi, 2.449 por “destructive periodontal disease”.

Seguidamente se han seleccionado 44 artículos más relevantes y se han recopilado las similitudes, de los cuales 27 en idioma inglés y 17 en español.

De estos 44 artículos, 12 han sido utilizados en la discusión para estudiar en profundidad los objetivos.

Los criterios de inclusión propuestos son:

- Pacientes VIH positivos adultos y niños
- Pacientes hombres y mujeres
- Pacientes con o sin tratamiento antirretroviral
- Consentimiento informado del paciente que acepta su participación al estudio
- Pacientes que acuden periódicamente a las visitas y seguimiento

Los criterios de exclusión propuestos son:

- Pacientes que no acuden periódicamente a las visitas

IV. RESULTADOS

N°	AUTORES	AÑO	N°PACIENTES	SEXO	EDAD MEDIA	CONCLUSIONES
1	Berberi A. et al. ³⁵	2017	75	51 H 24 M	38	La progresión del VIH se relaciona con una alta prevalencia de candidiasis, leucoplasia y sarcoma de Kaposi. Cuánto menor es el recuento de linfocitos T CD4 mayor es la gravedad de las lesiones.
2	Naidu G.S. et al. ³⁶	2013	81	H: M = 2: 1	32,4	En este estudio se muestra una alta prevalencia de candidiasis, melanosis, leucoplasia vellosa oral y eritema gingival lineal en pacientes con VIH.
3	Kumar S. et al. ³⁷	2014	126 VIH+/sida 532 VIH-	60,3% H 39,7% M (VIH+) 56,4% H 43,6% M (VIH-)	36.99 (VIH+) 39,62 (VIH-)	Este estudio demostró que las personas con VIH presentaban un estado de salud bucodental peor en comparación con el grupo de control. La candidiasis oral fue la lesión más encontrada en los pacientes seropositivos.
4	Ryder M.I. et al. ³⁸	2012	Datos no especificados	Datos no especificados	Datos no especificados	Después de la introducción de las terapias antirretrovirales se han producidos cambios en la prevalencia de las lesiones órales. Es necesario desarrollar métodos de diagnóstico y

						tratamientos fáciles de usar y es necesario desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de microorganismos resistentes.
5	Subramaniam P. et al. ³⁹	2015	221	44,8% H 55,2% M	6-18	Un número muy alto de niños con VIH presentaban lesiones orales. Hay una relación clara entre el estado inmunitario y la aparición de lesiones orales. La pigmentación oral fue más frecuente en los niños que recibían tratamiento antirretroviral.
6	Lauritano D. et al. ⁴⁰	2020	2762	Datos no especificados	Datos no especificados	La candidiasis oral es la manifestación más frecuentemente encontrada en los niños seropositivos. Las lesiones gingivales se relacionan principalmente con una mala higiene que con el VIH en sí.
7	Oyedeji O.A et al. ⁴¹	2015	58	34 H (54,6%) 24 M (41,4%)	0-5: 44,8% 5-10: 46,6% >10: 8,6%	La administración de TARGA puede tener un efecto preventivo en el desarrollo de las enfermedades orales.
8	Souza A.J et al. ⁴²	2018	312	Datos no especificados	41,5	En este estudio se ha demostrado una elevada prevalencia de lesiones intraorales, caries y periodontitis en pacientes con VIH.
9	Patton L. L. ⁴³	2014	Datos no especificados	Datos no especificados	Datos no especificados	En este artículo se muestran las directrices para el

						tratamiento de las manifestaciones orales del VIH.
10	Baccaglini L. et al. ⁴⁴	2007	Datos no especificados	Datos no especificados	Datos no especificados	Este artículo indica las directrices para el tratamiento de las lesiones orales del VIH, las necesidades de investigación y las opiniones de los expertos.
11	Escobar J.H. ²³	2011	Datos no especificados	Datos no especificados	Datos no especificados	Es necesaria una mayor investigación clínica-epidemiológica de las manifestaciones orales en los niños seropositivos.
12	Howati E.L. et al. ²⁷	2018	97 ESTUDIOS	Datos no especificados	>18	En este artículo se evidenció una mayor prevalencia de lesiones orales en el mundo en desarrollo. La principal causa de esta diferencia es atribuida a una menor accesibilidad a la terapia antirretroviral en los países en vía de desarrollo.

TABLA 3: Datos y conclusiones de los artículos empleados para la discusión sobre pacientes con VIH y patología odontológica, desde el año 2007 hasta el 2020.

V. DISCUSIÓN

Las lesiones orales ocurren con mucha frecuencia en pacientes con VIH y la principal razón está asociada a la destrucción progresiva del sistema inmunológico.³⁵

Según los estudios llevados a cabo por Berberi y colaboradores en los que se analizan las lesiones bucales más frecuentemente relacionadas con el VIH en 75 adultos positivos se encontró que la lesión bucal más frecuente fue la candidiasis oral pseudomembranosa que representó el 80% de los casos, seguida de enfermedades periodontales con 40%, lesiones herpéticas y leucoplasia vellosa con 16%, gingivitis con 20%, úlceras orales con 12%, sarcoma de Kaposi con 8% y linfoma no Hodgkin con 4%.³⁵

Según un estudio realizado en 81 adultos seropositivos en el este de Nepal, se encontró que la candidiasis representa, con un 21%, la lesión bucal más frecuente. Otros estudios llevados a cabo en Tailandia, Camboya y Singapur han mostrado resultados similares. Entre las distintas formas de candidiasis, la candidiasis eritematosa fue la más frecuente con el 16% de los casos, seguida de la pseudomembranosa con el 4,9% y finalmente la queilitis angular con el 1,2%.³⁶ Además, en este estudio se observa que la melanosia oral fue, junto con la candidiasis, la lesión oral más frecuente con un 21%. El eritema gingival lineal se observó en el 17,3% de los casos. Se observó leucoplasia oral en el 12,3%. Se observaron gingivitis y periodontitis necrosante en el 8,6% de los casos, con una frecuencia menor que en los estudios realizados en Camboya y Tailandia. Se observaron lesiones de herpes simple en el 7,4% de los pacientes y agrandamiento bilateral de la parótida en el 3,7%. El tamaño de la exhibición fue insuficiente para detectar casos de sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin.³⁶

Tras un estudio en el que se compara la prevalencia de lesiones orales en 126 pacientes seropositivos con 532 pacientes seronegativos se observa que alrededor del 75% de los pacientes con VIH tenían algún tipo de lesión oral. De todas las lesiones, la candidiasis fue la más común entre los pacientes con VIH y esto confirmó los resultados publicados por Marino y Patton en diferentes estudios publicados previamente. Además, Ranganathan et al. mostraron mayor deterioro periodontal en pacientes seropositivos.³⁷ En el mundo desarrollado, la prevalencia media de candidiasis oral en pacientes con VIH fue del 31%. Mientras que en los países en vía de desarrollo la prevalencia de la candidiasis oral fue del 39,5%. Al comparar la prevalencia de la candidiasis oral en los distintos continentes se ha visto que la candidiasis oral es más frecuente en África con un 51% y en Asia con el 39%. La prevalencia es más baja en América y Europa con una prevalencia media del 30% y 28%, respectivamente.²⁷

Muchos estudios han demostrado que las enfermedades periodontales tienen una fuerte asociación con el VIH y esto representa un problema no solamente desde el punto de vista oral sino sistémico. Muchos de estos estudios han demostrado que, en los pacientes con una enfermedad periodontal preexistente, las lesiones periodontales y la pérdida de inserción y recesión fueron mayores.³⁸

Comparando la prevalencia de las lesiones periodontales entre los países en vía de desarrollo con los países desarrollados se observa que la prevalencia de gingivitis y periodontitis necrosante es mucho mayor en los países en vía de desarrollo, como en el caso del Sudáfrica donde estudios han demostrado una elevada prevalencia de estas lesiones.³⁸

De hecho, la prevalencia de las enfermedades periodontales fue del 9,6% en los países en vía de desarrollo y del 6,9% en los países desarrollados.²⁷ La falta de higiene y la menor accesibilidad a los sistemas de atención bucodental hacen que las lesiones periodontales sean más frecuentes en los países en vía de desarrollo.²⁷

La prevalencia de la leucoplasia vellosa oral en América fue del 17%, del 16% en Europa y menor en Asia y África donde fue del 13% y 11%, respectivamente.²⁷

La prevalencia de los trastornos de las glándulas salivares fue mayor en Asia con el 15%, en comparación con Europa dónde se registró un 9,4%, en África fue del 8% y en América del 4,6%.²⁷

África fue el continente con mayor prevalencia de sarcoma de Kaposi, con el 14% de prevalencia. En los otros continentes la prevalencia fue mucho menor.²⁷

La prevalencia de la hiperpigmentación oral fue mayor en Asia, donde se registró un 21%.²⁷

Estos resultados demuestran una asociación significativa entre candidiasis oral y VIH. Por lo tanto, a la hora de diagnosticar la candidiasis oral en la consulta odontológica sería necesario explicar al paciente la importancia de realizar una serología VIH si todavía no la tienen hecha y ponerse en contacto con su médico de cabecera.

Además, estos resultados demuestran una asociación clara entre la aparición de las lesiones orales y el nivel de desarrollo de un país. De hecho, los países menos desarrollados presentan sistemas sanitarios deficientes y menores disponibilidades de tratamiento. Además, hay algunos factores individuales que desempeñan un papel importante como la vía de transmisión, el estado del VIH, el género y el consumo de tabaco y alcohol.²⁷

Así como en adultos también en los niños la candidiasis oral representa la lesión oral más comúnmente relacionada con el VIH y puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad. La inmunodeficiencia celular junto a la falta de higiene oral de los niños diagnosticados con VIH hace que la prevalencia de las lesiones orales en los individuos con VIH sigue siendo elevada en los países en desarrollo.³⁹ Además, el diagnóstico tardío y una mayor dificultad para acceder a los tratamientos hacen que la prevalencia en los países en desarrollo sea mayor.⁴⁰ Sobre eso, Baghirath y col. informaron que los niños que viven en zonas rurales y con un bajo nivel socioeconómico tienen más lesiones orales.⁴⁰

En la población infantil se estima que la prevalencia de las manifestaciones orales relacionadas con el VIH oscila entre el 30 y el 80%.⁴⁰

En general las lesiones encontradas en los niños son muy similares a las encontradas en los adultos, pero cabe destacar una menor prevalencia de leucoplasia vellosa oral, sarcoma de Kaposi y linfoma de no Hodgkin y una mayor prevalencia de agrandamiento de la parótida.⁴⁰

Entre todas las lesiones orales, la ulceración oral es la que con menor frecuencia se ha notificado.³⁹

Algunos estudios han informado una mayor prevalencia de caries en niños seropositivos, pero muchos autores informan que la relación entre caries y VIH sigue siendo poco clara y necesita una mayor investigación.⁴⁰

En otro estudio se supone que el VIH puede inhibir la formación del esmalte, pero también este caso son necesarias ulteriores profundizaciones para aclarar la verdadera asociación.⁴¹

Un estudio publicado por Berberi y col. ha demostrado que cuanto menor es el recuento de células CD4+ mayor es el riesgo de padecer lesiones orales.

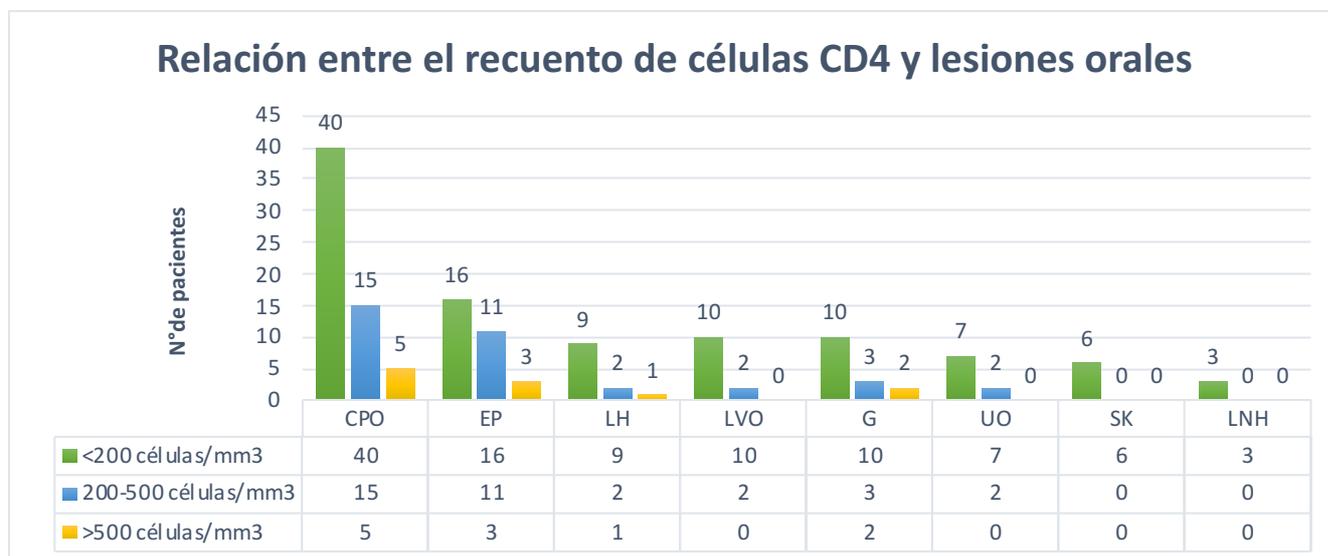


TABLA 4: Gráfico que muestra la relación entre el recuento de células CD4 y lesiones orales.³⁵

En este estudio se analiza la distribución de las lesiones orales y el recuento de células CD4+ en 75 pacientes con VIH. De estos 75 pacientes, en 45 casos el recuento de CD4 era <200 células/mm³, en 18 casos entre 200-500 células/mm³ y en 12 casos >500 células/mm³.³⁵

La manifestación oral más encontrada fue la candidiasis oral pseudomembranosa que representó el 80% de los casos, es decir 60 pacientes sobre 75.³⁵

40 de los 60 pacientes con candidiasis oral pseudomembranosa presentaban un recuento de linfocitos CD4+ <200 células/mm³.³⁵

En general, en este estudio, se observó que el 60% de las lesiones orales se produjeron en pacientes con recuento <200 células/mm³.³⁵

Moniaci y col. demostraron en estudios similares que las lesiones orales encontradas en 737 pacientes italianos con VIH estaban asociadas con un recuento de CD4+ inferior a 300 células/mm³.³⁵

Kolokotronis y col. demostraron que, en 43 pacientes griegos con VIH, la leucoplasia vellosa oral se asociaba a un recuento de CD4+ <200 células/mm³.³⁵

Estos resultados demuestran que la aparición de ciertas lesiones orales está relacionada con la reducción de las células CD4+ y se asocia a una carga viral elevada. Además, la aparición de lesiones orales puede ser muy útil para determinar el estado inmunológico del paciente.³⁵

Estudios han demostrado que la aparición de candidiasis en mujeres infectadas por VIH en Ruanda y en niños que no recibían tratamiento antirretroviral era muy predictiva de la muerte de estos pacientes.³⁸

Según los estudios llevados a cabo por Naidu y col. en los cuales se relacionan las lesiones orales con el estado inmunológico de 81 pacientes del este del Nepal se evidenció que la asociación entre el descenso de células CD4+ y la aparición de lesiones orales era mayor en el caso de candidiasis pseudomembranosa oral y leucoplasia vellosa oral y observaron que la candidiasis pseudomembranosa solamente se manifestó en pacientes con el estado inmunológico muy comprometido, es decir CD4 <200 células/mm³. Esto demuestra claramente que la candidiasis es un marcador importante de la avanzada inmunosupresión.³⁶

Antes de la era de la terapia antirretroviral, no se demostró una asociación positiva entre la carga viral y la pérdida de inserción del periodonto. En el año 2010, Duggal y col. demostraron que las lesiones periodontales y sobre todo el eritema gingival lineal, estaban muy relacionados con la carga viral del paciente y su estado inmunológico.³⁸

En los pacientes infantiles con VIH se ha visto también que un recuento de células CD4+ bajo se asocia a una prevalencia de lesiones orales más alta. La candidiasis eritematosa es la lesión oral que se manifiesta en las primeras fases de la infección, pero es complicado su diagnóstico, mientras que la forma pseudomembranosa y el eritema gingival lineal se manifiestan principalmente en pacientes con una inmunosupresión importante o con sida.³⁹

Desde la introducción de la terapia antirretroviral se produjeron importantes cambios en la prevalencia de las lesiones orales en pacientes con VIH.³⁸

En cuanto a la candidiasis oral, comparando los sujetos sometidos a terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) con algunas mujeres no tratadas en San Francisco se evidenció que el riesgo de padecer candidiasis se redujo a la mitad en pacientes tratados. También el tratamiento con inhibidores de la proteasa redujo la frecuencia de candidiasis oral en pacientes con VIH.³⁸

En cuanto a la leucoplasia vellosa oral, en la era anterior a la terapia antirretroviral, su prevalencia oscilaba entre el 7-30% en Europa y Estados Unidos, siendo la segunda manifestación oral más frecuente después de la candidiasis. Mientras que en los países en vía de desarrollo la prevalencia fue menor, oscilando entre 0% y el 20%. Después de la introducción de la terapia antirretroviral se observó, tanto en Alemania como en México, una importante disminución de la incidencia de estas lesiones.³⁸

En cuanto al sarcoma de Kaposi, en la era antecedente a la terapia antirretroviral, su prevalencia variaba significativamente según la región del mundo donde se examinaba. Por ejemplo, en Europa y Estados Unidos, la prevalencia registrada fue del 2% y 7% como máximo. En Zimbabue, se registró una prevalencia del 78% en un primer informe y del 19% en un informe posterior. Después de la introducción de la

terapia antirretroviral los resultados de la prevalencia del sarcoma de Kaposi han sido poco claros y contradictorios. De hecho, un estudio alemán informó de una reducción de la prevalencia del 9% al 1% después de la introducción de la terapia antirretroviral, mientras que en México y Estado Unidos no se encontró ningún cambio importante.³⁸ El análisis del cambio de la prevalencia del sarcoma de Kaposi después de la introducción de la terapia antirretroviral necesita ulteriores profundizaciones.

En cuanto a las enfermedades periodontales relacionadas con el VIH, algunos autores afirman que el comienzo temprano de la terapia antirretroviral reduce la morbilidad de las enfermedades periodontales.³⁸

En cuanto a las enfermedades de las glándulas salivales, que suelen ser el aumento del tamaño de las glándulas salivales y la xerostomía, en la época anterior a la terapia antirretroviral, la prevalencia de estas lesiones era elevada. En los últimos 15 años se informó de una disminución de la prevalencia de estas enfermedades relacionadas con el VIH en Estados Unidos y Europa, incluso si en México esta tendencia no fue observada.³⁸ Sin embargo, algunos estudios han documentado los efectos adversos a nivel oral causados por la TARGA, entre estos encontramos xerostomía, mucositis, úlceras orales, hiperpigmentación, queilitis, eritema multiforme, angioedema, alteraciones del gusto y parestesia perioral.³⁷

Además, otros estudios documentan un incremento de melanositis en pacientes tratados con terapia antirretroviral. Sobre eso, un estudio realizado en Nepal ha demostrado que el 32,1% de los pacientes en terapia presentaban melanositis, es decir el doble respecto a los que no recibían tratamiento.³⁶

Así como en adultos también en los niños la terapia antirretroviral ha disminuido la prevalencia de las lesiones orales y en particular de la candidiasis oral.³⁹

En general, la mayoría de los estudios publicados sobre este tema informan de una disminución significativa de las lesiones orales más comúnmente relacionadas con el VIH en la población infantil.⁴¹

Sin embargo, en el paciente infantil en terapia antirretroviral se manifiestan algunas lesiones orales con una frecuencia mayor con respecto a los que no reciben tratamiento antirretroviral, como la pigmentación oral que se produce como efecto de la liberación de la hormona estimulante de los melanocitos.³⁹ En relación con esto, Subramaniam, Kumar y Ponnam y col. demostraron que la hípérpigmentación en los niños sometidos a TARGA era mucho mayor.⁴⁰

Además, a largo plazo se suele manifestar una reducción de los flujos salivales en el paciente infantil.⁴⁰

Por lo tanto, según Neville y col. está ampliamente demostrado que en los individuos sometidos a terapia antirretroviral se produce una disminución de la carga viral y un aumento de los linfocitos CD4+ y esto se relaciona con la disminución de la prevalencia de las manifestaciones orales.⁴²

Un paciente con VIH necesita una mayor atención odontológica respecto a un paciente sano. Por lo tanto, sería necesario aumentar la frecuencia de las citas para realizar un correcto seguimiento de los tratamientos realizados y evaluar la evolución. Por ejemplo, en pacientes con VIH sería aconsejable realizar un examen periódico y un control radiológico una vez al año. En caso de pacientes con sida sería aconsejable realizar un examen periódico y radiológico cada 3-6 meses.

Además, en caso de tener pacientes inmigrantes con VIH procedentes de países menos desarrollados se podría proponer una asistencia odontológica más estricta, aumentando la frecuencia de las citas, reforzando la educación sanitaria para la

higiene oral, realizando todas las pruebas diagnósticas necesarias y estableciendo una colaboración con los distintos operadores sanitarios implicados para ofrecer la mejor asistencia sanitaria posible.

Además, es necesario incrementar las biopsias diagnósticas para realizar el diagnóstico de certeza de algunas lesiones fuertemente relacionadas con el VIH como son el sarcoma de Kaposi y la leucoplasia vellosa oral, entre todas.

El centro de control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos (CDC), los Institutos Nacionales de Salud y la Asociación de Medicina del VIH emanan las pautas actualizadas para la prevención y el tratamiento de las diferentes lesiones orales relacionadas con el VIH.⁴³

Para tratar la candidiasis oral existe una gran variedad de fármacos antifúngicos tópicos y sistémicos. Las principales clases de fármacos utilizados son los polienos como nistatina y anfotericina, los triazoles como el fluconazol y los imidazoles como el clotrimazol.³⁸ Según los estudios llevados a cabo por Baccaglini y col. no se ha demostrado que las diferentes formas clínicas de candidiasis sean más o menos susceptibles al tratamiento antifúngico.⁴⁴

En el caso de pacientes con un recuento de CD4+ inferior a 200 células/mm³ es recomendada la utilización de antifúngicos tópicos como terapia inicial porque se han documentado interacciones farmacológicas entre los antifúngicos sistémicos y los fármacos antirretrovirales. Las mejorías clínicas pueden ser visibles en 48-78 h, pero es necesario realizar un ciclo completo de 10-14 días.⁴³

Las desventajas que presentan los agentes tópicos son la incomodidad en su utilización y el sabor desagradable que presentan.³⁸

Hoy en día comprimidos de liberación lenta son los nuevos métodos empleados para tratar la candidiasis oral.³⁸

En los países en vía de desarrollo hay que tener en cuenta la disponibilidad limitada a los fármacos antifúngicos. Es necesario utilizar fármacos menos costosos, de fácil acceso e igualmente efectivos. Varios fármacos han sido propuestos como la povidona, el aceite de malaleuca, violeta de genciana, zumo de limón. Un estudio que ha comparado el zumo de limón daba mejores resultados para el tratamiento de la candidiasis oral.³⁸

A la hora de prescribir algún fármaco antifúngico para tratar la candidiasis oral en pacientes con VIH hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas y la resistencia a los azoles.⁴³

Estudios han demostrado que el fluconazol, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, midazolam, triazolam y ciprofloxacino pueden interactuar con algunos fármacos antirretrovirales como la zidovudina, ritonavir y nevirapina.³⁸

En adultos y niños la candidiasis orofaríngea susceptible a los azoles se trata con fármacos tópicos como la nistatina, clotrimazol o con fármacos sistémicos como el fluconazol. La anfotericina B es aconsejable utilizarla como última opción de tratamiento.⁴⁴ Si la candidiasis orofaríngea no responde a la terapia es necesario realizar un cultivo.⁴⁴ Debido al frecuente uso de fluconazol en pacientes inmunodeprimidos, estudios han demostrado en estos pacientes infecciones resistentes al fluconazol. No es recomendado realizar profilaxis para prevenir la candidiasis, pero se podría prescribir el fluconazol para prevenir la criptococosis.⁴⁴

En pacientes con infección por *Cándida* esofágica o invasivas es necesario remitirlos rápidamente a su médico de cabecera para que puedan recibir un tratamiento

sistémico.⁴⁴ En los niños es aconsejable realizar un tratamiento tópico con nistatina y miconazol de 200.000 a 800.000 U 4-5 veces al día. En niños mayores se puede emplear nistatina oral 200.000 U en comprimidos de liberación lenta, utilizándolo 5 veces al día. Es importante recomendar al niño que trague el medicamento para realizar la limpieza profiláctica de la orofaringe.²³

En casos más severos o recurrentes es necesario utilizar ketoconazol 6 mg/kg durante 5-7 días o fluconazol 3-6 mg/kg durante 10 días.²³

Muchos autores afirman que el fluconazol oral es más eficaz de administrar que la nistatina. Mientras que el itraconazol y ketoconazol consideran como fármacos de segunda línea.²³

Son necesarias ulteriores investigaciones sobre la prevalencia de las diferentes especies de *Cándida*, su distribución geográfica y el grado de virulencia de este hongo para dar más claridad al tratamiento de la candidiasis.²³

Para tratar el sarcoma de Kaposi existen una gran variedad de tratamientos.³⁸ La tarea del odontólogo se dirige principalmente a aliviar el dolor y mejorar la función y la estética.⁴³ Ante la presencia de una lesión compatible con sarcoma de Kaposi es necesario informar al médico de cabecera.⁴⁴

Estudios han analizado los efectos de la inyección intralesional de vinblastina en 16 pacientes varones con sarcoma de Kaposi y los resultados han mostrado al cabo de un mes un 50% de regresión del tamaño en 12 de las 21 lesiones tratadas.⁴⁴

El tamaño de la muestra parece demasiado limitado y sería necesario ampliar la muestra. Las decisiones terapéuticas adecuadas para el tratamiento de las lesiones orales del sarcoma de Kaposi tienen que tomarse teniendo en cuenta una serie de

factores como son el estado del VIH, el contexto clínico del sarcoma de Kaposi, la extensión y localización de las lesiones.³⁸

Tanto en adultos como en niños el tratamiento de la leucoplasia vellosa oral rara vez está justificado debido a la frecuente remisión de las lesiones.⁴³

Es necesario realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico de leucoplasia, ya que la candidiasis oral se manifiesta de manera muy similar.⁴⁴

Un estudio retrospectivo realizado en 9 pacientes con leucoplasia oral que fueron tratados con resina de podofilino (POD) al 25% mostró una remisión completa de las lesiones una semana después de una sola aplicación en 5 pacientes y la remisión una semana después de la segunda aplicación en 4 pacientes.⁴⁴ Todavía el tamaño de la muestra parece demasiado pequeño e sería interesante ampliar el tamaño de la muestra.

Otros autores aconsejan que en caso de leucoplasia oral se pueden administrar antifúngicos para evitar la sobreinfección por *Cándida* o Aciclovir para evitar infecciones víricas.²³

Tanto en los países desarrollados como en los en vía de desarrollo, los tratamientos de las lesiones periodontales necrotizantes tienen que realizarse mediante un raspado grueso para eliminar la placa, los restos blandos y el tejido necrótico. Estudios recomiendan la irrigación con yoduro de potasio durante el proceso de desbridamiento.³⁸ El tratamiento periodontal debe aplicarse de una forma inmediata en las formas necrotizantes porque la necrosis se puede extender al paladar y los tejidos adyacentes dando lugar a estomatitis necrosante. En el paciente seropositivo, es necesario realizar un seguimiento de manera más frecuente, ya que hay una mayor propensión a la descomposición periodontal en estos pacientes.³⁸

En las enfermedades periodontales necrotizantes es necesaria la administración de antibióticos como el metronidazol o amoxicilina y de enjuagues con clorhexidina.⁴³

Una posible complicación del tratamiento periodontal en estos pacientes es el desarrollo de una bacteriemia sistémica. Todavía el único estudio sobre el tema ha demostrado un mayor porcentaje de bacteriemia transitoria en estos pacientes después del tratamiento periodontal que volvió a niveles normales después de 30 minutos. Hasta la fecha, se considera seguro realizar los tratamientos periodontales en pacientes con VIH.³⁸ Estudios han sugerido que los herpes virus humanos pueden ser los desencadenantes de las enfermedades periodontales. Son necesarias ulteriores investigaciones sobre este tema, pero las dificultades de los investigadores en realizar estudios se basan sobre todo en acumular sujetos debido a la poca frecuencia de estas lesiones.⁴⁴

A la hora de realizar extracciones en estos pacientes hay que tener en cuenta una serie de factores como son el recuento de linfocitos CD4 porque un recuento bajo podría afectar negativamente sobre la curación de los tejidos y hay que tener en cuenta también el recuento de las plaquetas que podría tener un efecto adverso sobre los tiempos de coagulación. Por lo tanto, sería aconsejable que el odontólogo recibiera las informaciones necesarias sobre el estado de salud general antes de realizar tratamientos quirúrgicos.³⁸

Los fármacos recomendados por el CDC para el tratamiento de las lesiones orales del virus herpes simple (VHS) en pacientes con VIH son el Aciclovir, el Famciclovir y el Valaciclovir.⁴⁴

Si el recuento de CD4 es igual o superior a 200 células/mm³ es aconsejable tratar las lesiones de manera tópica hasta la completa remisión de las lesiones. Si el recuento

es inferior a 200 células/mm³ o las lesiones son extensas o no remiten, es necesario remitir el paciente a su médico de cabecera y empezar el tratamiento sistémico.⁴⁴

La administración de Aciclovir 10 mg/kg, 4-5 veces al día el tratamiento de elección para tratar las lesiones herpéticas en el paciente infantil.²³

Los pacientes que presentan manifestaciones orofaciales provocadas por el herpes zoster tienen que ser remitidos a su médico de cabecera debido a la posible propagación a la rama oftálmica del nervio trigémino.⁴⁴

De momento se están desarrollando investigaciones para sobre como la vacuna de la varicela puede disminuir el riesgo de aparición del herpes Zóster.²³

El tratamiento de las úlceras aftosas recurrentes suele realizarse, en las fases iniciales, mediante esteroides tópicos, pero si las lesiones son graves o no remiten es necesario emplear esteroides sistémicos o talidomida.⁴³

El tratamiento de la hipertrofia parotídea es principalmente paliativo y consiste en aliviar la sintomatología. El uso de pilocarpina, la aplicación de enjuagues de flúor en casa y la utilización de pastillas ácidas o chicles sin azúcar han demostrados efectos beneficiosos. Además, algunos autores han recomendado la parotidectomía superficial para aliviar la inflamación.²³

El tratamiento de la xerostomía es fundamental para evitar la candidiasis, la aparición de caries y mejorar la calidad de la vida del paciente. Algunos autores han sugerido humectar la mucosa oral 2-3 veces al día con una mezcla de agua y glicerina para proteger la mucosa.²³

En caso de linfoma de no Hodgkin las indicaciones son similares a las que se emplean para los pacientes seronegativos, pero considerando el estado inmunológico deprimido del paciente.²³

VI. CONCLUSIÓN

- 1) Entre las distintas lesiones orales relacionadas con el VIH, se ha visto que la candidiasis oral es la lesión más frecuentemente relacionada con el virus. Debido a la fuerte relación entre candidiasis oral y VIH, sería necesario que el odontólogo, a la hora de diagnosticar la candidiasis oral, comunique con el médico de cabecera para realizar todas las pruebas necesarias para diagnosticar o descartar el VIH.
- 2) Además de la candidiasis oral, la leucoplasia oral vellosa, las enfermedades periodontales destructivas, los trastornos de las glándulas salivares y el sarcoma de Kaposi representan las lesiones orales más frecuentemente relacionadas con el VIH.
- 3) Es interesante observar que en los países en vía de desarrollo hay una prevalencia de lesiones orales en pacientes seropositivos superior a la de los países desarrollados. Los sistemas sanitarios deficientes, la menor accesibilidad a los tratamientos y la falta de campañas de prevención por parte de los gobiernos son los factores principales de estas diferencias.
- 4) En los artículos encontrados se evidenció que cuanto menor es el recuento de linfocitos T CD4 mayor es la frecuencia de aparición y la gravedad de las lesiones orales. La candidiasis pseudomembranosa y la leucoplasia vellosa oral han demostrado ser las lesiones orales más relacionadas con la bajada de los linfocitos CD4. La candidiasis pseudomembranosa solo se manifestó en

pacientes con el sistema inmunológico muy comprometido. Esto demuestra que la candidiasis es un marcador importante de la inmunodeficiencia avanzada.

- 5) La introducción de la terapia antirretroviral ha producido cambios en la prevalencia de las lesiones orales. En general se observó una disminución de la mayoría de las lesiones clásicamente asociadas al VIH, pero algunos estudios han documentado un incremento de la melanososis, xerostomía, úlceras orales, mucositis y queilitis en los pacientes tratados con terapia antirretroviral.
- 6) Dada la elevada prevalencia del VIH, es muy importante que el odontólogo conozca los últimos avances en materia de prevención y tratamiento de estas lesiones y además es de crucial importancia la promoción y el mantenimiento de la salud bucodental en pacientes con VIH. Sería aconsejable realizar las revisiones periódicas cada año en pacientes con VIH y cada 3-6 meses en pacientes con sida, prestando especial atención a la identificación de las lesiones orales asociadas al VIH.
- 7) Es necesario estudiar más a fondo la eficacia de los tratamientos tópicos y sistémicos mediante estudios bien realizados y con un número importante de pacientes, así como es necesario desarrollar nuevos fármacos para tratar infecciones resistentes.

VII. RESPONSABILIDAD

Este trabajo quiere evidenciar la importancia del conocimiento de las lesiones orales más comúnmente relacionadas con el VIH por parte del odontólogo y la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz del VIH para evitar la aparición de complicaciones a nivel oral y sistémico.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Santana A., Domínguez C., Lemes A., Molero T., Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev. Diagn Biol* [Internet]. 2003 Mar; 52(1): 07-18
- 2) Delgado, R. (2011). Virological characteristics of HIV. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(1), 58–65.
- 3) Alcamí, J., & Coiras, M. (2011). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(3), 216–226.
- 4) Martín-Leal, A., Blanco, R., Casas, J., Sáez, M. E., Rodríguez-Bovolenta, E., Rojas, I., et al, (2020). CCR 5 deficiency impairs CD 4 + T-cell memory responses and antigenic sensitivity through increased ceramide synthesis. *The EMBO Journal*, 39(15), 1–19.
- 5) Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), 1–22.
- 6) Peeters, M., Jung, M., & Ayouba, A. (2013). The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11(9), 885–896.
- 7) Sánchez Álvarez, C., Acevedo Mejía, J., & González Vélez, M. (2012). Factores de riesgo y métodos de transmisión de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Revista CES Salud Pubblica*, 3(1), 28–37.
- 8) Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), 1–23.
- 9) García, F., Álvarez, M., Bernal, C., Chueca, N., & Guillot, V. (2011). Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(4), 297–307.
- 10) Lamotte Castillo José Antonio. Infección por VIH/sida en el mundo actual. *MEDISAN* [Internet]. 2014 Jul; 18 (7): 993-1013
- 11) Saini, R. (2011). Oral lesions: A true clinical indicator in human immunodeficiency virus. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2(2), 145–150.
- 12) Esteban, C. S. (2014). VIH: Infección aguda, pesquisa y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(3), 419–424.
- 13) Barré-Sinoussi, F., Ross, A. L., & Delfraissy, J. F. (2013). Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nature Reviews Microbiology*, 11(12), 877–883.
- 14) Carnicer-Pont, D., Vives, N., & Casabona I Barbarà, J. (2011). Epidemiología de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Retraso en el diagnóstico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(2), 144–151.

- 15) Cohen, M. S., Decock, K., Lange, J., Cohen, M. S., Hellmann, N., Levy, J. A., Decock, K., & Lange, J. (2008). The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(4), 1244–1254.
- 16) Beloukas, A., Psarris, A., Giannelou, P., Kostaki, E., Hatzakis, A., & Paraskevis, D. (2016). Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: An overview. *Infection, Genetics and Evolution*, 46, 180–189.
- 17) Alcamí, J., Alemany, A., Doderó, J., & Llibre, J. M. (2018). Current situation of HIV research in Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(Supl 1), 26–30.
- 18) Díez, M., Oliva, J., Sánchez, F., Vives, N., Cevallos, C., & Izquierdo, A. (2012). Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en España, 2004-2009. *Gaceta Sanitaria*, 26(2), 107–115.
- 19) D. Dirección general de Salud Pública Calidad e Innovación - Sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica. (2018). Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018. Actualización 30 de junio de 2019. *Sistema de Información Sobre Nuevos Diagnósticos de VIH Registro Nacional de Casos De Sida. Plan Nacional Sobre El Sida.*, 9.
- 20) Lozano, F., & Domingo, P. (2011). Antiretroviral therapy for HIV infection. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(6), 455–465.
- 21) Cihlar, T., & Fordyce, M. (2016). Current status and prospects of HIV treatment. *Current Opinion in Virology*, 18, 50–56.
- 22) Hemelaar, J. (2012). The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*, 18(3), 182–192.
- 23) JH, Escobar DN. Manifestaciones orales de la infección por VIH/sida en niños y adolescentes: aspectos clínicos, epidemiología y pautas de tratamiento. *Univ. Odontol.* 2011 Ene- Jun; 30(64): 37-50.
- 24) Donoso-Hofer, F. (2016). Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Revista Chilena de Infectología*, 33, S27–S35.
- 25) Patton, L. L. (2013). Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease. *Dental Clinics of North America*, 57(4), 673–698.
- 26) Junqueira, J. C., Vilela, S. F. G., Rossoni, R. D., Barbosa, J. O., Costa, A. C. B. P., Rasteiro, V. M. C., Suleiman, J. M. A. H., & Jorge, A. O. C. (2012). Colonização oral por leveduras em pacientes HIV-positivos no Brasil. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 54(1), 17–24.
- 27) El Howati, A., & Tappuni, A. (2018). Systematic review of the changing pattern of the oral manifestations of HIV. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(4).
- 28) Chambers, A. E., Conn, B., Pemberton, M., Robinson, M., Banks, R., & Sloan, P. (2015). Twenty-first-century oral hairy leukoplakia - A non-HIV-associated entity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(3), 326–332.

- 29) Moralejo Beatriz, Valls-Otañón Adaia, Marí-Roig Antonio. Sarcoma de Kaposi de diagnóstico intraoral. *Rev. Esp Cirug Oral y Maxilofac* [Internet]. 2017 Dic; 39(4): 245-246.
- 30) Pantanowitz, L., Khammissa, R. A. G., Lemmer, J., & Feller, L. (2013). Oral HIV-associated Kaposi sarcoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 42(3), 201–207.
- 31) Ocampo-García Karla Gabriela, Dolores-Velázquez Rigoberto, Barrera-Franco José Luis, Requena Janai Aciel, Heredia Mayra Gabriela. Linfoma no Hodgkin centrorfacial relacionado a VIH: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2012 Jun; 34(2): 75-80.
- 32) Ryder, M. I., Shiboski, C., Yao, T. J., & Moscicki, A. B. (2020). Current trends and new developments in HIV research and periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 82(1), 65–77.
- 33) Gonçalves, L. S., Gonçalves, B. M. L., & Fontes, T. V. (2013). Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects. *Archives of Oral Biology*, 58(10), 1385–1396.
- 34) Ranganathan, K., & Umadevi, K. M. R. (2019). Common oral opportunistic infections in Human Immunodeficiency Virus infection/Acquired Immunodeficiency Syndrome: Changing epidemiology; diagnostic criteria and methods; management protocols. *Periodontology 2000*, 80(1), 177–188.
- 35) Berberi, A., & Aoun, G. (2017). Oral lesions associated with human immunodeficiency virus in 75 adult patients: a clinical study. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(6), 388.
- 36) Naidu, S. G., Thakur, R., Singh, A. K., Rajbhandary, S., Mishra, R. K., & Sagtani, A. (2013). Oral lesions and immune status of HIV infected adults from eastern Nepal. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 5(1), 1–7.
- 37) Kumar, S., Mishra, P., Warhekar, S., Airen, B., Jain, D., & Godha, S. (2014). Oral health status and oromucosal lesions in patients living with HIV/AIDS in India: A comparative study. *AIDS Research and Treatment*, 2014.
- 38) Ryder, M. I., Nittayananta, W., Coogan, M., Greenspan, D., & Greenspan, J. S. (2012). Periodontal disease in HIV/AIDS. *Periodontology 2000*, 60(1), 78–97.
- 39) Subramaniam, P., & Kumar, K. (2015). Oral mucosal lesions and immune status in HIV-infected Indian children. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 44(4), 296–299.
- 40) Lauritano, D., Moreo, G., Oberti, L., Lucchese, A., Di Stasio, D., Conese, M., & Carinci, F. (2020). Oral manifestations in HIV-positive children: A systematic review. *Pathogens*, 9(2), 1–15.
- 41) Oyedeji, O. A., Gbolahan, O. O., Oluwatoyin Abe, E., & Agelebe, E. (2015). Oral and dental lesions in HIV infected nigerian children. *Pan African Medical Journal*, 20, 1–6.

- 42) Souza, A. J. de, Gomes-Filho, I. S., Silva, C. A. L. da, Passos-Soares, J. de S., Cruz, S. S. da, Trindade, S. C., Figueiredo, A. C. M. G., Buischi, Y. de P., Seymour, G. J., & Cerqueira, E. de M. M. (2018). Factors associated with dental caries, periodontitis and intra-oral lesions in individuals with HIV / AIDS *. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*, 30(5), 578–585.
- 43) Patton, L. L. (2014). Progress in understanding oral health and HIV/AIDS. *Oral Diseases*, 20(3), 223–225.
- 44) Baccaglioni, L., Atkinson, J. C., Patton, L. L., Glick, M., Ficarra, G., & Peterson, D. E. (2007). Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 103(SUPPL.), S50.e1-S50.e23.

Revista de Diagnóstico Biológico

REVISIONES

Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Alfredo Santana¹, Casimira Domínguez², Angelines Lemes³, Teresa Molero³, Eduardo Salido¹.

Unidad de Investigación Hospital Universitario de Canarias/ Facultad de Medicina Universidad de La Laguna (1);
Servicio de Análisis Clínicos (2) y de Hematología y Hemoterapia (3) / Hospital de Gran Canaria Dr Negrín.

Palabras clave: Retrovirus; SIDA; biología molecular.

Key Words: Retrovirus; AIDS; molecular biology.

Recibido: 27-VII-02

Aceptado: 23-XII-02

Correspondencia: Alfredo Santana

Hospital Universitario de Canarias. La Cuesta. 35320-Sta Cruz de Tenerife

sanrod@teleline.es

Introducción.

El VIH es un retrovirus perteneciente a la subfamilia de los lentivirus. El estudio de éstos, se ha visto notablemente incrementado después del descubrimiento del VIH ¹,

². Los lentivirus son retrovirus exógenos no oncogénicos que causan infecciones



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección por el VIH en el adulto

Características virológicas del VIH[☆]

Rafael Delgado

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 11 de octubre de 2010
Aceptado el 28 de octubre de 2010
On-line el 5 de enero de 2011

Palabras clave:
VIH
Retrovirus
Virología

Keywords:
HIV
Retrovirus
Virology

RESUMEN

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es el agente productor del sida una enfermedad reconocida desde hace 30 años que ha alcanzado proporciones pandémicas. Su origen se remonta a la transmisión a humanos de retrovirus que infectan a poblaciones de chimpancés en África central hace aproximadamente 100 años. Desde esta localización su expansión a todo el mundo ha sido espectacular principalmente en las últimas décadas. La intensa investigación realizada nos permite disponer de un tratamiento eficaz para controlar la replicación del virus y evitar la progresión de la enfermedad sin embargo no disponemos aún de una vacuna que impida la continua extensión de la pandemia. No es posible entender estos fenómenos sin un conocimiento detallado de la biología del VIH-1 y los mecanismos que se han seleccionado en este asombroso agente para infectar una célula clave como el linfocito T CD4+ y evadir la respuesta inmune.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Virological characteristics of HIV

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) is the agent that causes AIDS, a disease known for 30 years that has reached pandemic proportions. Its origin dates back to human transmission of retroviruses infecting populations of chimpanzees in central Africa about 100 years ago. From this location its expansion to the whole world has been phenomenal, particularly in recent decades. Extensive research has led to an effective treatment for controlling virus replication and to prevent progression of the disease, but we do not yet have a vaccine to prevent the continuing spread of the pandemic. It is not possible to understand these phenomena without detailed knowledge of the biology of HIV-1 and the mechanisms that have been selected in this amazing agent to infect a key cell such as the CD4 + T cell and evade the immune response.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Origen de la infección por VIH en humanos

Una breve historia de los retrovirus

El primer miembro de los Retrovirus fue inicialmente descrito en 1911 por Rous como un agente filtrable, más pequeño que una bacteria, capaz de transmitir la producción de tumores en pollos: el virus del Sarcoma de Rous. Posteriormente en 1970 Howard Temin y David Baltimore^{1,2} realizaron independientemente el descubrimiento central del mecanismo de retrotranscripción. La caracterización de esta nueva enzima, la retrotranscriptasa (RT) que permitía sintetizar ADN a partir de ARN, cuestionaba el dogma

prevalente hasta el momento en la biología molecular que establecía que la expresión del gen siempre se realizaba en el sentido ADN→ARN→Proteína. La RT explicaba por qué esta creciente familia de virus ARN podía convertir su genoma en ADN e integrarlo como un gen más en el cromosoma de la célula infectada. Ahora sabemos que este mecanismo ha sido compartido a lo largo de la evolución por diferentes retrovirus y otros retroelementos de tal forma que en la actualidad más del 10% del genoma humano tiene este origen. En los años posteriores se describieron numerosos agentes retrovirales relacionados en su mayoría con tumores en aves y ratones. En 1980 Robert Gallo y su grupo, en plena expansión de las teorías del origen vírico de los tumores, descubren el primer retrovirus humano, el HTLV-I, un agente relacionado inicialmente con leucemia de células T y posteriormente con un cuadro neurológico conocido como paraparesia espástica tropical. Este mismo grupo describiría al año siguiente otro agente, el HTLV-II, relacionado esta vez con una rara leucemia de células peludas. Este

[☆] Nota: sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>.
Correo electrónico: rdelgado.hdoc@salud.madrid.org



Formación médica continuada: Infección por el VIH en el adulto

Immunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana[☆]

José Alcamí y Mayte Coiras

Unidad de Immunopatología del Sida, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 31 de enero de 2011
Aceptado el 31 de enero de 2011

Palabras clave:
Virus de la inmunodeficiencia humana
Patogenia
Inmunosupresión

Keywords:
Human immunodeficiency virus
Pathogenesis
Immune suppression

RESUMEN

La destrucción de linfocitos CD4 y la inmunosupresión generalizada representan los principales hitos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estos fenómenos son producidos por numerosos mecanismos que hacen de la inmunopatogenia del sida un proceso extraordinariamente complejo. El papel del sistema GALT como diana preferente de la infección por el VIH, la activación crónica del sistema inmunitario y los mecanismos de escape del virus a la respuesta inmunitaria, representan hitos recientes que han cambiado nuestra visión de los mecanismos responsables del deterioro del sistema inmunitario que caracteriza el desarrollo de sida. En este artículo se revisan los mecanismos de destrucción de linfocitos CD4, la evolución de la respuesta inmunitaria frente al VIH a lo largo de la infección, y los mecanismos de escape viral a esta respuesta.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Immunopathogenesis of HIV infection

ABSTRACT

Killing of CD4 lymphocytes and systemic immune suppression are the hallmarks of HIV infection. These milestones are produced by different mechanisms that draw a complex picture of AIDS immunopathogenesis. The role of the GALT system as a preferential target for HIV, chronic activation of the immune system and viral escape mechanisms are recent challenges that have changed our current view on the mechanisms leading to immune destruction and development of AIDS. In this article, the mechanisms of immune suppression, the evolution of immune response throughout the infection and the mechanisms of viral escape are analysed.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde el punto de vista evolutivo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es un lentivirus que se ha adaptado a infectar linfocitos CD4 en los que se replica con una cinética muy agresiva. Este linfotropismo provoca una profunda inmunosupresión en el hospedador, debido tanto a la destrucción de linfocitos CD4 como a distintos mecanismos de interferencia con el sistema inmunitario. Como consecuencia se produce la infección por gérmenes oportunistas, el desarrollo de tumores y la afectación neurológica que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Para analizar la inmunopatología del sida, es necesario situar la relación entre el virus y el hospedador en un doble contexto. Por una parte, se ha de considerar la interacción entre un virus y una célula. En este «microcosmos» es importante conocer el ciclo biológico del virus, los mecanismos de adaptación del virus a su célula

diana, los mecanismos celulares de protección frente a la infección y cómo el VIH es capaz de sobrepasarlos. Existe un segundo nivel de complejidad en el que se enfrentan poblaciones virales formadas por miles de millones de partículas y un sistema inmunitario dotado de numerosos mecanismos de defensa y amplios repertorios de respuesta antimicrobiana. En este «macrocosmos», el VIH debe ser capaz de adaptarse mediante mecanismos de escape que le permitan eludir la respuesta inmunológica.

En los últimos años, nuestra visión sobre los mecanismos inmunopatogénicos de la infección por el VIH se han modificado sobre la base de distintos descubrimientos: el papel del sistema GALT o sistema inmunitario asociado a mucosas como diana preferente de la infección por el VIH, la activación crónica del sistema inmunitario como mecanismo de inmunosupresión y la importancia de los factores del hospedador en la generación de infecciones con distinto grado de virulencia. La fisiopatología del sida es, por tanto, un proceso extraordinariamente complejo en que se encuentran implicados mecanismos patogénicos muy diferentes¹.

[☆] Nota: sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/informacion>.
Correo electrónico: ppalcam@isciii.es

CCR5 deficiency impairs CD4⁺ T-cell memory responses and antigenic sensitivity through increased ceramide synthesis

Ana Martín-Leal^{1,†}, Raquel Blanco^{1,†}, Josefina Casas^{2,3}, María E Sáez⁴, Elena Rodríguez-Bovolenta⁵, Itziar de Rojas⁶, Carina Drechsler^{7,8,9}, Luis Miguel Real^{10,11}, Gemma Fabrias^{2,3}, Agustín Rufz^{6,12}, Mario Castro¹³, Wolfgang WA Schamel^{7,8,14}, Balbino Alarcón⁹, Hisse M van Santen⁹ & Santos Mañes^{1,*}

Abstract

CCR5 is not only a coreceptor for HIV-1 infection in CD4⁺ T cells, but also contributes to their functional fitness. Here, we show that by limiting transcription of specific ceramide synthases, CCR5 signaling reduces ceramide levels and thereby increases T-cell antigen receptor (TCR) nanoclustering in antigen-experienced mouse and human CD4⁺ T cells. This activity is CCR5-specific and independent of CCR5 co-stimulatory activity. CCR5-deficient mice showed reduced production of high-affinity class-switched antibodies, but only after antigen rechallenge, which implies an impaired memory CD4⁺ T-cell response. This study identifies a CCR5 function in the generation of CD4⁺ T-cell memory responses and establishes an antigen-independent mechanism that regulates TCR nanoclustering by altering specific lipid species.

Keywords ccr5(delta)32; humoral response; membrane phase; sphingolipid; T-cell receptor

Subject Category Immunology

DOI 10.15252/embo.2020104749 | Received 18 February 2020 | Revised 12 May 2020 | Accepted 14 May 2020 | Published online 11 June 2020

The EMBO Journal (2020) 39: e104749

See also: C Matti & DF Legler (August 2020)

Introduction

The C-C motif chemokine receptor 5 (CCR5) is a seven-transmembrane G protein-coupled receptor (GPCR) expressed on the surface of several innate and adaptive immune cell subtypes, including effector and memory CD4⁺ T lymphocytes (Gonzalez-Martin *et al.*, 2012). CCR5 acts also a necessary coreceptor for infection by HIV-1. An HIV-resistant population served to identify a 32-bp deletion within the CCR5 coding region (*ccr5Δ32*), which yields a non-functional receptor (Blanpain *et al.*, 2002). Since *ccr5Δ32* homozygous individuals are seemingly healthy, a radical body of thought considers that CCR5 is dispensable for immune cell function.

Experimental and epidemiological evidence nonetheless indicates that CCR5 has an important role in innate and acquired immune responses. CCR5 and its ligands C-C motif ligand 3 (CCL3; also termed macrophage inflammatory protein [MIP]-1α), CCL4 (MIP-1β), CCL5 (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted [RANTES]), and CCL3L1 have been associated with exacerbation of chronic inflammatory and autoimmune diseases. Despite varying information due probably to ethnicity effects (Lee *et al.*, 2013; Schauben *et al.*, 2013), further complicated in admixed populations (Toson *et al.*, 2017), epidemiological studies support the

1 Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología (CNB/CSIC), Madrid, Spain
 2 Department of Biological Chemistry, Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC), Barcelona, Spain
 3 CIBER Liver and Digestive Diseases (CIBER-EDH), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
 4 Centro Andaluz de Estudios Bioinformáticos (CAEB), Seville, Spain
 5 Department of Cell Biology and Immunology, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO/CSIC), Madrid, Spain
 6 Alzheimer Research Center, Memory Clinic of the Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades, Barcelona, Spain
 7 Signaling Research Centers BIOS and CIBSS, University of Freiburg, Freiburg, Germany
 8 Department of Immunology, Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg, Germany
 9 Institute for Pharmaceutical Sciences, University of Freiburg, Freiburg, Germany
 10 Unit of Infectious Diseases and Microbiology, Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain
 11 Department of Biochemistry, Molecular Biology and Immunology, School of Medicine, Universidad de Málaga, Málaga, Spain
 12 CIBER Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
 13 Interdisciplinary Group of Complex Systems, Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad Pontificia Comillas, Madrid, Spain
 14 Centre for Chronic Immunodeficiency (CCI), University of Freiburg, Freiburg, Germany
 *Corresponding author. Tel: +34 91 585 4840; Fax: +34 91 372 0493; E-mail: smanes@cncb.csic.es
 †These authors contributed equally to this work.

Origins of HIV and the AIDS Pandemic

Paul M. Sharp¹ and Beatrice H. Hahn²

¹Institute of Evolutionary Biology and Centre for Immunity, Infection and Evolution, University of Edinburgh, Edinburgh EH9 3JT, United Kingdom

²Departments of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104

Correspondence: bhahn@upenn.edu

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) of humans is caused by two lentiviruses, human immunodeficiency viruses types 1 and 2 (HIV-1 and HIV-2). Here, we describe the origins and evolution of these viruses, and the circumstances that led to the AIDS pandemic. Both HIVs are the result of multiple cross-species transmissions of simian immunodeficiency viruses (SIVs) naturally infecting African primates. Most of these transfers resulted in viruses that spread in humans to only a limited extent. However, one transmission event, involving SIVcpz from chimpanzees in southeastern Cameroon, gave rise to HIV-1 group M—the principal cause of the AIDS pandemic. We discuss how host restriction factors have shaped the emergence of new SIV zoonoses by imposing adaptive hurdles to cross-species transmission and/or secondary spread. We also show that AIDS has likely afflicted chimpanzees long before the emergence of HIV. Tracing the genetic changes that occurred as SIVs crossed from monkeys to apes and from apes to humans provides a new framework to examine the requirements of successful host switches and to gauge future zoonotic risk.

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) was first recognized as a new disease in 1981 when increasing numbers of young homosexual men succumbed to unusual opportunistic infections and rare malignancies (CDC 1981; Greene 2007). A retrovirus, now termed human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), was subsequently identified as the causative agent of what has since become one of the most devastating infectious diseases to have emerged in recent history (Barre-Sinoussi et al. 1983; Gallo et al. 1984; Popovic et al. 1984). HIV-1 spreads by sexual, percutaneous, and perinatal routes (Hladik and McElrath

2008; Cohen et al. 2011); however, 80% of adults acquire HIV-1 following exposure at mucosal surfaces, and AIDS is thus primarily a sexually transmitted disease (Hladik and McElrath 2008; Cohen et al. 2011). Since its first identification almost three decades ago, the pandemic form of HIV-1, also called the main (M) group, has infected at least 60 million people and caused more than 25 million deaths (Merson et al. 2008). Developing countries have experienced the greatest HIV/AIDS morbidity and mortality, with the highest prevalence rates recorded in young adults in sub-Saharan Africa (<http://www.unaids.org/>).

Editors: Frederic D. Bushman, Gary J. Nabel, and Ronald Swanstrom
Additional Perspectives on HIV available at www.perspectivesinmedicine.org

Copyright © 2011 Cold Spring Harbor Laboratory Press; all rights reserved; doi: 10.1101/cshperspect.a006841
Cite this article as *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a006841

The origin and molecular epidemiology of HIV

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(9), 885–896 (2013)

Martine Peeters^{*1},
Matthieu Jung^{1,2}
and Ahidjo Ayouba¹

¹TransVHM, UMI 223, Institut de
Recherche pour le Développement
(IRD)-Université Montpellier 1,
Montpellier, France

²Institut de Biologie Computationnelle,
LIRMM, UMR 5506 CNRS-Université
Montpellier 2, Montpellier, France

*Author for correspondence:
Tel.: +33 467 416 161
Fax: +33 467 416 146
martine.peeters@ird.fr

HIV-1 in humans resulted from at least four cross-species transmissions of simian immunodeficiency viruses (SIVs) from chimpanzees and gorillas in West Central Africa, while HIV-2 viruses resulted from at least eight independent transmissions of SIVs infecting sooty mangabeys in West Africa only, where one of these transmissions (HIV-1 group M) is responsible for the global epidemic. HIV-1 M is subdivided into nine subtypes and a wide diversity of circulating recombinant forms (CRFs) and unique recombinant forms. The heterogenic HIV-1 M subtype/CRF distribution is the result of founder effects. The genetic diversity of HIV-1 continues to increase overtime due to demographic factors such as travel and migration and frequent co/superinfections. In addition, the expanded access to antiretrovirals leads to an increasing number of drug-resistant strains, especially in resource limited countries.

KEYWORDS: cross-species transmission • drug resistance • evolution • HIV-1 • HIV-2 • molecular epidemiology • recombinant • SIV • subtype

AIDS was first recognized around 1980 and today 32 million individuals are estimated to be infected with the HIV, of which 70% live in sub-Saharan Africa. With more than 25 million people who died already, HIV/AIDS continues to be one of the most serious public health threats in the 21st century [101]. Highly active antiretroviral treatment (HAART) regimens are able to reduce and control viral replication, but there is currently no cure to eradicate the virus and there is no vaccine for AIDS in the near future. One of the major characteristics of HIV viruses is their extensive genetic variability. On the basis of phylogenetic analysis of numerous isolates obtained from patients living in different geographic regions, HIV is subdivided into types, groups, subtypes, circulating recombinant forms (CRFs) and unique recombinant forms (URFs) [1].

In this review, we will describe, more in detail, the origin of HIV, its genetic diversity and molecular epidemiology in the current and future epidemic.

Simian origin of HIV: how, where

In 1983, the etiologic agent of AIDS, HIV-1 was identified. Soon after this discovery, a simian origin of AIDS in humans was suspected. The first simian immunodeficiency virus (SIV), SIVmac, was isolated from a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) with immune deficiency

and clinical symptoms similar to AIDS at the New England Regional Primate Research Center (NERPRC) [2,3]. Moreover, in 1985 a survey among residents from Senegal, West Africa, showed that certain individuals had antibodies to SIV, suggesting the presence of another human retrovirus [4]. In 1986, this observation was confirmed, and a new virus close to HIV-1, called HIV-2, was isolated and characterized in patients living in France, but native from West Africa [5].

Today, it is clearly established that multiple transmissions of SIVs from nonhuman primates (NHPs) to humans are at the origin of HIV [6]. To date, SIVs have been identified in at least 45 different NHP species from Africa and in general each species is infected with a species-specific lineage. HIV-1 is most closely related to SIVcpz and SIVgor, which are isolated from chimpanzees (*Pan troglodytes troglodytes*) and gorillas (*Gorilla gorilla*) respectively. SIVsmm from sooty mangabeys (*Cercocebus atys*) are the closest relatives to HIV-2 [7–10]. The initial genetic diversity of HIV is associated with multiple introductions of genetically diverse simian viruses into humans, and the different groups of HIV-1 (M, N, O and P) and HIV-2 (A–H) are the results of independent cross-species transmission events [6]. The most plausible routes of cross-species transmissions are the exposure to infected blood or tissues, when

Factores de riesgo y métodos de transmisión de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Risk factors and transmission of the Human Immunodeficiency Virus

Fatores de risco e métodos de transmissão de infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana

■
Catalina Sánchez Álvarez¹, José Julián Acevedo Mejía², Miguel González Vélez²

Resumen

Desde que el inicio de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en 1981, la forma de transmisión y el riesgo que cada una de éstas representa ha sido una preocupación y motivo de estudio. Se han descrito en la literatura cinco formas principales de transmisión, las cuales son el contacto sexual, la transmisión perinatal, transfusiones sanguíneas o exposición a hemoderivados, el accidente laboral de tipo biológico y el uso compartido de jeringas por usuarios de drogas intravenosas. Al inicio de la epidemia el principal factor de riesgo y por tanto principal método de transmisión se atribuyó a la transmisión homosexual masculina; sin embargo a medida que ha evolucionado, transmisión ha modificado, convirtiéndose la forma de transmisión heterosexual cada vez más importante, lo que ha conllevado a la paulatina feminización de la enfermedad y que por tanto ofrece un mayor riesgo de VIH en la población infantil. La aparición y propagación en los últimos años de prácticas de riesgo como lo son el uso de drogas de administración intravenosa ha generado un aumento exponencial en los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y se ha posicionado como uno de las conductas de mayor riesgo, siendo en algunos países la causa principal de seroconversión. Formas de transmisión como la perinatal y a través de sangre y hemoderivados ha logrado ser impactados gracias a la aparición y conciencia en el uso de la terapia antiretroviral altamente efectiva y a la mejora en los métodos de tamizaje respectivamente. La transmisión en personal de la salud debido a accidentes biológicos debe prevenirse a través de educación en bioseguridad, políticas preventivas y profilaxis post-exposición. Es muy importante continuar investigando sobre los métodos de transmisión del VIH y seguir haciendo esfuerzos para intervenir en la propagación de ésta enfermedad.

Palabras Clave: VIH, Epidemiología, Enfermedades de Transmisión Sexual, Transmisión de Enfermedad Infecciosa, Factores de Riesgo

1 Estudiante Pregrado de Medicina, Universidad CES. e-mail: catalinasanchez1@gmail.com
2 Estudiante Pregrado de Medicina, Universidad CES.



HIV Transmission

George M. Shaw¹ and Eric Hunter²

¹Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104

²Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory Vaccine Center, Emory University, Atlanta, Georgia 30329

Correspondence: ehunte4@emory.edu

HIV-1 is transmitted by sexual contact across mucosal surfaces, by maternal-infant exposure, and by percutaneous inoculation. For reasons that are still incompletely understood, CCR5-tropic viruses (R5 viruses) are preferentially transmitted by all routes. Transmission is followed by an orderly appearance of viral and host markers of infection in the blood plasma. In the acute phase of infection, HIV-1 replicates exponentially and diversifies randomly, allowing for an unambiguous molecular identification of transmitted/founder virus genomes and a precise characterization of the population bottleneck to virus transmission. Sexual transmission of HIV-1 most often results in productive clinical infection arising from a single virus, highlighting the extreme bottleneck and inherent inefficiency in virus transmission. It remains to be determined if HIV-1 transmission is largely a stochastic process whereby any reasonably fit R5 virus can be transmitted or if there are features of transmitted/founder viruses that facilitate their transmission in a biologically meaningful way. Human tissue explant models of HIV-1 infection and animal models of SIV/SHIV/HIV-1 transmission, coupled with new challenge virus strains that more closely reflect transmitted/founder viruses, have the potential to elucidate fundamental mechanisms in HIV-1 transmission relevant to vaccine design and other prevention strategies.

HIV-1 transmission results from virus exposure at mucosal surfaces or from percutaneous inoculation. Because such exposures in humans are inaccessible to direct analysis, our understanding of the transmission event must necessarily come from insights gleaned from studies of HIV-1 epidemiology, viral and host genetics, risk factor and behavior analyses, animal models, human explant tissues, and in vitro studies of virus-target cell interactions. In this article, we explore themes that connect these varied aspects of HIV-1 infection with the

ultimate goal of understanding the molecular basis of HIV-1 transmission.

EPIDEMIOLOGY OF HIV-1: IMPLICATIONS FOR TRANSMISSION BIOLOGY

At the broadest level, HIV-1 transmission must be viewed in the context of the global pandemic. Population level phylogenetic patterns of endemic, epidemic, and pandemic strains of HIV-1 can provide insight into clinically relevant aspects of virus transmission. HIV-1 is

Editors: Frederic D. Bushman, Gary J. Nabel, and Ronald Swanstrom
Additional Perspectives on HIV available at www.perspectivesinmedicine.org

Copyright © 2012 Cold Spring Harbor Laboratory Press; all rights reserved; doi: 10.1101/cshperspect.a006965
Cite this article as *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006965



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección por el VIH en el adulto

Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales[☆]

Federico García^{a,*}, Marta Álvarez^a, Carmen Bernal^{a,b}, Natalia Chueca^a y Vicente Guillot^a

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina Granada España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2010

Aceptado el 14 de diciembre de 2010

On-line el 23 de febrero de 2011

Palabras clave:

VIH

Diagnóstico de laboratorio

Monitorización

Keywords:

HIV

Laboratory diagnosis

Monitoring

RESUMEN

En el diagnóstico de la infección VIH, para considerar un resultado positivo, se recomienda el uso de tres técnicas con distinto principio o base antigénica, siendo obligado que para la confirmación una de ellas sea el Western Blot. Las técnicas serológicas de cuarta generación acortan el período ventana a 13-15 días, debido a que incluyen la detección de antígeno-p24. La detección del genoma-VIH (ADN proviral/ARN) complementa al diagnóstico serológico en situaciones complejas. La viremia plasmática (carga viral) se utiliza para el seguimiento de los pacientes infectados por VIH, para contribuir a la decisión del inicio de tratamiento y para comprobar el fallo virológico al régimen antirretroviral en uso. Las pruebas de resistencia se utilizan para guiar el cambio de tratamiento, y para detectar la transmisión de cepas resistentes en los nuevos diagnósticos. Antes de utilizar un antagonista de CCR5 hay que determinar el tropismo viral; para ello, se pueden utilizar métodos genotípicos, accesibles a los laboratorios de diagnóstico, o fenotípicos, de más difícil acceso.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Laboratory diagnosis of HIV infection, viral tropism and resistance to antiretrovirals

ABSTRACT

The accurate diagnosis of HIV infection demands that to consider a positive result, at least three assays with different antigenic base should be used, one of them, Western-Blot being mandatory for confirmation. Fourth generation ELISAs shorten the window phase to 13-15 days, as they now include p24 antigen detection. Proviral DNA or Viral RNA detection by molecular methods have proved useful for addressing complex situations in which serology was inconclusive. Viral load (HIV-RNA) is routinely used to follow-up HIV infected patients and is used for treatment initiation decisions. It is also used to monitor viral failure. When this happens, resistance tests are needed to guide treatment changes. Resistance is also used to assess the transmission of drug resistance to newly diagnosed patients. Finally, before using an anti-CCR5 drug, viral tropism needs to be determined. This can be done using genotypic tests, widely available in many HIV labs, or phenotypic tests, only available at certain sites.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A mediados de la década de 1980 se introdujo el diagnóstico del VIH para identificar individuos con sospecha de infección por dicho virus. Durante estos 25 años, las pruebas diagnósticas han tenido un gran desarrollo como consecuencia del progreso en los

conocimientos de los mecanismos inmunopatogénicos, de la relación hospedador-virus, de los mecanismos de replicación vírica, y de la respuesta inmune que sucede en los individuos infectados en el curso de la infección. Los adelantos en la tecnología, principalmente los avances en técnicas de biología molecular a través de la incorporación de la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), sin duda han contribuido a implementar métodos de laboratorio de inestimable valor para el manejo del paciente VIH. En este capítulo se revisarán los principales métodos disponibles para el diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, y para la determinación de las resistencias a los antirretrovirales y del tropismo viral.

[☆] Nota: sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fegarcia@ugr.es (F. García).

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infección por VIH/sida en el mundo actual

Infection due to VIH/aids in the current world

MSc. José Antonio Lamotte Castillo

Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se revisan y analizan los elementos teóricos inherentes a los elementos más importantes sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en cuanto biología de los virus del VIH, elementos clínicos que intervienen en la evolución natural de esta enfermedad, uso correcto de los exámenes complementarios, respuesta al tratamiento, medicamentos antirretrovirales disponibles actualmente, así como criterios de comienzo de dicha terapia y su influencia para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana, sida, terapia antirretroviral, calidad de vida.

ABSTRACT

Theoretical elements inherent to the most important factors on the infection for the virus of the human immunodeficiency are reviewed and analyzed as for the biology of the HIV virus, clinical elements which intervene in the natural clinical course of this disease, correct use of the complementary tests, response to the treatment, currently available antiretroviral drugs, as well as criteria on the beginning of this therapy and their influence to improve the life quality of affected persons.

Key words: human immunodeficiency virus, AIDS, antiretroviral therapy, life quality.

Review Article

Oral lesions: A true clinical indicator in human immunodeficiency virus

Rajiv Saini

Department of Periodontology and Oral Implantology, Rural Dental College - Loni, Maharashtra, India

Address for correspondence:

Dr. Rajiv Saini, Department of Periodontology and Oral Implantology, Rural Dental College - Loni, Tehsil - Rahata, District - Ahmednagar, Maharashtra, - 413 736, India.
E-mail: drperiodontist@yahoo.co.in

Abstract

From the onset of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic over 20 years ago (since the appearance of the first cases of contamination by the HIV virus in the 1980s), more than 60 million people have become infected and more than 20 million people have died. An estimated 15,000 new infections occur each day, with more than 95% of these in developing countries. The distinctive characteristic in the pathogenesis of HIV/acquired immunodeficiency syndrome is that the primary target cell for HIV is immune cells bearing the CD4 marker at their surface, and the CD4 cell count and viral load have been used lately as the most important laboratory parameters to evaluate the evolution of the disease. Oral lesions are common (30–80%) in patients infected by the HIV virus and may indicate an impairment in the patient's general health status and, consequently, a poor prognosis. Oral manifestations can suggest decreased cluster-differentiated (CD4+) T cell count and increased viral load, which might also aid in diagnosis, progression, and prognosis of the disease. At the tertiary level of oral care, a dentist should be available to make definitive diagnoses of oral lesions and provide professional oral services such as prophylaxis, restorations, biopsies, and the prescription of appropriate medication.

Key words: CD4, dental, HIV, oral

INTRODUCTION

HIV: Prevalence and epidemiology

Human immunodeficiency virus (HIV) causes progressive mutilation of the body's cellular immune system, leading to augmented susceptibility to tumors and fatal conditions such as acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The emergence and pandemic spread of AIDS constitute the greatest challenge to the public in modern times.^[1] From the onset of the HIV epidemic over 20 years ago (since the appearance of the first cases of contamination by the HIV virus in the 1980s), more than 60 million people have become infected and more than 20 million people have died. More than 20 years into this HIV-AIDS pandemic, it has stuck almost all the countries and populations in many

ways. No disease has struck with such serious consequences as AIDS. It has devastating social, psychological, and financial ramifications. Currently, it is the fourth-leading cause of mortality worldwide.^[2] AIDS, caused by HIV, is presently considered as one of the most dreadful diseases affecting human kind. An estimated 15,000 new infections occur each day, with more than 95% of these in developing countries. Sub-Saharan Africa currently bears the greatest burden worldwide, with 28.5 million (70%) individuals infected. In South Africa, 5.2 million of the population was estimated to be infected with HIV/AIDS. HIV is transmitted by sexual means, through the exchange of body fluids (especially infected semen during intercourse); by non-sexual means, via the parenteral transfer of infected blood; or through vertical transmission to infants born of infected mothers. The only fluids that have been demonstrated to be associated with transmission of the virus are blood, semen, breast milk, and vaginal secretions. Casual contact (shaking hands, hugging, casual kissing, etc.) has not been shown to transmit HIV. The United Nations Programme on HIV/AIDS estimates that over 40 million people are living with HIV/AIDS globally. An estimated 15,000 new infections occur each day, with more than

Access this article online	
Quick Response Code: 	Website: www.jnsbm.org
	DOI: 10.4103/0976-9668.92316

VIH: INFECCION AGUDA, PESQUISA Y MANEJO

HIV: ACUTE INFECTION, SCREENING AND MANAGEMENT

DR. ESTEBAN CORTÉS S. (1)

1. Jefe Programa VIH. Hospital del Salvador.

Email: ecortes@salvador.cl

RESUMEN

La epidemia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sumado al mayor acceso a terapias antiretrovirales (TAR) han llevado a un aumento del número y la sobrevivencia de pacientes que viven con esta infección.

Si bien existe una relativa facilidad para realizar el diagnóstico de un paciente con la infección crónica por VIH, existe por otro lado una relativa dificultad para realizar el diagnóstico de la infección aguda en etapas tempranas de la infección. Esta situación es de importancia desde el punto de vista de la Salud Pública por cuanto en la infección aguda es cuando se producen las viremias más elevadas y por tanto la mayor facilidad para que el sujeto sea infectante y disemine la infección viral.

Palabras clave: VIH, infección aguda, SIDA.

SUMMARY

The epidemic of human immunodeficiency virus (HIV) in addition to increased access to antiretroviral therapy (ART) virus have led to an increase in the number and survival of patients living with this infection.

While there is a relatively easy to diagnose a patient with chronic HIV infection, there is, on the other hand a relative difficulty in making the diagnosis of acute infection in the early stages of infection. This is important from the point

of view of public health because in acute infection is when the most high viral loads occur and therefore easier for the subject is infectious and spread the viral infection.

Key words: HIV, acute infection, AIDS.

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus del género lentivirus causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), cuadro descrito hace ya tres décadas. Se conocen dos subtipos: el VIH-1 y el VIH-2, siendo el primero el más común y de distribución mundial, mientras que el segundo es una variante menos virulenta, más prevalente en África Occidental y Central.

Se estimó que al 2011 existían 34.2 millones de personas viviendo con la infección por VIH, en comparación con 29.1 millones en 2001. En 2011 se infectaron 2.5 millones de personas y murieron 1.7 millones, lo cual marca un 22% de reducción en contagio en comparación a 2001 y una disminución del 26% en muertes en comparación a 2005. Sin embargo, estos números están marcados por una gran dispersión: África Subsahariana es la zona más afectada seguida por Europa del Este y el Caribe (1). En Chile el primer caso de VIH/SIDA se notificó en 1984. Entre ese año y 2012 se estima que existían 39.000 personas infectadas con el VIH (2).

La necesidad para una prevención efectiva de la infección por VIH nunca ha sido mayor, revisaremos los avances para comprender los mecanismos de transmisión y la infección aguda por VIH. Los test de

Artículo recibido: 03-03-2014

Artículo aprobado para publicación: 22-04-2014

419

TIMELINE

Past, present and future: 30 years of HIV research

Françoise Barré-Sinoussi, Anna Laura Ross and Jean-François Delfraissy

Abstract | This year marks the thirtieth anniversary of the publication of the study that first reported the isolation of HIV-1. In this Timeline article, we provide a historical perspective of some of the major milestones in HIV science, highlighting how translational research has affected treatment and prevention of HIV. Finally, we discuss some of the current research directions and the scientific challenges ahead, in particular in the search for a cure for HIV.

During the early 1980s, the world was suddenly confronted with a devastating new epidemic when the first cases of AIDS were observed¹. The epidemic — which was initially associated with men who have sex with men, then with drug users, people who had received blood transfusions and finally the general population — was rapidly spreading across the world, urging the scientific and medical community to react promptly and investigate the origin and causes of this deadly disease. The sudden spread of cases led epidemiologists to establish surveillance activities, and within a couple of years the groups at the highest risk of infection and modes of transmission of the disease had been identified. The isolation of the retrovirus² in 1983, later to be known as HIV-1, led to three decades of intense research on the virus itself, its interplay with the host and its pathogenesis, as well as on the development of approaches to test, treat and prevent HIV infection.

In this Timeline article, we look back over the past 30 years of HIV research, providing a brief overview of some of the key milestones that have been achieved since the isolation of HIV-1 (FIG. 1 [TIMELINE]). We also discuss some of the main current research directions and key goals for the future, with an emphasis on novel biomedical prevention tools and a look ahead towards a cure for HIV.

Milestones in HIV research: a historical view
Understanding the basics. The long story of HIV research began in 1981, when clinical

observations of what would later be known as AIDS were reported in the United States and then quickly elsewhere across the world. The global medical and scientific community was initially powerless against this disease and rapidly joined forces to mobilize efforts into gaining some insight.

In early 1983, a new human retrovirus, at the time coined lymphadenopathy-associated virus (LAV), was isolated at the Institut Pasteur, Paris, France, from a culture derived from a lymph node biopsy sample of a patient with generalized lymphadenopathy, which was provided by French clinicians² (BOX 1). Within a year, similar viruses had been isolated from patients with AIDS^{3,4}, and a serological test had been developed to carry out large sero-epidemiological studies, which confirmed that HIV causes AIDS. Importantly, this research was the basis of the first diagnostic test for HIV infection^{5,6}.

The molecular cloning of HIV^{7–9} and the subsequent nucleotide sequencing of the virus in 1985 (REFS 10–12) was later instrumental in developing viral load and resistance tests to monitor patients who were infected with HIV. The genomic information of HIV was also the basis for the identification of the diversity, origin and evolution of HIV, and was crucial in providing evidence that both HIV-1 and HIV-2 are the result of cross-species transmissions of simian immunodeficiency virus (SIV)^{13,14}.

Soon after the isolation of HIV-1, the CD4 cell surface molecule was identified as

the main receptor for HIV^{15–17}. This discovery, together with the knowledge that HIV was cytopathic, reinforced the rationale for monitoring CD4⁺ cell counts in the clinical follow-up of patients who were infected with HIV. Several years later, in the mid-1990s, research groups identified the main co-receptors of HIV: CXCR4 chemokine receptor 4 (CXCR4) and CC-chemokine receptor 5 (CCR5)^{18,19}. Binding to these chemokine receptors was found to lead to the conformational changes that are necessary for entry of X4-tropic HIV-1 (which uses CXCR4) and R5-tropic HIV-1 (which uses CCR5). Around the same time, the scientific community identified rare individuals with a homozygous CCR5 deletion who were resistant to HIV-1 infection^{20–22}. As the transmitted virus is R5-tropic, the CCR5Δ32 mutation blocks viral entry, therefore conferring resistance to HIV infection.

By the end of the twentieth century, we had obtained insights into the life cycle of HIV and, subsequently, had identified the targets of antiretroviral drugs that had been used since the mid-1990s to efficiently prevent and treat HIV infection. Even in the new millennium, the scientific community is still acquiring new information about the interplay between the host and the virus, which complements our existing knowledge of the HIV replication cycle (FIG. 2). Several studies have offered a better understanding of the delicate balance between the viral and host factors that promote or impede viral replication; for example, in 2002 APOBEC3G — a cytidine deaminase — was shown to prevent HIV-1 replication but is counteracted by the viral Vif protein²³. The identification of other restriction factors and the corresponding counteraction mechanisms of HIV followed: tripartite motif-containing 5a (TRIM5a)²⁴; tetherin (also known as BST2)^{25,26}, which is counteracted by Vpu, and the deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase SAMHD1, which is counteracted by Vpx²⁷. Although HIV has evolved to evade the restriction mechanisms of each of these factors, current research focuses on identifying means to exploit these proteins and to block the viral antagonists.



Formación médica continuada: Infección por el VIH en el adulto

Epidemiología de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Retraso en el diagnóstico[☆]

Dolors Carnicer-Pont, Nuria Vives y Jordi Casabona i Barbarà*

Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT), Institut Català d'Oncologia, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 26 de noviembre de 2010
Aceptado el 29 de noviembre de 2010

Palabras clave:
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Vigilancia epidemiológica
Retraso diagnóstico

Keywords:
Human immunodeficiency virus infection
Epidemiological surveillance
Late diagnosis

RESUMEN

La vigilancia epidemiológica de la infección por el VIH ha experimentado en los últimos 10 años notables mejoras que favorecen el conocimiento de la epidemiología de la infección adaptando las intervenciones sanitarias a las características de la epidemia.

Por otra parte, el retraso del diagnóstico de la infección por VIH, tanto en el ámbito nacional como internacional, constituye un problema importante para la disminución de la transmisión del virus y el control de la epidemia. Durante los últimos 10 años, a pesar de la aparición de nuevas tecnologías de diagnóstico, la disminución del retraso diagnóstico en España ha sido, aunque estadísticamente significativo, insuficiente en términos de salud pública, lo que nos obliga a revisar las estrategias utilizadas tanto para aumentar la accesibilidad a la prueba y la alerta de la población, como para disminuir las oportunidades perdidas para el diagnóstico temprano.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiology of human immunodeficiency virus infection: delay in diagnosis

ABSTRACT

Epidemiological surveillance of HIV infection has made notably progress over the last decade, improving knowledge of its characteristics and adapting treatment accordingly.

On the other hand, the delayed diagnosis of HIV infection is still an important problem to reduce transmission and improve epidemic control both national and internationally. Although the increased availability of new testing technologies over the last ten years, progress, although statistically significant, in reducing late diagnosis in Spain has been, insufficient in terms of public health, meaning that additional efforts should be put in place to review strategies and increase accessibility to tests, population awareness and decrease the lost opportunities for early diagnosis.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Epidemiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el sida

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el diagnóstico del sida aun constituyen unos de los mayores problemas de salud pública en el mundo. De ahí que su vigilancia epidemiológica tenga gran prioridad.

El objetivo de la vigilancia es cuantificar la magnitud de la epidemia y definir las características de la población afectada, en particular en relación con las formas de contagio del virus. Los

distintos factores sociodemográficos, culturales, económicos y políticos de cada zona determinan la diferente evolución de la epidemia en las distintas áreas geográficas del planeta. La epidemia ha ido creciendo exponencialmente en muchos países, así como extendiéndose a todas las áreas del planeta que inicialmente no se habían visto afectadas, y hoy puede hablarse de pandemia del VIH. En los países más afectados ya se han producido descensos importantes en la esperanza de vida por esta causa.

El número estimado de personas que viven con el VIH en el mundo a finales del 2008 continuaba creciendo, llegando a 33,4 millones. Esta cifra representa un aumento del 16% respecto a la del año 2001¹ y se distribuye en: 31,3 millones de varones infectados; 15,7 millones de mujeres y 2,1 millones niños menores de 15 años.

En cuanto a las nuevas infecciones por el VIH, la evolución respecto a 2001 es de un descenso en un 15%. En 2008 hubo 2,3

[☆] Nota: sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jcb.ceescat.germantrias@gencat.cat (J. Casabona i Barbarà).



The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic

Myron S. Cohen,¹ Nick Hellmann,² Jay A. Levy,³ Kevin DeCock,⁴ and Joep Lange⁵

¹University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA. ²Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington, USA. ³UCSF, San Francisco, California, USA. ⁴WHO, Geneva, Switzerland. ⁵University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

The most up-to-date estimates demonstrate very heterogeneous spread of HIV-1, and more than 30 million people are now living with HIV-1 infection, most of them in sub-Saharan Africa. The efficiency of transmission of HIV-1 depends primarily on the concentration of the virus in the infectious host. Although treatment with antiviral agents has proven a very effective way to improve the health and survival of infected individuals, as we discuss here, the epidemic will continue to grow unless greatly improved prevention strategies can be developed and implemented. No prophylactic vaccine is on the horizon. However, several behavioral and structural strategies have made a difference — male circumcision provides substantial protection from sexually transmitted diseases, including HIV-1, and the application of antiretroviral agents for prevention holds great promise.

Introduction

Now, 28 years after AIDS was first recognized (1), HIV-1 requires continued global focus and investment. The cumulative total of individuals infected with HIV-1 and deaths due to AIDS since the pandemic began exceeds 60 million and 25 million people, respectively (2). At the end of 2007, the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and the WHO estimated that there were 33.2 million people living with HIV-1 (see *Global estimates of the number of individuals affected by the HIV/AIDS pandemic in 2007*), that 2.5 million individuals became newly infected with HIV-1 in 2007, and that 2.1 million people died of AIDS in that year (3). Analysis of the most recent global data confirms the disproportionate impact of HIV/AIDS on sub-Saharan Africa (3) — in 2006, the yearly rate of new infections with HIV-1 (HIV-1 incidence) in the United States was estimated at 40,000–50,000 people (4), whereas in sub-Saharan Africa, it was estimated at 1.7 million (3). The data, however, also showed some encouraging trends, reflecting both the natural evolution of the epidemic as well as the impact of prevention and treatment programs in some settings. For example, global HIV-1 prevalence seems to have been stable since around the end of the 20th century; and HIV-1 incidence peaked worldwide in the late 1990s and has been declining ever since. A reduction in deaths due to AIDS has also occurred globally over the past several years coincident with broader access to antiretroviral therapy (3).

Two broad epidemiologic patterns in the global distribution of HIV-1 infection have emerged. Most countries in the world have concentrated HIV-1 epidemics, in which HIV-1 infection is detected in specific groups at risk, including men who have sex with men (MSM), injecting drug users, sex workers, and the regular partners of such persons (Figure 1). In many countries of sub-Saharan Africa, however, HIV-1 epidemics are *generalized*, i.e., they are self-sustaining in the population. However, even in settings of generalized epidemics, the risk of infection with HIV-1 is not equal across

societies but is increased in persons with higher rates of partner change or who acquire classical sexually transmitted diseases (STDs) and/or in persons who experience other significant potential exposure(s) to HIV-1, such as injection drug use.

Two different types of HIV, HIV-1 and HIV-2, cause infection and disease in humans. HIV-1 is thought to have arisen from cross-species transmission of a chimpanzee virus to humans (5, 6) and HIV-2 from cross-species transmission of a Sooty mangabey virus (7). Three groups of HIV-1 have been described, labeled M, N, and O, based on genome differences. Most HIV-1 infections are caused by group M viruses, and these are divided into 9 subtypes known as *clades* (A–D, F–H, J, and K). The DNA sequences of viruses in distinct clades can differ by 15%–20% (8). The most common clade in the Americas, Europe, and Australia is clade B, whereas clade C predominates in the most heavily affected part of the world, southern Africa. Increasingly, recombinant HIV-1 (recombining different clades) are detected: A/G recombinant strains are prevalent in West Africa, and B/C recombinant strains are prevalent in China (8). As will be discussed below, different clades might be transmitted with different levels of efficiency and might differ in their pathogenic potential.

In comparison with HIV-1, HIV-2 is much less prevalent, and individuals infected with HIV-2 are primarily found in West Africa and India and, to a more limited extent, in Portugal and former Portuguese colonies. In addition, infection with HIV-2 is associated with a slower progression to immune deficiency, and the virus seems to be less efficiently transmitted, even from infected women to their offspring (9). Although HIV-2 has no clades, there are 5 groups, of which A and B are the most prominent (9, 10). To date, differences between HIV-1 and HIV-2 have not led to major insights that have improved treatment or prevention of infection with HIV-1. Due to space constraints, we restrict our discussion to HIV-1 unless otherwise noted.

In summary, over the past 28 years HIV-1 has moved from a single report of an infection cluster (1) to a worldwide pandemic (3). In this Review, we outline the unequal distribution of the disease across the planet and the biological and behavioral factors that have led to the current situation. We also discuss the molecular pathogenesis of infection, including the unique interaction between the virus and host cells that leads to immunodeficiency and death. Finally, we describe the evolution of HIV-1 treatment

Nonstandard abbreviations used: HAART, highly active antiretroviral therapy; HSV-2, herpes simplex virus-2; IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome; LTNP, long-term nonprogressor; MSM, men who have sex with men; PDC, plasmacytoid DC; STD, sexually transmitted disease; TB, tuberculosis.

Conflict of interest: The authors have declared that no conflict of interest exists.

Citation for this article: *J. Clin. Invest.* 118:1244–1254 (2008). doi:10.1172/JCI34706.



Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: An overview

Apostolos Beloukas^{a,b,1}, Alexandros Psarris^{a,1}, Polina Giannelou^a, Evangelia Kostaki^a, Angelos Hatzakis^a, Dimitrios Paraskevis^{a,*}

^a Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

^b Institute of Infection & Global Health, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:
Received 15 March 2016
Received in revised form 14 June 2016
Accepted 15 June 2016
Available online xxx

Keywords:
HIV-1
Subtypes
Molecular epidemiology
European HIV-1 epidemic
Phylogeny
Genetic diversity

ABSTRACT

Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) is characterised by vast genetic diversity. Globally circulating HIV-1 viruses are classified into distinct phylogenetic strains (subtypes, sub-subtypes) and several recombinant forms. Here we describe the characteristics and evolution of European HIV-1 epidemic over time through a review of published literature and updated queries of existing HIV-1 sequence databases. HIV-1 in Western and Central Europe was introduced in the early-1980s in the form of subtype B, which is still the predominant clade. However, in Eastern Europe (Former Soviet Union (FSU) countries and Russia) the predominant strain, introduced into Ukraine in the mid-1990s, is subtype A (A_{EU}) with transmission mostly occurring in People Who Inject Drugs (PWID). In recent years, the epidemic is evolving towards a complex tapestry with an increase in the prevalence of non-B subtypes and recombinants in Western and Central Europe. Non-B epidemics are mainly associated with immigrants, heterosexuals and females but more recently, non-B clades have also spread amongst groups where non-B strains were previously absent - non-immigrant European populations and amongst men having sex with men (MSM). In some countries, non-B clades have spread amongst the native population, for example subtype G in Portugal and subtype A in Greece, Albania and Cyprus. Romania provides a unique case where sub-subtype FI has predominated throughout the epidemic. In contrast, HIV-1 epidemic in FSU countries remains more homogeneous with A_{EU} clade predominating in all countries. The differences between the evolution of the Western epidemic and the Eastern epidemic may be attributable to differences in transmission risk behaviours, lifestyle and the patterns of human mobility. The study of HIV-1 epidemic diversity provides a useful tool by which we can understand the history of the pandemic in addition to allowing us to monitor the spread and growth of the epidemic over time.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) epidemic is the most devastating in human history and remains a global public health problem with an estimated 2.5 million people living with HIV in the

WHO European area in 2014 ((ECDC, 2015; Tebit and Arts, 2011; UNAIDS, 2013). Around half of these people are undiagnosed making identification of transmission networks important for targeted public health intervention programmes.

The origins of HIV can be traced to multiple zoonotic infections with Simian Immunodeficiency Viruses (SIV) from African non-human primates with the first HIV transmissions identified as occurring in the Democratic Republic of Congo (DRC) in the early 1920s (Faria et al., 2014). There two major types of HIV, HIV type 1 and HIV type 2 (HIV-2), with HIV-2 differing genetically by >55% from HIV-1 and being far less widespread. HIV-1 is characterised by its high genetic variability caused by its high replication rate, recombination and error-prone replication due to lack of proof reading activity of the reverse transcriptase enzyme resulting in high substitution rate. (Peeters and Sharp, 2000; Seillier-Moisewitsch et al., 1994). It is classified into four distinct groups: M (major), O (outlier), N (non-M, non-O), and P that was more recently identified, each corresponding to independent cross-species transmissions of SIVs from chimpanzees of the Central subspecies (*Pan troglodytes troglodytes*) and in Western lowland gorillas

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; CRF, circulating recombinant form; DRC, Democratic Republic of Congo; EU, European Union; EEA, European Economic Area; ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control; ESAR, European Society for Translational Antiviral Research; HIV, human immunodeficiency virus; MSM, men who have sex with men; MSW, men having sex with women; PR, protease; PWID, People Who Inject Drugs; RT, reverse transcriptase; SIV, Simian Immunodeficiency Virus; SPREAD, Strategy to Control Spread of HIV Drug Resistance; tMRCA, time to Most Recent Common Ancestor; URF, unique recombinant form; WHO, World Health Organization.

* Corresponding author at: Dimitrios Paraskevis, Professor of Epidemiology and Preventive Medicine at the Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics of the University of Athens Medical School; 75 Mikras Askas str. PC: 11527, Athens, Greece.

E-mail address: dparaske@med.usa.gr (D. Paraskevis).

¹ A. Beloukas and A. Psarris contributed equally to this work and they will jointly share the first authorship.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.06.033>
1567-1348/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: Beloukas, A., et al., Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: An overview, Infection, Genetics and Evolution (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.06.033>



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Bloque 1. Análisis de situación

Situación de la investigación sobre el VIH en España

José Alcamí^{a,c}, Antonio Alemany^b, Javier Doderó^c y Josep M. Llibre^d

^aUnidad de Immunopatología del Sida, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; Red Española de Investigación en Sida

^bGerencia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^cContinuidad Asistencial, Quirónsalud Hospitales Públicos, Madrid, España

^dUnidad VIH, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Fundació Lluita contra la SIDA, Badalona, Barcelona, España

Palabras clave:
Investigación
Biomedicina
VIH
Presupuestos
Burocracia

Keywords:
Research
Biomedicine
HIV
Budgets
Bureaucracy

RESUMEN

Prevención, detección temprana, abordaje clínico, organización y gestión son elementos clave en los desafíos planteados por la infección por el VIH-1 en España. Sin embargo, existe otra categoría de intervención de carácter transversal que tiene gran importancia en la respuesta científica a la infección por VIH: la investigación.

En este artículo se analiza la evolución de la investigación sobre el VIH/sida en España, sus principales hitos históricos y las estructuras de investigación que han permitido su desarrollo. Estos datos se enmarcan en el contexto general de la situación de la I+D en España y el impacto que sobre el sistema de ciencia español han tenido la crisis económica y los recortes presupuestarios. Por último se analizan las perspectivas de futuro de la investigación en VIH/sida en el contexto global.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Current situation of HIV research in Spain

ABSTRACT

Prevention, early detection, clinical follow-up, organisation and management are key elements in the challenges to be addressed in the field of HIV infection in Spain. In addition to these aspects, research represents a transversal element that is highly relevant for building up a comprehensive response against HIV infection.

The evolution of HIV/AIDS research in Spain, major milestones and the development of scientific structures are analysed. An economic description of HIV/AIDS research funding in the context of the whole Spanish R&D system is made. In particular, the impact of the economic crisis and budget restrictions and their consequences on medical research are considered. Finally, different perspectives on the future of HIV/AIDS research in the global scientific situation are discussed.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ppalcami@isciii.es (J. Alcamí).

Original

Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en España, 2004-2009

Mercedes Díez^{a,*}, Jesús Oliva^a, Fernando Sánchez^a, Nuria Vives^{b,c}, Carlos Cevallos^d y Ana Izquierdo^e, por el Grupo SINIVIH^o^a Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología, Unidad de Epidemiología del VIH/Sida y Conductas de Riesgo, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^b Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEISCAT), Institut Català d'Oncologia (ICO), Direcció General de Salut Pública, Generalitat de Catalunya, Badalona, España^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España^d Servicio de Epidemiología, Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid, España^e Servicio de Epidemiología y Prevención, Dirección General de Salud Pública, Servicio Canario de la Salud, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2011

Aceptado el 17 de julio de 2011

On-line el 22 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Nuevos diagnósticos de VIH

Transmisión sexual del VIH

Tendencias

Emigrantes

Hombres que tienen sexo con hombres

RESUMEN

Objetivo: Describir la incidencia de nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su tendencia.**Métodos:** Se incluyeron los nuevos diagnósticos de VIH notificados en 2009 en las 15 comunidades autónomas con sistemas de información (64% de la población española). Para analizar las tendencias durante 2004-2009 se incluyeron las nueve comunidades con datos en ese periodo. Se obtuvo información clínico-epidemiológica de las hojas de notificación de casos y se realizaron distribuciones de nuevos diagnósticos y diagnóstico tardío según distintas variables. Para evaluar las tendencias se ajustó un modelo de Poisson. **Resultados:** En 2009 se notificaron 2.264 nuevos diagnósticos de VIH, la mayoría en hombres (80%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (rango intercuartílico 29-43) y el 37,6% de los casos eran inmigrantes, destacando los latinoamericanos y los subsaharianos. La categoría de transmisión más común (42,5%) fue la de hombres que tienen sexo con hombres, seguida de la heterosexual (34,5%) y la parenteral (8,1%). Al diagnóstico, la mediana de CD4/μl era de 347 (rango intercuartílico: 152-555) y un 50,2% tenían <350. La tasa media de incidencia de nuevos diagnósticos entre 2004 y 2009 fue de 91,14 por millón de habitantes; se observó una tendencia creciente de las tasas entre los hombres que tienen sexo con hombres, y decreciente de la transmisión parenteral.**Conclusiones:** La epidemiología del VIH en España ha cambiado mucho respecto a los años 1990. Actualmente predomina la transmisión sexual, sobre todo entre los hombres que tienen sexo con hombres, y los inmigrantes son parte importante de la epidemia. En 2004-2009, la tendencia es heterogénea en las tres categorías de transmisión más relevantes.

© 2011 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Incidence of new HIV diagnoses in Spain, 2004-2009

ABSTRACT

Objective: To describe the incidence of new HIV diagnoses and its trend in Spain.**Methods:** All new HIV diagnoses notified to the case-registries of 15 autonomous regions (64% of the total Spanish population) in 2009 were analyzed. To evaluate trends from 2004 to 2009, data from only nine regions were available. Clinical-epidemiological data were obtained from the notification forms. Distributions of new HIV diagnoses and late diagnoses according to several variables were performed. The Poisson distribution was used to evaluate trends.**Results:** In 2009, 2264 new HIV diagnoses were notified, mostly in men (80%). The median age at diagnosis was 36 years (interquartile range 29-43) and 37.6% of affected individuals were immigrants, mostly from Latin-America and sub-Saharan Africa. The most common transmission category (42.5%) was men who have sex with men (MSM) followed by the heterosexual and parenteral modes of transmission (34.5% and 8.1%, respectively). The median CD4 count at diagnosis was 347 (interquartile range: 152-555), and CD4 count was <350 in 50.2% of patients. From 2004 to 2009, the mean incidence rate of new HIV diagnoses was 91.14 per million inhabitants; an increasing trend for rates in MSM, as well as a decreasing trend for the parenteral mode of transmission, were observed.**Conclusions:** In Spain, the epidemiology of HIV infection has changed since the mid-1990s. Currently, the most frequent transmission category is sexual transmission, particularly among MSM, and immigrants are an important part of the epidemic. Heterogeneous trends for the three main transmission categories were observed from 2004 to 2009.

© 2011 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: mdiez@isciii.es (M. Díez).

^o En el Anexo 1 se incluyen los componentes del grupo.0213-9111/\$ - see front matter © 2011 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.gaceta.2011.07.023



VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIH y SIDA EN ESPAÑA 2018

ACTUALIZACIÓN 30 de junio de 2019

SISTEMA DE INFORMACIÓN SOBRE NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH REGISTRO NACIONAL DE CASOS DE SIDA

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

SISTEMAS AUTONÓMICOS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Noviembre, 2019



Formación médica continuada: Infección por el VIH en el adulto

Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH[☆]

Fernando Lozano^{*,*} y Pere Domingo^b

^a Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España
^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de febrero de 2011
 Aceptado el 25 de febrero de 2011
 On-line el 13 de abril de 2011

Palabras clave:

VIH
 Sida
 Tratamiento antirretroviral

Keywords:

HIV
 AIDS
 Antiretroviral therapy

RESUMEN

El tratamiento antirretroviral, si bien no puede erradicar la infección por el VIH, mantiene suprimida la replicación viral, incrementa el número de linfocitos CD4⁺, disminuye la morbimortalidad (tanto la relacionada con el sida como con otras comorbilidades que se asocian a ella), mejora la calidad de vida y previene la transmisión sexual del VIH. En este artículo se revisan sus objetivos, el estado actual acerca de cuándo y con qué combinaciones debe iniciarse, cuál es el mejor modo de hacerlo en presencia de enfermedades oportunistas definitorias de sida y qué parámetros clínicos debe incluir tanto el estudio previo a la instauración del mismo como su seguimiento ulterior. Asimismo, se comentan los principios básicos de la modificación del tratamiento antirretroviral motivada por fracaso virológico y por simplificación terapéutica, así como los aspectos particulares del mismo en determinadas situaciones especiales como hepatopatías crónicas y embarazo.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antiretroviral therapy for HIV infection

ABSTRACT

Antiretroviral therapy suppresses viral replication, increases CD4⁺ cell-count, decreases AIDS-related mortality and morbidity and comorbidities, improves the quality of life of HIV-infected patients, and prevents sexual transmission of HIV. However, this treatment is unable to eradicate HIV infection. The aims of antiretroviral therapy are reviewed in this article, updating information on when to initiate treatment, which combinations of drugs should be used, what is the best antiretroviral treatment in the presence of AIDS-defining opportunistic diseases, and what clinical parameters should be included in the pre-treatment study and in the patient follow-up. Changes in antiretroviral therapy induced by virological failure or therapy simplification, and how to deal with specific situations such as chronic liver disease or pregnancy are also discussed.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el año 1987, sólo seis años después de la aparición de los primeros casos de sida, se aprobó el uso clínico de zidovudina (ZDV) para el tratamiento de la infección por el VIH. A este primer fármaco antirretroviral (FARV) le siguieron otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) que primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles fueron utilizados a lo largo del siguiente decenio. No obstante, ambas estrategias terapéuticas fracasaron debido al rápido desarrollo de

mutaciones de resistencia frente a estos FARV y no fue hasta el año 1996 cuando con la adición de un inhibidor de la proteasa (IP) a una pareja de ITIAN, se logró suprimir de forma eficaz y duradera la replicación del VIH. Por ello, a esta combinación de FARV y poco después a la formada por dos ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no-análogo de nucleósidos (ITINN) se les denominó "tratamiento antirretroviral de gran eficacia" (TARGA), al que en adelante llamaremos simplemente tratamiento antirretroviral (TAR). Con posterioridad, numerosos estudios y la práctica clínica acumulada han confirmado que el TAR, si se utiliza adecuadamente, puede mantener suprimida la replicación viral de forma indefinida, impidiendo que se desarrollen mutaciones de resistencia frente a los FARV. Este beneficio virológico se asocia con una mayor o menor repoblación de linfocitos T CD4⁺ y con una importante reducción de la morbi-mortalidad relacionada con la infección por el VIH^{1,2}. A este respecto, la supervivencia acumulada lograda

[☆] Nota: sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>.

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: fernandolozano@telefonica.net (F. Lozano).



Current status and prospects of HIV treatment

Tomas Cihlar¹ and Marshall Fordyce²

Current antiviral treatments can reduce HIV-associated morbidity, prolong survival, and prevent HIV transmission. Combination antiretroviral therapy (cART) containing preferably three active drugs from two or more classes is required for durable virologic suppression. Regimen selection is based on virologic efficacy, potential for adverse effects, pill burden and dosing frequency, drug–drug interaction potential, resistance test results, comorbid conditions, social status, and cost. With prolonged virologic suppression, improved clinical outcomes, and longer survival, patients will be exposed to antiretroviral agents for decades. Therefore, maximizing the safety and tolerability of cART is a high priority. Emergence of resistance and/or lack of tolerability in individual patients require availability of a range of treatment options. Development of new drugs is focused on improving safety (e.g. tenofovir alafenamide) and/or resistance profile (e.g. doravirine) within the existing drug classes, combination therapies with improved adherence (e.g. single-tablet regimens), novel mechanisms of action (e.g. attachment inhibitors, maturation inhibitors, broadly neutralizing antibodies), and treatment simplification with infrequent dosing (e.g. long-acting injectables). In parallel with cART innovations, research and development efforts focused on agents that target persistent HIV reservoirs may lead to prolonged drug-free remission and HIV cure.

Addresses

¹ Department of Biology, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA

² HIV Clinical Development, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA

Corresponding author: Cihlar, Tomas (tomas.cihlar@gilead.com)

Current Opinion in Virology 2016, 18:50–56

This review comes from a themed issue on Antiviral strategies

Edited by Raymond Schinazi and Erik De Clercq

<http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2016.03.004>

1879-6257/© 2016 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Since the approval of zidovudine (AZT) in 1987, over 25 antiretroviral agents in six mechanistic classes have been approved to treat HIV infection (Figure 1). Combination antiretroviral therapy (cART) is the treatment paradigm established in the late 1990s responsible for the dramatic decline in AIDS deaths and is composed of two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a third active drug from a different class. Contemporary HIV treatment is highly effective

at suppressing plasma viremia, and significant progress has been made toward regimen simplification through the combination of three active drugs into single-tablet regimens (STRs) (Figure 1) and optimization of drug profiles that maximize long-term tolerability and safety. Lifelong, chronic therapy without treatment interruption is the standard of care, and the availability of multiple effective drugs in several classes with differing resistance, safety, and tolerability profiles provides choices after failure of first-line treatment.

Herein, we review the current status of antiretroviral therapy and guidelines for HIV-infected adults, as well as prospects for further innovation in HIV treatment to benefit patients and optimize their long-term health.

Goals of antiretroviral therapy

Eradication of HIV cannot be achieved with current cART due to the pool of latently infected CD4 T cells established early during acute infection. However, cART can reduce HIV-associated morbidity, prolong survival, and prevent HIV transmission [1–4]. Maximal and durable suppression of plasma viremia restores and preserves immunologic function, delays or prevents the development of drug-resistant mutations, and may also decrease the immune activation and inflammation thought to contribute to end-organ damage [5–7]. Suppressing plasma viremia below detection limits is possible within weeks of therapy and depends on adherence to an efficacious regimen.

Morbidity and mortality in HIV-infected subjects is increasingly driven by non-AIDS associated comorbidities such as kidney, liver, and heart disease [8,9] (Linley L *et al.*, Abstract B08-1, 2007 National HIV Prevention Conference, Atlanta, GA, December 2007). Even with cART, aging patient populations with HIV-1 infection experience more age-related comorbidities, such as diabetes, and cardiovascular, renal, and bone disease, which manifest earlier than in HIV-uninfected peers [10*]. With prolonged virologic suppression, improved clinical outcomes, and longer survival, patients may be exposed to antiretroviral agents for decades [11*]. Thus, maximizing the safety and tolerability of cART regimens while maintaining strong clinical efficacy is a high priority.

Guidelines and preferred regimens for first-line therapy

Therapy used to be initiated based on decreasing CD4 cell count or clinical evidence of AIDS. More recently, therapy is being initiated regardless of the CD4 cell count, often immediately after a patient's diagnosis, a

The origin and diversity of the HIV-1 pandemic

Joris Hemelaar

Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, Peter Medawar Building for Pathogen Research, University of Oxford, Oxford, UK

This review examines the enormous progress that has been made in the past decade in understanding the origin of HIV, HIV genetic variability, and the impact of global HIV diversity on the pandemic. Multiple zoonotic transmissions of simian immunodeficiency virus (SIV) have resulted in different HIV lineages in humans. In addition, the high mutation and recombination rates during viral replication result in a great genetic variability of HIV within individuals, as well as within populations, upon which evolutionary selection pressures act. The global HIV pandemic is examined in the context of HIV evolution, and the global diversity of HIV subtypes and recombinants is discussed in detail. Finally, the impact of HIV diversity on pathogenesis, transmission, diagnosis, treatment, the immune response, and vaccine development is reviewed.

Global epidemiology of HIV

HIV-1 remains a global health problem of unprecedented dimensions. Since the recognition of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in 1981 and the discovery of human immunodeficiency virus (HIV) as the causative agent in 1983, 60 million people have become infected with HIV, 25 million of whom have since died [1–3]. Although the percentage of people living with HIV globally has stabilised since 2000, the overall number of people infected with HIV has steadily increased to an estimated 33.3 million in 2009 (Box 1) [3].

This review examines the HIV pandemic from an evolutionary perspective, starting with the zoonotic origin of HIV. High mutation and recombination rates during viral replication create a viral diversity in the host that is subject to evolutionary selection pressures by host restriction factors and the immune response. The timing and spread of the global HIV pandemic is examined in the context of HIV evolution, and the global diversity of HIV subtypes and recombinants this has generated is discussed in detail. Finally, the impact of HIV diversity on key aspects of HIV infection – such as pathogenesis, transmission, clinical management, the immune response and vaccine development – is discussed, as well as ways in which our understanding of HIV diversity can be harnessed to combat HIV.

Corresponding author: Hemelaar, J. (jorishemelaar@gmail.com).

Keywords: HIV; zoonosis; phylogeny; evolution; diversity; subtype; recombination; CRF vaccine.

HIV as a zoonosis

HIV originated from multiple zoonotic (see Glossary) transmissions of simian immunodeficiency virus (SIV) from non-human primates into humans in West and Central Africa. Cross-species transmission probably occurred in the process of hunting and butchering of primates for bushmeat and the capture, trade and keeping of monkeys as pets [4]. More than 40 different nonhuman primate species harbour SIV infections, with each species carrying a species-specific virus [5]. Independent zoonotic transmission events from nonhuman primates to humans have generated several HIV lineages: HIV type 1 (HIV-1) groups M, N, O and P and HIV type 2 (HIV-2) groups A–H. The size of the epidemic caused by each group varies considerably. HIV-1 group M is responsible for the global HIV pandemic (approximately 33 million infected individuals), group O causes a few tens of thousands of infections in West–Central Africa, group N has been found in a handful of people in Cameroon and group P was recently identified in two individuals originating from Cameroon

Glossary

Ancestral sequence: a sequence that represents the ancestor from which a given group of more recent sequences have descended, reconstructed by computer modelling based on an evolutionary model.

Centre-of-tree sequence: a sequence, obtained via computer modelling, whereby the average evolutionary distance to each tip of a phylogeny is minimised.

Consensus sequence: a sequence in which each amino acid is the most commonly found at that position in the group of sequences studied (e.g. within a subtype).

Host restriction factors: cellular proteins expressed by the host which limit the ability of HIV/SIV to infect or replicate in cells of a particular species. HIV restriction factors include APOBEC, TRIM5 α , and tetherin.

KIR (killer immunoglobulin-like receptors): activating and inhibitory receptors on natural killer (NK) cells which recognise MHC class I-peptide complexes.

Molecular clock: a statistical model that describes the relationship between time and genetic distances among sequences.

Nef (negative factor): viral protein associated with cytoplasmic membranes which induces complex changes in trafficking, signal transduction, and gene expression, including down-modulation of CD4 and MHC class I molecules from the cell surface.

Phylogenetics: the study of the evolutionary relationships between organisms based on their genetic relatedness.

Tetherin: a cellular membrane protein that inhibits release of HIV particles by tethering mature viral particles to the cell surface.

Time to the most recent common ancestor (tMRCA): estimated time to the most recent sequence from which all sequences in the examined group have directly descended, as determined by phylogenetic and molecular clock analysis, usually expressed as the year AD.

Vpr (viral protein U): integral membrane protein expressed by HIV-1 whose main functions are the targeting of CD4 for degradation by the ubiquitin-proteasome pathway and the inhibition of tetherin.

Zoonosis: an infectious disease transmitted from animals to humans, or the event of cross-species transmission.

Manifestaciones orales de la infección por VIH/sida en niños y adolescentes: aspectos clínicos, epidemiología y pautas de tratamiento

Oral Symptoms of HIV/AIDS Infection in Children and Adolescents: Clinical Characteristics, Epidemiology, and Treatment Guidelines

John Harold Estrada Montoya
Odontólogo, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Magíster en Educación, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Doctor en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia. Profesor asociado, Facultad de Odontología y Doctorado Interfacultades en Salud Pública, investigador grupo de Salud Colectiva, Universidad Nacional de Colombia.

Daira Nayive Escobar Leguizamo
Odontóloga, investigadora grupo de Salud Colectiva, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

La pandemia por el VIH completa tres décadas de expansión. Durante este tiempo se han infectado casi 60 millones de personas, de las cuales 15 millones fallecieron por alguna de las complicaciones asociadas. Las manifestaciones orales se han asociado de manera robusta al pronóstico de la infección desde los primeros años y su estudio en adultos es un campo de inmensa producción teórica e investigativa. A pesar del inmenso número de niños infectados, el estudio de estas manifestaciones orales es aún incipiente, más desde que se dispone de potentes terapias antirretrovirales que permiten a los niños infectados sobrevivir más allá de los 18 años en los países desarrollados. Este artículo de revisión explora los criterios de clasificación y descripción clínica de estas lesiones, revisa los estudios disponibles de su distribución epidemiológica en el primero y tercer mundos y recopila las pautas de su manejo como aporte para los odontólogos generales y especialistas en el cuidado de niños.

PALABRAS CLAVE

VIH/sida, manifestaciones orales, epidemiología, niños, tratamiento.

ÁREA TEMÁTICA

Medicina oral, odontopediatría.

ABSTRACT

The pandemic of HIV completes three decades of expansion. During this time, nearly 60 million people have been infected, of which 15 million have died from related complications. Oral manifestations are robustly associated with the prognosis of the infection since the early years and studies in adult population are a vast field of theoretical and research production. Despite the huge number of infected children, the study of oral manifestations is still nascent and necessary, since the use of strong antiretroviral therapies that have enabled infected children to survive beyond the age of 18 in developed countries. This literature review explores the classification criteria and clinical description of these lesions, reviews the available studies on its epidemiology in the developed and developing world, and provides an updated compilation of guidelines for handling as input for general practitioners in dentistry and specialists in child care.

KEY WORDS

HIV/AIDS, oral manifestations, epidemiology, children, treatment.

THEMATIC FIELD

Oral medicine, pediatric dentistry.

Artículo parte del trabajo de ambos autores en el grupo de Salud Colectiva.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Estrada JH, Escobar DN. Manifestaciones orales de la infección por VIH/sida en niños y adolescentes: aspectos clínicos, epidemiología y pautas de tratamiento. Univ Odontol. 2011 Ene-Jun; 30(64): 37-50.

Recibido para publicación: 12-12-2010
Aceptado para publicación: 15-03-2011

Disponible en <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>



Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica

Francisca Donoso-Hofer

Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease in adult patients, a clinical perspective

Among the clinical manifestations which may occur in HIV/AIDS patients, oral lesions are relevant because there are easily accessible and usually the diagnosis is made through clinical features. Some oral manifestations are strongly related with HIV/AIDS patients indicating infection and progression to AIDS and also allow monitoring the success or failure of using antiretroviral therapy. The massive introduction of antiretroviral therapy has changed the morbidity and mortality, frequency, type of clinical manifestation and the timing of the classic opportunistic complications. The aim of this review is to provide an updated of the classical clinical features of the most frequent and relevant HIV/AIDS oral manifestations, considering the fundamental clinical features for their diagnosis.

Key words: Human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, oral manifestations, diagnosis.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, manifestaciones orales, diagnóstico.

Universidad de Chile,
Facultad de Odontología,
Departamento de Cirugía y
Traumatología Máxilo-facial.

La autora de este trabajo declara no tener conflictos de interés.

Recibido: 15 de junio de 2015
Aceptado: 2 de diciembre de 2015

Correspondencia a:
Francisca Donoso-Hofer
frandonoso@u.uchile.cl

Introducción

En condiciones de normalidad, el epitelio de la mucosa oral juega un rol importante en la protección del hospedero contra los agentes patógenos que provocan infecciones. Sin embargo, en pacientes con infección por VIH/SIDA, el epitelio oral experimenta alteraciones moleculares que aumentan la susceptibilidad a contraer infecciones. A pesar de lo efectiva que resulta la terapia anti-retroviral (TARV) aumentando el recuento de linfocitos T CD4, no logra conseguir una completa recuperación inmune de las células del epitelio de la mucosa oral, persistiendo un grado de susceptibilidad frente a los agentes infecciosos e incluso generando un grado de vulnerabilidad frente a los efectos tóxicos de los fármacos anti-retrovirales¹.

Dentro de las manifestaciones que pueden aparecer en los pacientes con infección por VIH/SIDA, las lesiones de la cavidad oral son de gran relevancia. Estudios realizados alrededor del mundo indican que estas lesiones pueden estar presentes en hasta 50% de las personas con infección por VIH y en 80% de las personas con un diagnóstico de SIDA². Las diferencias en porcentaje se deben a la variedad de investigaciones, metodologías, tipos de estudio, heterogeneidad epidemiológica, región demográfica y tipo de terapia que esté recibiendo el paciente³. A la fecha, en nuestro país, no existen publicaciones actualizadas en

revistas indexadas que refieran la frecuencia de manifestaciones orales en pacientes infectados por VIH/SIDA, así como tampoco revisiones en torno a las características clínicas y métodos diagnósticos de las manifestaciones orales de estos pacientes.

La introducción masiva de la TARV, no sólo ha reducido la morbi-mortalidad de las clásicas complicaciones oportunistas sino que se ha modificado su frecuencia, el tipo de manifestaciones clínicas y momento de aparición³. Es importante entender que las lesiones orales provocadas por agentes oportunistas ocurren en pacientes con infección por VIH/SIDA, estén o no bajo TARV. Si bien, la ocurrencia de algunas lesiones clásicamente asociadas a infección por VIH como el sarcoma de Kaposi, leucoplasia pilosa, enfermedad periodontal y ulceraciones de la mucosa, han disminuido con la introducción de TARV, otras condiciones como la candidiasis oro-faríngea, se han mantenido constantes, mientras que las lesiones papilomatosas y la patología de glándulas salivales han aumentado³.

La presencia de las lesiones orales continúa siendo significativa ya que podría ser indicativa de un deterioro del sistema inmunológico del paciente, considerándoseles como marcadores tempranos de la enfermedad. También pueden asociarse a una disminución del recuento de linfocitos T CD4 y aumento en la carga viral^{4,5}.

En el contexto de un paciente con infección por VIH/

Oral Lesions Associated with Human Immunodeficiency Virus Disease

Lauren L. Patton, DDS

KEYWORDS

- HIV • Oral candidiasis • Kaposi sarcoma • Oral hairy leukoplakia
- HIV salivary gland disease

KEY POINTS

- Human immunodeficiency virus (HIV)-associated oral lesions are numerous and diverse and may relate to opportunistic infections that occur in the setting of immune suppression.
- Presumptive HIV oral lesion diagnosis based on clinical appearance and lesion behavior may be sufficient for some benign-appearing lesions; whereas worrisome ulcerative lesions/masses require definitive diagnosis, usually based on histopathology.
- Patterns of oral disease prevalence and incidence have changed with improved HIV disease management and use of highly active antiretroviral therapy (HAART).
- HAART-related immune reconstitution inflammatory syndrome has reactivated some oral diseases and has resulted in other medication oral side effects in some patients.
- Pharmaceutical and nonpharmaceutical management are important considerations for HIV-associated oral lesions.

INTRODUCTION AND EPIDEMIOLOGY

Introduction

Human immunodeficiency virus (HIV) infection affects the host by targeting the CD4 positive T-lymphocyte population.¹ HIV viral particles bind with lymphocytes and use the lymphocyte as a host factory, where additional HIV viral particles are produced. During this repeated process of viral replication, the lymphocyte is exhausted and destroyed, resulting in fewer T-helper lymphocytes available to protect the host from a variety of viral, fungal, bacterial, and protozoal opportunistic infections and other neoplastic diseases (Fig. 1).

The author has nothing to disclose.

Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina, Room 467A, Brauer Hall, Chapel Hill, NC 27599-7450, USA

E-mail address: lauren_patton@dentistry.unc.edu

Dent Clin N Am 57 (2013) 673–698

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.005>

dental.theclinics.com

0011-8532/13/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

ORAL COLONIZATION BY YEASTS IN HIV-POSITIVE PATIENTS IN BRAZIL

Juliana C. JUNQUEIRA(1), Simone F. G. VILELA(1), Rodnei D. ROSSONI(1), Júlia O. BARBOSA(1), Anna Carolina B. P. COSTA(1),
Vanessa M. C. RASTEIRO(1), Jamal M. A. H. SULEIMAN(2) & Antonio Olavo C. JORGE(1)

SUMMARY

Introduction: In HIV-infected patients, colonization of the oral cavity by potential pathogenic yeast may lead to development of systemic fungemia. We evaluated the prevalence of yeast in the oral cavity of Brazilian HIV-positive patients and verified whether or not the species characterized were enzymatically active. Furthermore, the species identified were tested for their susceptibility to antifungal treatment. **Methods:** Patient saliva and oropharyngeal candidiasis samples were collected from 60 seropositive HIV patients and identified by the API20C system. Enzymatic activity was evaluated by the production of proteinase and phospholipase. Susceptibility to antifungal treatments were determined using the broth microdilution method. **Results:** the most commonly isolated species were *C. albicans* (51.56%) followed by non-*albicans* *Candida* species (43.73%), *Trichosporon mucoides* (3.12%) and *Kodamaea ohmeri* (1.56%). Oral colonization by association of different species was observed in 42% of the patients. Enzymatic activity was verified in most of species isolated, except for *C. glabrata*, *C. lusitanae* and *C. guilliermondii*. Resistance to Fluconazole and Amphotericin B was observed in isolates of *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, and *K. ohmeri*. **Conclusion:** HIV-positive patients are orally colonized by single or multiple species of yeast that are occasionally resistant to Fluconazole or Amphotericin B.

KEYWORDS: Acquired immunodeficiency syndrome; *Candida*; *Trichosporon mucoides*; *Kodamaea ohmeri*; Colonization.

INTRODUCTION

Candida spp. colonizes skin and mucosal surfaces of the genital and intestinal tracts as well the oral cavity under normal healthy conditions¹⁹. However, under immunocompromising conditions, such as when a patient is infected with human immunodeficiency virus (HIV), the colonization may grow out of control and rapidly turn into a symptomatic infection²⁰. Protection against yeast conversion from a passive colonizer to an invasive pathogen is provided by both systemic and local immunity. T-helper type 1 (Th1) immunity provided by CD4+ T-lymphocytes is a critical component of that protection, however secondary defense is also provided by CD8+ T-lymphocytes and epithelial cells through a variety of mechanisms previously described¹⁹.

In fact, oropharyngeal candidiasis (OPC) is the most frequent opportunistic infection encountered in HIV-infected individuals. The disease occurs in up to 90% of patients during the course of HIV infection³. The occurrence of OPC is associated with CD4+ T-lymphocyte levels below 200 cells/mm³, high HIV viral load and disease progression. The prolonged course of HIV infection predisposes these patients to recurrent episodes of OPC that can increase in frequency and severity during the course of HIV disease progression^{3,13}.

Several virulence factors contribute to the pathogenicity of *Candida*

spp. including the ability to change cell morphology, a capacity to adhere to epithelial cells as well as the potential to secrete extracellular enzymes such as phospholipases and aspartyl proteinases^{6,22,25}.

Phospholipases participate in the breakdown of phospholipids in host cell membranes while secretory aspartyl proteinases degrade several physiologically important substrates such as albumin, immunoglobulin and skin proteins, contributing to tissue penetration by *Candida* spp. and subsequent invasion of the host during the process of infection^{11,21,22}.

C. albicans is the predominant species associated with mucosal and systemic fungal infections from yeast^{18,26}. Nevertheless, the epidemiology of yeast infection is rapidly evolving and non-*albicans* *Candida* species as well as rare yeasts have emerged as major opportunistic pathogens. The most common non-*albicans* *Candida* species are *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *C. krusei* which have been frequently isolated from oral and systemic candidiasis. Other yeasts that are less common than *Candida* have been associated with life-threatening infections in immunocompromised hosts, such as *Trichosporon*, *Rhodotorula*, Non-neoformans *Cryptococcus* species, *Geotrichum*, *Hansenula anomala*¹³ and *Kodamaea ohmeri*^{7,27}.

Although the importance of these emerging opportunist yeasts is recognized, little is known about their epidemiological traits,

(1) Department of Biosciences and Oral Diagnosis, Univ Estadual Paulista/UNESP, 12245-000 São José dos Campos, SP, Brazil.

(2) Emílio Ribas Institute of Infectious Diseases, 01246-900 São Paulo, SP, Brazil.

Correspondence to: Juliana C. Junqueira, Department of Biosciences and Oral Diagnosis, Univ Estadual Paulista/UNESP, Francisco José Longo 777, São Dimas, 12245-000 São José dos Campos, SP, Brasil, Tel: +55 12 39479033, Fax: +55 12 39479010. E-mail: juliana@focj.unesp.br



REVIEW ARTICLE

WILEY

Oral Medicine

Systematic review of the changing pattern of the oral manifestations of HIV

Asma El Howati^{1,2,3} | Anwar Tappuni¹

¹Department of Oral Medicine, Institute of Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

²Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Benghazi (Garyounis) University, Benghazi, Libya

³Department of Oral Medicine and Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Libyan International Medical University, Benghazi, Libya

Correspondence: Dr Asma El Howati, Department of Oral Medicine and Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Libyan International Medical University, Benghazi, Libya (elhowati@gmail.com).

Abstract

The purpose of the present study paper was to review the reported prevalence of the oral manifestations of HIV (OM-HIV) worldwide since 1980, and to determine the global variation in its prevalence over time. PubMed, Scopus, Embase and Google Scholar were searched. The filter "English" was used. The timeframe searched was 1980-2015. The PRISMA flow chart was used. Data were extracted using the Joanna Briggs Institute standardized data extraction form and transferred to SPSS version 22 for analysis. The systematic review of 97 studies (70 low bias risk) showed that the prevalence of OM-HIV continue to be significant in developing countries. Globally and through all the decades, oral candidiasis remained the most commonly encountered OM-HIV, including among patients on antiretroviral therapy (ART) (26.2%). Hairy leukoplakia was more prevalent in Europe and America compared with Africa and Asia. Oral warts were reported more often in studies on patients receiving ART. Interestingly, salivary gland disease decreased in the developed world and increased in developing countries over time. Despite the changing pattern of these conditions over time, there is no evidence that the OM-HIV have become of less significance globally. Maintaining the drive for high-quality research in the subject will have an impact on less developed countries to help address oral health inequalities.

KEYWORDS

antiretroviral therapy, global variation, HIV, oral health inequality, oral manifestation

1 | INTRODUCTION

The availability of effective treatment for HIV over the past 20 years has resulted in significant improvements and a longer life expectancy for some patients, mainly in the developed world. However, the majority of HIV-positive groups in countries with limited resources continue to endure high rates of morbidity and mortality even after starting antiretroviral therapy (ART).¹ Similar disparity is observed in the prevalence of the oral manifestations of HIV (OM-HIV). These are rarely seen nowadays in developed countries, but they continue to be debilitating for HIV-positive patients in many low-income countries. This oral health disparity has been recognized as a major health

problem, especially in the context of decreased availability of funds to tackle HIV in low- and middle-income countries.² The lack of funding combined with the premise that the OM no longer present a health concern for HIV patients, has resulted in a decline in the attention once given to this subject in the developed world.³⁻⁷

In the present study, we investigated the changing pattern of OM-HIV worldwide over time in order to establish whether the OM-HIV continue to be a modern health problem. We reviewed the literature systematically for the prevalence of each of the OM-HIV in developed countries, and compared it with the developing world, decade by decade, to help understand the variance in OM-HIV in different geographic locations and over different periods of time.

Twenty-first-century oral hairy leukoplakia—a non-HIV-associated entity ⁴



Anne Elizabeth Chambers, BDS, MFDSRCS,^a Brenden Conn, BMSc, BDS, MFDSRCS, FRC Path,^b Michael Pemberton, BDS, MBChB, FDSRCS,^c Max Robinson, BDS, MSc, PhD, FDSRCS, FRC Path,^d Rob Banks, BDS, MBBS, FDSRCS, FRCS OMFS, MRCPS,^e and Philip Sloan, BDS, PhD, FRC Path, FDSRCS^f

Objective. This study presents the clinicopathologic features of a series (N = 35) of patients with non-human immunodeficiency virus (HIV)-associated oral hairy leukoplakia (OHL).

Methods. Patients with non-HIV-associated OHL were identified from three centers. Epstein-Barr virus infection was demonstrated by using EBV early ribonucleic acid in situ hybridization. The presence of *Candida* co-infection was evaluated by diastase periodic acid-Schiff staining. The clinical features were determined by review of the medical records.

Results. Twenty-eight patients had intercurrent respiratory problems requiring long-term steroid inhaler use, four suffered from autoimmune diseases requiring immunosuppressant therapy, and four had diabetes. The majority of lesions were located on the tongue, and 24 showed evidence of *Candida* co-infection.

Conclusions. In the twenty-first century, the presence of OHL should not be regarded as pathognomic for HIV infection or significant systemic immunosuppression. Local and systemic immunosuppression, in the form of steroid inhaler use, is a risk factor for the development of OHL. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015;119:326-332)

Oral hairy leukoplakia (OHL) was first described in 1984.¹ It is a disease of the oral mucosa associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection. Natural infection with EBV occurs in more than 90% of the world's population.² EBV is the causative agent of infectious mononucleosis and belongs to the human herpes virus (HHV-4) family. OHL is a disease entity that has been brought to light by the epidemic of human immunodeficiency virus (HIV) infection.³ Although not exclusive to patients with HIV, it is seldom seen without associated immunodeficiency³ and has been described in individuals with a spectrum of immunosuppressive disorders.⁴

Clinical appearance

Clinically, OHL presents as a painless white patch, the surface of which is irregular with prominent folds and projections (Figure 1). The lesion can be unilateral or bilateral and typically involves the lateral and dorsolateral tongue. Nevertheless, lesions have been described at other sites, namely, the buccal mucosa, floor of mouth, soft palate, and oropharyngeal mucosa.³

Histologic appearance

The histopathologic features of OHL include hyperkeratosis and acanthosis, presence of koilocyte-like cells within the prickle cell layer, intranuclear inclusions, nuclear beading, presence of *Candida* pseudohyphae in the superficial epithelial layers, and limited or no inflammatory infiltrate in the lamina propria.^{5,6} As these histologic features are not exclusive to OHL, a definitive diagnosis relies on the detection of EBV in the lesional tissue.⁶ EBV can be detected by using various techniques, including polymerase chain reaction, in situ hybridisation

^aNewcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Department of Cellular Pathology, Royal Victoria Infirmary, Queen Victoria Road, Newcastle upon Tyne, UK.

^bRoyal Infirmary of Edinburgh, Department of Pathology, Royal Infirmary Edinburgh, Scotland.

^cUniversity Dental Hospital of Manchester, Department of Oral Medicine, University Dental Hospital of Manchester, Higher Cambridge Street, Manchester, UK.

^dNewcastle University, Centre for Oral Health Research, Newcastle University, Framlington Place, Newcastle upon Tyne, UK.

^eSunderland Royal Hospital, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sunderland Royal Hospital, Kayll Road, Sunderland, Tyne and Wear, UK.

^fNewcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Department of Cellular Pathology, Royal Victoria Infirmary, Queen Victoria Road, Newcastle upon Tyne, UK.

Received for publication Jul 22, 2014; returned for revision Nov 10, 2014; accepted for publication Nov 19, 2014.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

2212-4403/\$ - see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.11.012>

Statement of Clinical Relevance

We describe 35 cases of oral hairy leukoplakia (OHL) demonstrating that in the twenty-first century, OHL should not be regarded as pathognomic for human immunodeficiency virus infection or significant systemic immunosuppression. Steroid inhaler use is a risk factor for the development of OHL.



Revista Española de
Cirugía Oral y
Maxilofacial

www.elsevier.es/recom



Página del residente. Soluciones

Sarcoma de Kaposi de diagnóstico intraoral



Kaposi's sarcoma intraoral diagnosis

Beatriz Moralejo*, Adaia Valls-Otañón y Antonio Marí-Roig

Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital de Bellvitge, Barcelona, España

Discusión

El sarcoma de Kaposi (SK) fue descrito por Moritz Kaposi en 1870 como «sarcoma idiopático cutáneo pigmentado y múltiple». Se trata de una enfermedad sistémica, multifocal, con afectación mucocutánea, provocada por la hiperproliferación endotelial en relación con la infección del VHH-8, también conocido como virus de Kaposi (KSHV)^{1,2}.

No fue hasta 1994 cuando el equipo de Chang demostró la asociación necesaria del VHH-8 con dichos tumores, siendo el riesgo acumulado de desarrollar SK en pacientes coinfectados por VIH y VHH-8 a los 10 años del 40-60%. A fecha de hoy existen 4 formas clínicas descritas: clásica, endémica o africana, iatrogénica o asociada a inmunosupresión y epidémica o asociada al VIH (como el caso presentado).

Actualmente es uno de los tumores más comúnmente asociados al VIH, y se manifiesta en forma de máculas pigmentadas de coloración violáceo/rojizo, con predominio en piel de extremidades siguiendo un patrón blaschkoide. Se ha estimado que en un 22% de los pacientes VIH con SK, la mucosa oral es la localización inicial del mismo. Y es en estos pacientes en los que cabe descartar extensión gastrointestinal. Otras zonas de predilección a nivel cefálico son: pabellón auricular externo, punta nasal y zona periorbitaria. Cuando acontece en mucosa oral, las lesiones pueden ser uni- o multifocales, afectando principalmente a mucosa palatina, encías y dorso lingual. Los síntomas asociados son inflamación, ulceración, sangrado o movilidad de piezas dentales adyacentes. Una de las complicaciones frecuentes de esta modalidad es el

linfedema, que se da por afectación progresiva del endotelio de los vasos linfáticos, provocando deformidades estéticas faciales, alteraciones funcionales visuales o auditivas, y cuadros de sobreinfección bacteriana.

El diagnóstico diferencial a tener en cuenta en estos pacientes debe incluir enfermedades asociadas con el VIH como la angiomatosis bacilar producida por subtipos de *Bartonella*, la gingivitis ulcerativa necrosante, linfomas no Hodgkin o lesiones papilomatosas asociadas con el virus del papiloma humano. Así como lesiones infecciosas periodontales, lesiones hemangiomatosas, y granulomas piógenos o de células gigantes. En casos en los que existe afectación linfática cervical se deben descartar tumoraciones malignas como el carcinoma escamoso de cavidad oral, el angiosarcoma, melanomas malignos o lesiones metastásicas⁴⁻⁷.

El abordaje terapéutico del SK obliga a un abordaje sistémico e individualizado del paciente, así como de la diseminación de la enfermedad. El tratamiento de primera línea del SK consiste en estabilizar la carga viral y el estado inmunológico del paciente con terapias antirretrovirales altamente activas (HAART). Las últimas revisiones bibliográficas demuestran que el tratamiento combinado de quimioterapia junto a HAART puede reducir sustancialmente la progresión de la enfermedad en comparación con la terapia HAART en pacientes con SK severo, pudiendo ser la única opción terapéutica para el tratamiento del SK.

Sin embargo, el SK es considerado un tumor radiosensible con resultados reportados en la bibliografía de hasta un 93% de remisión completa local con dosis adecuadas. El empleo de RDT en estos pacientes es un arma efectiva no solo para el

Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.08.001>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatrizmoralejo@gmail.com (B. Moralejo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.08.002>

1130-0558/© 2016 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



REVIEW ARTICLE

Oral HIV-associated Kaposi sarcoma

L. Pantanowitz¹, R. A. G. Khammissa², J. Lemmer², L. Feller²

¹Department of Pathology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA; ²Department of Periodontology and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Limpopo, Medunsa, South Africa

Kaposi sarcoma (KS), an AIDS defining condition, remains one of the most commonly HIV-associated neoplasms. While the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has brought about a dramatic decrease in the prevalence and incidence of AIDS-KS worldwide, this has not been the case in resource-poor sub-Saharan African countries, where HIV has reached epidemic proportions and human herpesvirus-8 infection is endemic. Oral involvement is a common manifestation of AIDS-associated KS and may be an early presenting finding of HIV infection. The clinical manifestation of oral KS can vary and may have an unpredictable course ranging from mild to fulminant. Rapidly progressive facial lymphoedema associated with extensive advanced oral KS portends a poor prognosis. Oral KS may regress with antiretroviral therapy or may flare up as part of the immune reconstitution inflammatory syndrome. The oral lesions of AIDS-KS are best managed with HAART together with systemic chemotherapy. This article provides a review of contemporary knowledge of the biology, pathology, clinical features and management of oral AIDS-KS.

J Oral Pathol Med (2013) 42: 201–207

Keywords: AIDS; HAART; HHV8; HIV; IRIS; Kaposi sarcoma; mouth; mucosa; oral

Introduction

Kaposi sarcoma (KS) is a low-grade vascular neoplasm of endothelial origin that predominantly affects mucocutaneous sites, but may involve lymph nodes and internal organs. The four clinical-epidemiological variants of KS are classic KS, endemic (African) KS, iatrogenic (or transplant-associated) KS and HIV-associated (epidemic) KS. HIV-associated KS is an acquired immune deficiency syndrome (AIDS) defining condition

referred to in short as AIDS-KS. The KS variants have similar clinical and histopathological features, but may exhibit different rates of progression and may present different management challenges (1).

Human herpesvirus 8 (HHV8) is a gamma herpesvirus that is an essential factor in the pathogenesis of KS, but by itself cannot cause KS. Serological studies show that HHV8-specific antibodies and HHV8 DNA in mononuclear cells in peripheral blood are associated with an increased risk of developing KS (2). In established KS lesions of all clinical-epidemiological variants of KS, HHV8 can be demonstrated in lesional cells (3). HHV8 may also be shed in body secretions, especially saliva (4).

As only a small proportion of people who are HHV8-seropositive eventually develop KS, clearly HHV8 requires certain cofactors to induce KS. Undoubtedly, the most important of these cofactors is the suppression of host immunity (5). At present, the most common and important suppressor of immunity is HIV, and HIV promotes AIDS-KS and increases its aggressiveness not only by its immune suppressive activity but also through cytokine dysregulation and production of Tat protein that promotes HHV8 replication (6). The importance of cytokine dysregulation referred to above is demonstrated by the fact that KS has reportedly occurred within wounds, including oral surgical wounds (7).

The mouth may be affected in all KS variants, but most frequently by AIDS-KS (8). However, oral KS was already well documented decades before the HIV epidemic (9). It is estimated that in approximately 20% of HIV-positive subjects with KS, the initial site of KS presentation is in the mouth; and that in about 70% of subjects with AIDS-KS, sooner or later the mouth will be affected (10, 11). Oral lesions in AIDS-KS may develop at any stage of HIV infection, but are more frequently observed in HIV-positive subjects with lower CD4+ T-cell counts. More recently, the appearance or the exacerbation of oral KS has been described in patients with AIDS as a manifestation of an immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) triggered by antiretroviral therapy (12), and the marked facial lymphoedema associated with advanced oral KS, whether or not this is part of IRIS, portends a very poor prognosis (13). As HIV-KS is the most common

Correspondence: Liron Pantanowitz, Department of Pathology, University of Pittsburgh Medical Center, UPMC Shadyside, UPMC Cancer Pavilion Suite 201, 5150 Centre Ave, Pittsburgh, PA 15232, USA. Tel: + 412-623-3746, Fax: + 412-623-4779, E-mail: pantanowitzl@upmc.edu
Accepted for publication April 24, 2012



Caso clínico

Linfoma no Hodgkin centrorfacial relacionado a VIH. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Karla Gabriela Ocampo-García*, Rigoberto Dolores-Velázquez, José Luis Barrera-Franco, Janai Aciel Requena y Mayra Gabriela Heredia

Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, Universidad Autónoma, Estado de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2011

Aceptado el 7 de julio de 2011

On-line el 21 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Linfoma no Hodgkin (LNH)

Virus de la inmunodeficiencia humana sida

Linfoma no Hodgkin centrorfacial

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin (LNH) ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las neoplasias vinculadas con el sida, los senos maxilares, la cavidad nasal y el seno etmoidal son los sitios más comunes (33%). Aproximadamente el 3% de los casos definidos como sida presentan LNH en el inicio del curso de infección por VIH. Los LNH parecen el resultado de una proliferación incontrolada de precursores linfoides inmaduros que han perdido la capacidad de diferenciarse y que se acumulan progresivamente en el huésped. La mayoría de pacientes tienen conteo relativamente bajo de células CD4 (100-200 células/mm³). El VIH generalmente infecta a los linfocitos T, cuya pérdida de la función reguladora lleva a una hipergammaglobulinemia e hiperplasia policlonal de células B. El tratamiento de los LNH de cabeza y cuello normalmente consiste en radioterapia, quimioterapia y cirugía o una combinación de éstas.

Cuando existen lesiones primarias en tejidos blandos orales, son generalmente asintomáticas, de carácter relativamente blando, aparecen como un aumento de volumen difuso y afectan principalmente mucosa yugal, encía y porción posterior del paladar duro.

© 2011 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

HIV-related centrorfacial non-hodgkin lymphoma. Case report and literature review

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the second most common AIDS-related malignancy. The maxillary sinuses, nasal cavity and ethmoid sinus are the most common sites of NHL (33%). In about 3% of cases defined as AIDS, NHL is present at the start of the course of HIV infection. NHL seems to result from uncontrolled proliferation of immature lymphoid precursors that have lost the ability to differentiate and thus accumulate progressively in the host. Most patients have a relatively low CD4 cell count (100-200 cells/mm³). HIV often infects T lymphocytes and the loss of T-cell regulatory function leads to hypergammaglobulinemia and polyclonal B-cell hyperplasia. The treatment of head and neck NHL usually involves radiation, chemotherapy and surgery or a combination thereof.

Keywords:

Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

HIV AIDS

Centrorfacial NHL

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmfcoe@hotmail.com (K.G. Ocampo-García).

1130-0558/\$ - see front matter © 2011 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.maxilo.2011.07.005



Current trends and new developments in HIV research and periodontal diseases

Mark I. Ryder¹ | Caroline Shiboski¹ | Tzy-Jyun Yao² | Anna-Barbara Moscicki³

¹Department of Orofacial Sciences, School of Dentistry, University of California, San Francisco, California, USA

²Center for Biostatistics in AIDS Research (CBAR), Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

³Division of Adolescent Medicine, Department of Pediatrics, University of California, Los Angeles, California, USA

Correspondence

Mark I. Ryder, Department of Orofacial Sciences, School of Dentistry, University of California, San Francisco, CA, USA.
Email: mark.ryder@ucsf.edu

Funding information

US National Institutes of Health, Grant/Award Number U01-HD052102.

1 | INTRODUCTION

Over the past 40 years the prognosis of HIV disease has changed dramatically. What was once a disease with a high mortality rate preceded by dramatic declines in immune function, accompanied by a variety of life-altering morbidities, has become a manageable chronic condition. This change in the prognosis of the disease is attributable in large part to the advent and continued improvements in combination antiretroviral therapies (cART). However, despite the many successful outcomes of combined antiretroviral therapies, new challenges associated with their possible detrimental side effects have arisen. Furthermore, additional complications inherent to the aging of the population living with HIV infection also need to be addressed.

Globally, in 2017, there were approximately 36.9 million people living with HIV, with another 1.8 million people becoming newly infected by the end of the year (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>).

However, in developed countries such as the USA, the demographics of HIV-infected individuals have shifted, with more than half the population with HIV currently being aged > 50 years.¹ For the dental practitioner treating these individuals, there is an increasing need to address the common age-related dental diseases such as periodontal disease. Furthermore, these older individuals may present with other comorbidities associated with HIV infection, antiretroviral treatment, or a combination of both, that could contribute to a higher incidence and severity of periodontal disease.

In addition to the challenge inherent to a population of aging HIV patients, there remain challenges at the other end of the demographic spectrum with respect to children and adolescents who

were infected either at birth or in early childhood as a result of maternal exposure. These HIV-infected children and adolescents, many of whom became infected perinatally prior to routine HIV-testing of pregnant women in the USA in the early 2000s, may also develop HIV- and antiretroviral therapy-related comorbidities, including periodontal disease, as they enter adulthood.

In addition to these changing epidemiologic trends in HIV infection in the USA and in other developed and developing countries, there remain many unanswered questions regarding dental research, including: (a) What are the underlying mechanisms and relationships between HIV and combined antiretroviral therapies and their effects on the oral microbiome and immune milieu in the development of oral and systemic pathology? and (b) What new insights can be gained into periodontal disease progression from recent laboratory and clinical studies in HIV-infected patients that compare and contrast the microbiology, immunology, and inflammatory host response between connected areas of the body such as the oral cavity and periodontium to the gut and blood circulation?

In this paper, we review the current scientific literature pertaining to changes in the epidemiology and microbiology of periodontal disease in populations with HIV in the era of combined antiretroviral therapies. In addition, there has been a more recent focus on the interactions between periodontal diseases, systemic conditions, and comorbidities associated with HIV infection. These investigations have brought clinical disciplines that have focused on the mouth and periodontal disease together with disciplines that have focused on other areas of the body such as the gastrointestinal tract, brain, and vagina. These interactions and comparisons between oral and systemic health are explored in this review.

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/aob>

Review

Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects

Lucio Souza Gonçalves^{a,*}, Barbara Mulatinho Lopo Gonçalves^b,
Tatiana Vasconcellos Fontes^a

^a Dental School, Estácio de Sá University, Rio de Janeiro, Brazil^b Private Dental Practice (Center for Integrated Dentists), Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 13 May 2013

Keywords:
Highly active antiretroviral therapy
HIV infection
Periodontal diseases
Microbiology
Immunology

ABSTRACT

The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has decreased the incidence and prevalence of several oral manifestations such as oral candidiasis, hairy leukoplakia, and Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients. Regarding periodontal disease the findings are not clear. This disease represents a group of chronic oral diseases characterized by infection and inflammation of the periodontal tissues. These tissues surround the teeth and provide periodontal protection (the gingival tissue) and periodontal support (periodontal ligament, root cementum, alveolar bone). Clinical, immunological, and microbiological aspects of these diseases, such as linear gingival erythema (LGE), necrotizing periodontal diseases (NPD) (necrotizing ulcerative gingivitis [NUG], necrotizing ulcerative periodontitis [NUP] and necrotizing stomatitis), and chronic periodontitis, have been widely studied in HIV-infected individuals, but without providing conclusive results. The purpose of this review was to contribute to a better overall understanding of the probable impact of HIV-infection on the characteristics of periodontal infections.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	1386
2. Periodontal diseases	1386
3. Periodontal disease in HIV-infected individuals	1386
3.1. Linear gingival erythema	1386
3.2. Necrotizing periodontal diseases	1387
3.3. Chronic periodontitis	1387
4. Prevalence of periodontal disease in HIV-infected individuals	1388
5. Immunological aspects of periodontal disease in HIV-infected patients	1388
6. Periodontal microbiota in HIV-infected patients	1389
7. Final comments	1392
References	1393

* Corresponding author at: Rua Dois de Dezembro, 78, Sala 913, Flamengo, CEP: 22.220-040 Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel.: +55 21 22053425; fax: +55 21 22256813.

E-mail addresses: lucioconcalves@yahoo.com.br, lucioconcalves0512@gmail.com (L.S. Gonçalves).

0003-9969/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.05.002>

Common oral opportunistic infections in Human Immunodeficiency Virus infection/Acquired Immunodeficiency Syndrome: Changing epidemiology; diagnostic criteria and methods; management protocols

Kannan Ranganathan | Krishna Mohan Rao Umadevi

Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Ragas Dental College and Hospital, Chennai, India

Correspondence

Kannan Ranganathan, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Ragas Dental College and Hospital, Dr MGR Medical University, Chennai, India.
Email: ranjay22@gmail.com

1 | BACKGROUND

Globally, 36.9 million people are living with human immunodeficiency virus (HIV) infection/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), with 1.8 million new infections in 2017. Antiretroviral therapy (ART) has reached 59% of all HIV infected, and as of 2017 there were 21.7 million people accessing ART globally.¹ In spite of the remarkable and significant effort by the global health community and governing bodies, there are a substantial percentage of people living with, and at risk of HIV infection with no access to prevention, care, and treatment. In the management of HIV infection, surrogate markers of HIV infection play an important role in early diagnosis and in monitoring prognosis, particularly in resource-poor settings. It is well recognized that oral lesions occur in HIV infection/AIDS patients and are important facilitators for recognizing, monitoring, and predicting the course of the disease.^{2,3} In this chapter, the status of HIV-related oral lesions is discussed with respect to their pattern of occurrence, their diagnosis, classification, and management protocols. The discussion is based on the etiology, such as fungal infections, viral infections, bacterial infections, AIDS-defining cancers, and idiopathic conditions.⁴

2 | CHANGING EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF HIV-RELATED ORAL LESIONS

A formal classification of oral lesions associated with HIV disease was first adopted in 1992, when the Oral Acquired Immunodeficiency Syndrome Collaborative group from the United States published the HIV-related oral lesions definitions and diagnostic criteria.⁵ This was followed by the criteria set by the EC-Clearinghouse

on Oral Problems Related to HIV Infection and World Health Organization Collaborating Center on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus,⁶ in which the lesions are classified into three groups (Table 1). The 1992 and 1993 diagnostic criteria were further updated by Oral Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Research Alliance (OHARA), a part of the Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group,⁴ which is the largest HIV clinical trials organization in the world. The primary objective of OHARA was to present updated case definitions of HIV-related oral diseases that are standardized with respect to precise diagnosis. An important modification incorporated was the inclusion of patient-reported symptoms and the duration of signs and symptoms to the existing clinical description for each lesion. The case definitions proposed were structured and meant for use in large-scale epidemiological studies across the world in both developed and developing countries, by dental and non-dental health care providers. The important contribution of OHARA is the development of standardized training modules for measuring oral disease end points.⁷

A comprehensive review of HIV infection in developing countries confirmed that there were considerable regional variations in the oral manifestations.⁸ The reported prevalence of any oral lesion was around 96% in Africa,⁹ 90% in Thailand,¹⁰ 87% in India,¹¹ and 71% in Latin America¹² in the era prior to highly active ART (HAART).

The introduction of HAART witnessed a significant difference in the quality of life of HIV-positive patients and resulted in a drop in the morbidity and mortality rates.^{13,14} Around five million (4.1-6.7) people of the global total of 36.9 million with HIV infection are from Asia and the Pacific, and ART is currently utilized by around 2.7 million people and has led to a significant decline in the mortality rate. Current recommendations for the initiation of ART in HIV-positive



Oral lesions associated with human immunodeficiency virus in 75 adult patients: a clinical study

Antoine Berberi¹, Georges Aoun²

Departments of ¹Oral and Maxillofacial Surgery and ²Oral Medicine and Diagnosis, School of Dentistry, Lebanese University, Beirut, Lebanon

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2017;43:388-394)

Objectives: The objective of this study was to investigate the presence of oral lesions in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients in a descriptive cross-sectional study, and to establish their presence according to levels of CD4+ cells (including the CD4+/CD8+ cell ratio).

Materials and Methods: A total of 75 patients infected with HIV were included. Oral lesions were observed and classified using World Health Organization classification guidelines. Potential correlations between the presence and severity of oral lesions and CD4+ cells, including the CD4+/CD8+ cell ratio, were studied.

Results: The most frequent oral lesion detected was oral pseudomembranous candidiasis (80.0%), followed by periodontal disease (40.0%), herpetic lesions (16.0%), hairy leukoplakia (16.0%), gingivitis (20.0%), oral ulceration (12.0%), Kaposi's sarcoma (8.0%), and non-Hodgkin's lymphoma (4.0%). The CD4+ count was <200 cells/mm³ in 45 cases (60.0%), between 200-500 cells/mm³ in 18 cases (24.0%), and >500 cells/mm³ in 12 cases (16.0%). The mean CD4+ count was 182.18 cells/mm³. The mean ratio of CD4+/CD8+ cells was 0.26. All patients showed at least one oral manifestation.

Conclusion: There was no correlation between the CD4+/CD8+ cell ratio and the presence of oral lesions. The severity of the lesions was more pronounced when the CD4+ cell count was less than 200 cells/mm³.

Key words: Acquired immunodeficiency syndrome, CD4+, HIV, Oral lesions

[paper submitted 2017. 7. 22 / revised 2017. 9. 12 / accepted 2017. 9. 20]

I. Introduction

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is the disease of the immune system triggered by infection with human immunodeficiency virus (HIV). The virus will gradually destroy the immune system, which makes it difficult for the body to fight infections¹. This leaves the patient vulnerable to opportunistic infections². HIV/AIDS constitutes a worldwide pandemic^{1,2}.

In 2015, approximately 36.7 million people (34.0-39.8 million people) had HIV worldwide, and 2.1 million people

(1.8-2.4 million people) became newly infected with HIV. As of December 2015, 17 million people living with HIV were accessing antiretroviral therapy. In 2015, 1.1 million people (0.94-1.3 million people) died from AIDS³.

The late expression of HIV infection is characterized by state of complete immunodeficiency, caused by diminished CD4+ (cluster of differentiation 4) cells⁴. Thus, the CD4+ cell level serves as a marker of disease progression^{4,5}. Within the evolution of disease, the CD4+ cell count generally decreases about 30%, whereas the CD8+ (cluster of differentiation 8) cell count may increase about 40%. This results in an inverted CD4+/CD8+ cell ratio that is usually less than 1 (while the normal ratio may vary between 0.9 and 3.7)^{6,7}.

There are 40 known oral lesions of AIDS according to the European Economic Community^{8,9}. There are two main classification systems for these oral lesions associated with HIV (HIV-OL). The first is based on the HIV-OL etiology: lesions are classified as bacterial, viral, fungal, neoplastic, or other. In 1993, the EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and the WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus reached con-

Antoine Berberi

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Lebanese University, Campus Rafic Hariri, Hadath 5208-116, Lebanon
 TEL: +961-3-731173 FAX: +961-4-533060
 E-mail: anberberi@gmail.com
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7658-1361>

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 The Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. All rights reserved.

Oral lesions and immune status of HIV infected adults from eastern Nepal

Giridhar S. Naidu¹, Rachana Thakur², Asutosh Kumar Singh², Srijana Rajbhandary²,
Rajeev Kumar Mishra³, Alok Sagtani³

¹ (Former) Assistant Professor, Department of Oral Medicine and Radiology, College of Dental Surgery, B.P.Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Sunsari District, Nepal.

² Dental Surgeon, College of Dental Surgery, B.P.Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Sunsari District, Nepal.

³ Associate Professor, Dept of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dental Surgery, B.P.Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Sunsari District, Nepal.

Correspondence:

Dept. of Oral Medicine and Radiology
Peoples Dental Academy, Bhanpur Bypass road
Bhopal, India-462037.
E-mail address: drsgin@gmail.com

Received: 30/05/2012
Accepted: 27/11/2012

Naidu GS, Thakur R, Singh AK, Rajbhandary S, Mishra RK, Sagtani A.
Oral lesions and immune status of HIV infected adults from eastern Nepal.
J Clin Exp Dent. 2013;5(1):e1-7.
<http://www.medicinaoral.com/odo/volumenes/v5i1/jcedv5i1p1.pdf>

Article Number: 50888 <http://www.medicinaoral.com/odo/index.htm>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96699336 - eISSN: 1989-3488
eMail: jced@jced.es
Indexed in:
Scopus
DOI System

Abstract

Objective: To document the prevalence, age and gender distribution of oral lesions in HIV infected adults and the influence of highly active antiretroviral therapy and correlate them to the immune status of the patients.

Materials and Methods: Oral lesions were diagnosed by a detailed physical examination by trained and calibrated examiners according to the case definitions established by the Oral HIV/AIDS research alliance. Demographic details, risk behavior patterns and oral symptoms and habits were collected by a questionnaire.

Results: 81 patients; 54 men and 27 women aged between 20 – 55 years participated in the study. A total of 49 patients; 60.5% had some oral lesion when examined. Oral candidiasis (21 %) and oral melanosis (21%) were the most common lesions, followed by linear gingival erythema, oral hairy leukoplakia, necrotizing ulcerative periodontitis/gingivitis, herpes labialis, parotid gland enlargement and recurrent aphthous ulcers. Oral hairy leukoplakia was exclusively seen in men (p=0.018). All six cases of herpes simplex lesion were seen in non - anti retro viral group (p=0.073) while oral candidiasis was commonly noted in the anti retro viral group (p=0.073). Lowering CD4 counts had the strongest association with the prevalence of oral candidiasis (p=0.012), pseudomembranous candidiasis (p=0.014) and oral hairy leukoplakia (p= 0.065).

Conclusion: This study shows a high prevalence of oral candidiasis, melanosis, linear gingival erythema and oral hairy leukoplakia in the patients.

Key words: HIV; AIDS; oral lesions; prevalence.

Research Article

Oral Health Status and Oromucosal Lesions in Patients Living with HIV/AIDS in India: A Comparative Study

Sandeep Kumar, Prashant Mishra, Shilpa Warhekar,
Bhuvnesh Airen, Deepika Jain, and Shajjal Godha

Department of Public Health Dentistry, Sri Aurobindo College of Dentistry, India

Correspondence should be addressed to Sandeep Kumar; drsandeep40@yahoo.com

Received 16 May 2014; Revised 1 July 2014; Accepted 28 July 2014; Published 20 August 2014

Academic Editor: Guido Poli

Copyright © 2014 Sandeep Kumar et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Oral health status of HIV positive individuals is in poor condition which may be a sequela of variety of factors. This study was aimed at assessing and comparing the oral health status and oromucosal lesions between HIV positive and negative individuals in India. A total of 126 HIV positive and 532 HIV negative individuals were recruited for the study. Oral health status and oromucosal lesions were recorded using WHO oral health assessment form (1997). Data was analyzed using chi-square and independent sample student's *t* test. Majority (85.7%) of people suffering from HIV belonged to lower socioeconomic status. The mean for DMFT score was found to be significantly higher in HIV positive individuals (12.83 ± 9.6) as compared to HIV negative individuals (8.34 ± 7.6) (P value < 0.0001). Nearly 75% of HIV positive individuals showed oromucosal lesions with candidiasis (36%) being the most common. Nearly 50% of HIV positive individuals had community periodontal index (CPI) and loss of attachment (LOA) score >2 . In conclusion HIV positive individuals have poor oral health status and poor periodontal status compared to control group. Effective policies need to be drafted to take care of the oral health of this high risk group.

1. Introduction

The worst disease that can ever happen to mankind is his/her inability to resist other diseases. HIV is a condition caused by human immunodeficiency virus. The condition gradually destroys the immune system which makes it harder for the body to fight infections [1].

Human immunodeficiency virus is a major global health problem. Based on HIV Sentinel Surveillance 2008-09, it is estimated that India has an adult prevalence of 0.31 percent with 23.9 lakh people infected with HIV, of which, 39 percent are female and 3.5 percent are children [2]. Not only does it destroy the immunity of the infected person but also it results in an elevated tendency to acquire and manifest diseases that are considered usually resistible by the normal human body. With the inclusion of depletion in health, such a state also depletes the quality of living, which results in further complications as far as oral disease states are concerned.

Oral lesions that are associated with this disease are important, since they affect the quality of life of the patient

and are useful markers of disease progression and immunosuppression [3]. In developed countries, oral lesions in HIV infection have been well documented but, in developing countries like India, there are fewer reports on oral lesions that have been documented. There is limited literature available wherein the oral health status and oromucosal lesions in patients suffering from HIV/AIDS have been compared to general population. Thus, this study was carried out with the objective of assessing and comparing the oral health status and oromucosal lesions between the HIV positive and HIV negative individuals in central India. The study findings would enable policy makers to draft effective policies to improve oral health status of the vulnerable group.

2. Methods

This cross-sectional study was carried at Saathi Home Care Institution, Ujjain, central India. A total of 126 HIV positive individuals fulfilled the inclusion criteria and were included in the study. All individuals who were more than 15 years of age and above, present on the day of survey and willing to

Periodontal disease in HIV/AIDS

MARK I. RYDER, WIPAWEE NITTAYANANTA, MAEVE COOGAN,
DEBORAH GREENSPAN & JOHN S. GREENSPAN

Since the early 1990's, the face of HIV infection and the AIDS global epidemic have changed significantly. Although the death rate from AIDS among 25- to 44-year-old adults has shown a marked decline in the USA and in other developed countries, largely because of newer antiretroviral therapies and improved access to these therapies, AIDS remains one of the leading causes of premature death, particularly in the developing world. The total number of new cases of HIV infection worldwide has remained relatively constant from 2006 to 2011 with approximately half of all HIV-infected individuals receiving some form of antiretroviral therapy (97). Therefore, despite the recent advances in antiretroviral therapy and prevention of HIV infection, dental and other healthcare practitioners will be required to continue to treat oral and periodontal conditions unique to HIV/AIDS as well as conventional periodontal diseases in the HIV-infected patient.

In order to present the full scope of the epidemiological and clinical issues involved in HIV-associated oral and periodontal diseases and conditions of infection in the developing world, we discuss the current clinical and epidemiological trends of HIV infection in general, and the oral and periodontal manifestations of HIV infection in both the developing and developed worlds, in both adults and children. This is followed by a brief update on recent insights into the microbiology and pathogenesis of periodontal diseases in HIV-infected patients, and their implications for diagnosis and treatment in the antiretroviral therapy era in developing and developed countries. The current standard accepted therapies for the treatment of both the uncommon periodontal lesions seen with greater frequency in HIV infection, and the more common periodontal diseases in both developing and developed countries are then discussed. The concluding section of this paper will discuss the broad implications of the current state of knowledge of HIV infection and oral/periodontal diseases in the developing world, and provide

recommendations for future epidemiological, basic science and clinical investigations.

Trends of HIV infection and AIDS in the developing and the developed worlds

HIV infection and AIDS continue to have catastrophic global medical and social effects, especially in regions where the prevalence is relatively high, such as in sub-Saharan Africa, Central and South-East Asia, eastern Europe and South America. More than 60 million people have been infected with HIV worldwide. More than 30 million have died, and 34 million are currently living with HIV infection (168).

However, the growth rate of the pandemic appears to have plateaued since the first case of AIDS was reported by the US Centers for Disease Control and Prevention in year 1981 (20, 97). In 2009, an estimated 2.6 million people became newly infected with HIV, which is nearly one-fifth (19%) fewer than the 3.1 million new cases in 1999. In sub-Saharan Africa, the estimated 1.8 million people who became infected in 2009 is lower than the estimated 2.2 million new cases in 2001 (168).

However, some other parts of the world do not fit this overall declining trend. For example, Central Asia, defined by the World Health Organization as the Republics of Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan, Tajikistan and Turkmenistan, is experiencing one of the fastest growing HIV epidemics in the world (177). Following the collapse of the Soviet Union, there has been a rise in sex work and injection drug use, both risk factors associated with the HIV infection. High rates of HIV transmission in this region continue to occur among injecting drug users and their sexual partners (160).

A combination of factors, including the impact of HIV-prevention efforts and the scientific progress in HIV/AIDS research, especially in the development of

Oral mucosal lesions and immune status in HIV-infected Indian children

Priya Subramaniam, Krishna Kumar

The Oxford Dental College and Hospital, Pedodontics and Preventive Dentistry Bangalore, India

OBJECTIVE: Pediatric HIV is growing at an alarming rate in developing countries. Due to their compromised immune status, children infected with HIV are prone to a number of opportunistic infections. Oral manifestations are the first signs of the disease in many of them. To assess the oral mucosal status of Indian children with HIV, based on their CD4 cell counts.

METHODOLOGY: Two hundred and twenty one HIV infected children aged 6–18 years from various HIV centers, were divided into three groups, based on their CD4 cell counts; Group 1: ≥ 500 , Group 2: 201–499 and Group 3: ≤ 200 cells. The children in each group were further considered as 'prior to antiretroviral treatment (ART)' and 'on ART'. Oral mucosal examination was done based on presumptive criteria given by Ramos-Gomez for diagnosis of oro-facial lesions commonly associated with HIV infection in children. Data obtained was subjected to statistical analysis.

RESULTS: Angular cheilitis and pseudomembranous candidiasis were the frequently seen oral lesions. Children with CD4 cell count ≥ 500 had significantly fewer oral lesions each.

CONCLUSION: A high percentage of HIV-infected children were affected with oral mucosal lesions. There was a significant association between immune status and frequency of oral lesions.

J Oral Pathol Med (2015) 44: 296–299

Keywords: aphthous ulcerations; Candida; HIV infection; oral mucosa

Introduction

There has been a worldwide increase in the prevalence of children with HIV. Perinatal transmission has been found to

be the predominant mode of HIV acquisition (1). The global estimate of children living with HIV infection in 2012 was 3.3 million (2). India is one of those countries where the HIV epidemic is growing rapidly (3). The National AIDS Control Organization estimated in 2008 that children in India aged <14 years comprise 3.4% of the 2.31 million living with HIV or AIDS (4). In most cases, it is due to transmission from HIV seropositive mothers during pregnancy, delivery, or breast feeding.

It is estimated that in a decade's time, more than 40 million children may be orphaned as a result of AIDS (4). There is also an increasing rate of infection in these children (4). Most children infected by HIV manifest the initial symptoms of AIDS before their first birthday, and oral manifestations are the first signs of the disease for nearly half of them (5, 6).

Immune suppression resulting from HIV infection makes these individuals more susceptible to the development of opportunistic infections. The oral cavity is particularly susceptible to infection as it harbors numerous microorganisms that thrive in conditions of immune suppression and cause characteristic fungal, viral, bacterial, and neoplastic lesions.

The World Health Organization in 2008 recommended that all children <12 months of age receive antiretroviral treatment (ART) irrespective of the clinical severity of disease or the degree of immunosuppression. ART should be initiated in HIV-infected children over 12 months of age who attend clinics where CD4 monitoring is not possible (7).

Most children with perinatally acquired HIV infection in resource-rich countries are treated early with highly active antiretroviral treatment (HAART). Such therapy consists of a combination of three or more potent ARV drugs and has been shown to dramatically modify the course of HIV infection in children, reducing mortality and resulting in high survival rates (8). Studies that examined the presence of oral lesions in HIV-infected children have suggested a decrease in their prevalence following introduction of ART (9, 10).

Therefore, this study was undertaken to assess the oral mucosal status of Indian children with HIV, based on their CD4 cell counts and the changes occurring due to introduction of antiretroviral therapy.

Correspondence: Priya Subramaniam, The Oxford Dental College and Hospital, Pedodontics and Preventive Dentistry, Hosur Road, Bommanahalli, Bangalore, India. Tel: +91-80-30219733, Fax: +91-80-25734656, E-mail: drpriyapedo@yahoo.com
Accepted for publication July 8, 2014

Review

Oral Manifestations in HIV-Positive Children: A Systematic Review

Dorina Lauritano ^{1,*}, Giulia Moreo ^{1,†}, Luca Oberti ¹, Alberta Lucchese ², Dario Di Stasio ², Massimo Conese ³ and Francesco Carinci ⁴

¹ Department of Medicine and Surgery, Centre of Neuroscience of Milan, University of Milano-Bicocca, 20126 Milan, Italy; moreo.giulia@gmail.com (G.M.); luca.oberti@outlook.it (L.O.)

² Multidisciplinary Department of Medical and Dental Specialties, University of Campania-Luigi Vanvitelli, 80138 Naples, Italy; alberta.lucchese@unicampania.it (A.L.); dario.distasio@unicampania.it (D.D.S.)

³ Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, 71122 Foggia, Italy; massimo.conese@unifg.it

⁴ Department of Morphology, Surgery and Experimental Medicine, University of Ferrara, 44121 Ferrara, Italy; crc@unife.it

* Correspondence: dorina.lauritano@unimib.it

† Co-first authorship.

Received: 2 December 2019; Accepted: 28 January 2020; Published: 31 January 2020



Abstract: **Background:** The number of pediatric patients affected by HIV still remains high, mainly in developing countries, where the main cause of infection is vertical transmission from the mother. Even today, a large number of these children do not have access to treatment, and, without proper care, they die in the first few years of life. **Objective:** The aim of our review was to assess the prevalence of oral hard and soft tissue lesions in HIV-positive pediatric patients by identifying the most common manifestations and the overall impact that they may have on the children's quality of life. **Study design:** A systematic review of the articles in the English language in PubMed and Scopus was conducted in March 2019 in order to identify the main epidemiological and cross-sectional studies on the topic. **Results:** Oral diseases are still one of the most common manifestations in HIV-positive pediatric patients, and they often represent the first form in which immunosuppression shows itself. An analysis of the literature shows that candidiasis is the most common oral lesion found in HIV-positive children. A significant incidence of gingivitis and gingival disease is also evident, though not strictly correlated to HIV infection. However, thanks to the introduction of new antiretroviral therapies, the incidence of HIV-related oral lesions is decreasing. **Conclusions:** An HIV-positive children care program should also include dental protocols, as oral disease negatively influences the quality of life, affecting both functional and social aspects.

Keywords: HIV; AIDS; oral diseases; children; highly active antiretroviral therapy

1. Introduction

HIV infection could be defined as the major epidemic of our century, with dramatic human, social and economic implications. It is a chronic infection that is first characterized by an asymptomatic phase that can stay unchanged for years and, subsequently, by the appearance of the first symptoms due to immunosuppression. In the end, it can lead to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

The cause of the symptoms is to be found in the destructive effect of the HIV virus on T-helper lymphocytes, in which the virus completes its replication cycle.

The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) of 2018 recorded, at the end of 2017, 36.9 million HIV-positive people, 1.8 million of whom were pediatric subjects up to 14 years of age [1].

Research

Oral and dental lesions in HIV infected Nigerian children

Olusola Adetunji Oyedeji^{1,*}, Olalere Omoyosola Gbolahan², Elizabeth Oluwatoyin Abe³, Efeturi Agelebe¹

¹Department of Paediatrics, Ladoke Akintola University of Technology Teaching Hospital, Osogbo, Osun State, Nigeria, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University college Hospital, Ibadan, Oyo State, Nigeria, ³Department of Oral Pathology, University college Hospital, Ibadan, Oyo State, Nigeria

*Corresponding author: Olusola Adetunji Oyedeji, Department of Paediatrics, Ladoke Akintola University of Technology Teaching Hospital, Osogbo, Osun State, Nigeria

Key words: Paediatric, oral, disease and HIV

Received: 21/08/2014 - Accepted: 25/11/2014 - Published: 24/03/2015

Abstract

Introduction: Oral diseases in the HIV infected children though commonly encountered are under researched and often overlooked by physicians in developing countries. The aim of this study is to document the types and frequency of oral lesions in HIV infected children and examine the effects of management with HAART on their rates. **Methods:** A cross sectional study designed to identify the oral lesions in consecutive HIV infected children and their distribution at a Paediatric Anti-retroviral clinic. Information on oral disease and clinical features of the subjects were obtained by history and clinical examination and laboratory investigations by the pediatricians and dental surgeons. **Results:** The 58 children studied consisted of 34 boys and 24 girls with their ages ranging from 3 months to 13 years. Thirty seven (63.8%) of the 58 children had oral diseases. Enamel hypoplasia, candidiasis, caries, angular cheilitis, and herpes labialis were the most common oral lesions found in the patients. Oral soft tissue lesions were less frequently encountered among children on HAART. Statistical significance was recorded among those infected with candidiasis. More than 60% of the children diagnosed with oral disease had no knowledge of the state of their oral health before the study. **Conclusion:** Oral diseases are very common amongst the children studied. Awareness of oral disease among the children and their caregivers is low. Administration of HAART may have a preventive effect on the development of oral soft tissue disease. There is a need to integrate dental care into the paediatric HIV care programs.

Pan African Medical Journal. 2015; 20:287 doi:10.11604/pamj.2015.20.287.5273

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/287/full/>

© Olusola Adetunji Oyedeji et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



AIDS Care

Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV



ISSN: 0954-0121 (Print) 1360-0451 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/caic20>

Factors associated with dental caries, periodontitis and intra-oral lesions in individuals with HIV / AIDS

Anderson Jambeiro de Souza, Isaac Suzart Gomes-Filho, Carlos Alberto Lima da Silva, Johelle de Santana Passos-Soares, Simone Seixas da Cruz, Soraya Castro Trindade, Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo, Yvonne de Paiva Buischi, Gregory J Seymour & Eneida de Moraes Marcílio Cerqueira

To cite this article: Anderson Jambeiro de Souza, Isaac Suzart Gomes-Filho, Carlos Alberto Lima da Silva, Johelle de Santana Passos-Soares, Simone Seixas da Cruz, Soraya Castro Trindade, Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo, Yvonne de Paiva Buischi, Gregory J Seymour & Eneida de Moraes Marcílio Cerqueira (2017): Factors associated with dental caries, periodontitis and intra-oral lesions in individuals with HIV / AIDS, *AIDS Care*, DOI: 10.1080/09540121.2017.1400640

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2017.1400640>



Published online: 10 Nov 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=caic20>

Download by: [University of Florida]

Date: 11 November 2017, At: 13:11

ANNIVERSARY REVIEW

Progress in understanding oral health and HIV/AIDS

L.L. Patton

Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Over the last 30 years, there have been significant advances in our scientific knowledge of HIV disease, including prevention, detection, medical management, and attempts at cure. Investigations and observations of the oral cavity in individuals with HIV disease have contributed substantially to scientific discovery and innovation. Challenges remain for managing existing and emerging oral diseases associated with HIV and understanding the contribution of latent oral mucosal reservoirs to HIV eradication.

Oral Diseases (2014) 20, 223–225

Keywords: HIV/AIDS; diagnosis; oral lesions

Introduction

Variations in the oral health of people living with human immunodeficiency virus (HIV) infection have led to remarkable discoveries from the first days of the epidemic. The importance of oral candidiasis (OC) as a co-morbid condition and early sign of this immune-suppressing condition was recognized in the first reported cases of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in the United States (US) involving five young homosexual men from Los Angeles with *Pneumocystis carinii* pneumonia (Gottlieb *et al.*, 1981). A month later, oral Kaposi sarcoma (KS) without other skin or mucosal involvement was noted in a homosexual man, representing the first reported US case meeting criteria for AIDS due to oral disease (Friedman-Kien *et al.*, 1981). Greenspan *et al.* (1985) identified the AIDS-associated lesion oral hairy leukoplakia (OHL) and determined Epstein-Barr virus to be its etiologic agent. OHL and OC became known as sentinels for declining immune competence and were clinical indicators that raised suspicion of HIV infection in the undiagnosed individual.

Correspondence: Lauren L. Patton, DDS, Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina, CB 7450, Chapel Hill, NC 27599-7450, USA. Tel: +919 537 3582, Fax: +919 537 3586, E-mail: lauren_patton@dentistry.unc.edu
 Received 8 December 2013; accepted 10 December 2013

HIV testing and diagnosis

The rationale and methods for HIV testing and diagnosis have evolved from the first HIV antibody test in 1985 (See Box 1). The first rapid HIV antibody detection test, with results in 20–40 min, was developed in 1992, the first oral fluid HIV test OraSure[®] (OraSure Technologies, Inc., Bethlehem, PA, USA) in 1994, and application of that technology to create the first rapid oral fluid HIV test OraQuick[®] in 2004. By 2006, to redouble prevention efforts, the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommended a paradigm shift from opt-in to opt-out HIV screening in multiple healthcare settings, thus recommending universal HIV screening for all adults and removing the requirement for pretest/post-test counseling (Branson *et al.*, 2006). Since 2012, OraQuick[®] In-home HIV test, based on the enzyme immunoassay HIV antibody screening test, reported to have a high sensitivity at 97.4% and specificity at 99.9%, has been available for use in the comfort and privacy of the home.

So HIV diagnosis has come a long way from the health-care worker suspecting HIV infection based on opportunistic infections/neoplasms or cachexia from HIV wasting disease and performing the mandated counseling and testing or referring to a health department anonymous/confidential HIV test center to the ability for anyone to self-test with oral fluid samples at any time in the privacy of the home.

Box 1

The changing five Ws of HIV testing and diagnosis

- **Who:** From targeted 'at-risk' individuals to universal population-based testing.
- **What:** From antibody tests using blood specimens to use of saliva/oral mucosal transudate on swabs.
- **Where:** From medical offices and health departments to point-of-care sites (dental office, pharmacy) ultimately to in-home testing.
- **Why:** From to protect others (*public health measure*) to access medical care and life-prolonging HIV antiretroviral therapy and protect others under the scheme of 'Treatment as Prevention' (*personal and public health outcomes*).
- **When:** From test results in 2 weeks to results chair-side in 20 min.

Management of oral lesions in HIV-positive patients

Lorena Baccaglini, DDS, MS, PhD,^a Jane C. Atkinson, DDS,^b Lauren L. Patton, DDS^c
Michael Glick, DMD,^d Giuseppe Ficarra, MD,^e Douglas E. Peterson, DMD, PhD,^f Gainesville,
FL, Bethesda, MD, Chapel Hill, NC, Newark, NJ, Florence, Italy, and Farmington, CT
UNIVERSITY OF FLORIDA, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT
CHAPEL HILL, UNIVERSITY OF MEDICINE AND DENTISTRY OF NEW JERSEY, UNIVERSITY OF
FLORENCE, AND UNIVERSITY OF CONNECTICUT HEALTH CENTER

HIV/AIDS is currently the leading cause of death in Africa and the fourth leading cause of death worldwide. This systematic review of the literature was conducted to evaluate the evidence for treatment of the most common oral lesions associated with HIV: oral candidiasis with or without oropharyngeal involvement (OPC), oral hairy leukoplakia (OHL), recurrent aphthous-like ulcerations (RAU), oral Kaposi's sarcoma (OKS), orolabial herpes simplex infection (HSV), oral herpes zoster infection (VZV), intraoral or perioral warts (HPV), and HIV-associated periodontal diseases. Treatment of HIV-associated salivary gland disease is addressed in a different section of this World Workshop. We found the largest body of evidence for treatment of OPC in HIV patients. Future trials will be needed to test drugs currently in development for treatment of *Candida* strains that are resistant to existing therapies. There were no double-blind, placebo-controlled randomized clinical trials (RCT) for topical treatment of OHL, and only one RCT for systemic treatment of the lesion with desciclovir. Systemic thalidomide was the only drug tested in RCT for treatment or prevention of RAU. Only 1 double-blind RCT comparing vinblastine and sodium tetradecyl sulfate was identified for localized treatment of OKS. Three drugs (famciclovir, acyclovir, and valaciclovir) were shown to be effective in randomized, double-blind trials for treatment or suppression of mucocutaneous HSV lesions in HIV patients. In all 3 trials, the effects of these medications on orolabial HSV lesions were not reported separately. There were no double-blind, placebo-controlled RCT testing topical treatments for orolabial HSV lesions in HIV patients. No trials testing treatments of oral VZV were identified. There were no double-blind, placebo-controlled RCT for treatment of HIV-associated intraoral or perioral warts or periodontal diseases. In conclusion, there is a need for well-designed RCTs to assess the safety and efficacy of topical and systemic treatments of most oral mucosal and perioral lesions in HIV patients. There is also a need to develop newer drugs for treatment of resistant fungal and viral microorganisms. Finally, standardized outcome measures should be developed for future clinical trials to allow comparisons of studies using different populations. (*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(suppl 1):S50.e1-S50.e23)

HIV/AIDS is currently the leading cause of death in Africa and the fourth leading cause of death worldwide. It is estimated that more than 38 million people worldwide were living with HIV infection in 2003, including 25 million who live in sub-Saharan Africa.¹ In addition

to drastically altering health, HIV infection impacts multiple aspects of society. HIV-related deaths and illnesses have crippled economic growth of several sub-Saharan countries, destroyed families, created over 14 million "AIDS orphans," and strained the health care systems of many nations. At present, the epidemic continues to extend into Asian countries inadequately equipped to limit its spread, although there are suggestions of modest decreases in the number of new infections in other parts of the world.^{1,2} People with HIV infection are living longer,¹ meaning more will seek care for the oral complications of this disease.

Oral lesions, usually caused by opportunistic fungal or viral agents, occur often during HIV-infection. A key but not exclusive basis for pathogenesis involves reduced numbers and function of CD4+ T cells; the resultant decrease in systemic and mucosal immune integrity is in turn associated with an increased frequency of oral lesions.³⁻⁵ In contrast, as a consequence of highly active anti-retroviral therapy (HAART), an increase in CD4+ T cell numbers and renewed ability to mount an inflammatory response, sometimes referred

^aAssistant Professor of Epidemiology, Department of Community Dentistry and Behavioral Science, College of Dentistry, University of Florida.

^bDeputy Clinical Director, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health.

^cProfessor, Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina at Chapel Hill.

^dProfessor and Chair, Department of Diagnostic Sciences, University of Medicine and Dentistry of New Jersey.

^eDirector, Reference Center for the Study of Oral Diseases, University of Florence, Florence, Italy.

^fProfessor and Interim Head, Department of Oral Health and Diagnostic Sciences, School of Dental Medicine, and Chair, Head and Neck/Oral Oncology Program, Neag Comprehensive Cancer Center, University of Connecticut Health Center.

1079-2104/\$ - see front matter

© 2007 Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.tripleo.2006.11.002