



**ABRIR CAPÍTULO IV**

## **V. DISCUSSION**

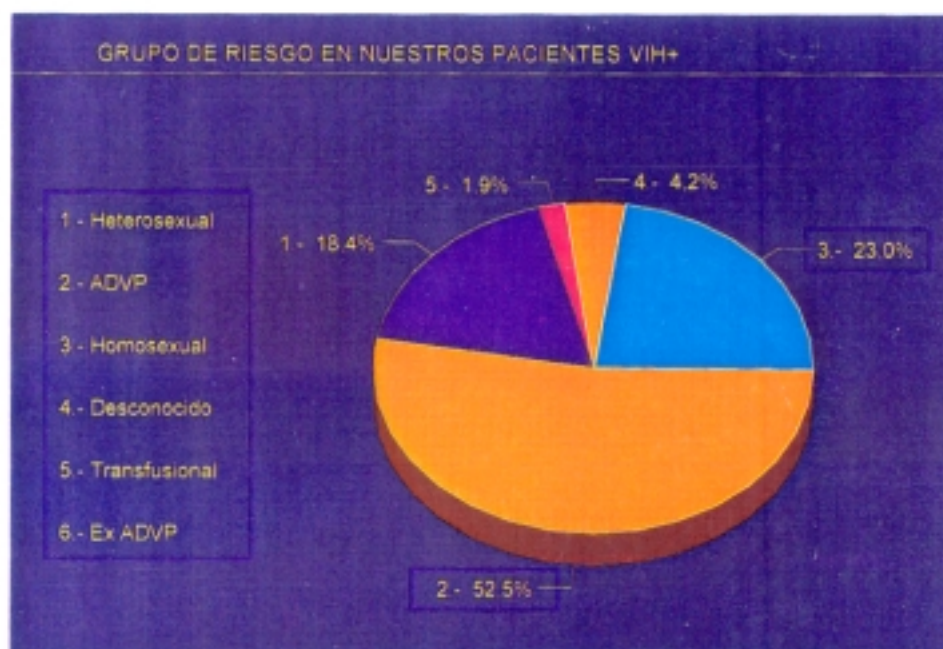
## V.I. RESPUESTA A LA INFECCION VIH COMO PREDICTOR DE PROGRESION DE ENFERMEDAD.

Hay evidencia de que el curso de la infección VIH puede determinar el grado de progresión de la enfermedad porque la variabilidad de la respuesta del huésped en controlar la infección está establecida precozmente.

Este modelo de patogénesis VIH reduce la potencial importancia de cofactores que no estén presentes en el momento de la infección.

La falta de diferencia en las variaciones de progresión entre adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y homosexuales en estudios de cohortes, medidos en presencia de SIDA o pérdida de linfocitos CD4+, parecerían la primera cara de la evidencia contra otras infecciones o comportamientos, tales como el uso de droga, consumo de alcohol y tabaco (fuertes cofactores) a causa de la alta prevalencia que tiene lugar significativamente en los grupos de ADVP mayor que en homosexuales. La falta de diferencia en estas cohortes en otros aspectos clínicos también argumenta contra la hipótesis de que la ruta de transmisión afecta el grado de progresión <sup>35</sup>.

En nuestro trabajo hemos escogido un tamaño muestral de 253 pacientes VIH seropositivos ambulatorios en consulta hospitalaria pertenecientes a diferentes grupos de riesgo. Han sido seleccionados al azar, siendo 193 varones (76.3%) y 60 mujeres (23.7%), siendo el grupo más frecuente el de ADVP con 137 pacientes (54.2%), seguido de riesgo homosexual (23.7%) y de 48 pacientes con riesgo heterosexual (19.0%). Tan sólo 2 casos postransfusionales, 9 desconocidos y 5 ex-ADVP.



Gráfica 1. Grupo de Riesgo en nuestros pacientes VIH.

Han sido examinados clínicamente en un período de tiempo de 6 meses y hemos tenido acceso al historial médico recogido en el Hospital de la Princesa (Madrid), cuyos datos permiten seguir el período evolutivo de 1 a 15 años, en algunos pacientes, considerando como punto inicial la fecha de diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, serológicamente confirmado.

A su vez, el hecho de que pertenezcan a varios grupos de riesgo amplía la posibilidad de incluir factores adicionales que pueden tenerse en cuenta a la hora de valorar la patología oral que se diagnostica y que en el inicio del estudio del VIH se centraba en población con grupo de riesgo homosexual y posteriormente en ADVP. Este estudio refleja la situación real de nuestros pacientes VIH en la sociedad y su nivel de frecuencia.

Destacamos que en nuestro trabajo de investigación, dado que incluye población escogida al azar, obtenemos un 23.7% de mujeres y un 76.3% de varones, a diferencia de los estudios que incluyen población en penitenciarias u hospitales de enfermedades de transmisión sexual, agrupados en sexo, de forma homogénea en su condición de varón o mujer.



El estudio está centrado en el diagnóstico de lesiones orales frente a la asociación de signos y síntomas clínicos propios de la enfermedad VIH, así como hábitos de vida y sociales. Se les ha relacionado, a su vez, con parámetros bioquímicos, inmunológicos y hematológicos recogidos antes y después del diagnóstico de lesiones orales.

**Pedersen et al.** <sup>364</sup> encontraron que los seroconvertidos que tuvieron una infección primaria sintomática tuvieron un curso más rápido que aquellos que tuvieron una infección asintomática, y otros estudios posteriores corroboraron este hallazgo. La infección primaria en nuestro trabajo no la hemos podido determinar en nuestros pacientes si ha sido o no sintomática, pero lo que sí podemos establecer es que en nuestro grupo de pacientes hemos encontrado 154 pacientes definidos Sintomáticos (con SIDA establecido) para el VIH (60.9%) definiéndose como causa de su sintomatología la Candidiasis en 109 (43.1%), la Leucoplasia Velloso en 43 (17.0%) y Otras causas en 106 pacientes, que excluyen manifestaciones orales en su mayoría (41.9%).

La variación sustancial en la respuesta a la infección primaria puede ser debida a diferencias en la cadena viral, la cantidad de virus infectante, o la respuesta inmune del huésped <sup>365</sup>.

**Levy** <sup>366</sup> propuso que la variación en la cadena viral, puede jugar un papel en la patogénesis. Las cadenas virales que forman sincitio *in vitro* han sido asociadas a la progresión.

**Termestle et al.** <sup>367</sup> aportaron que las cadenas virales que originan formación de sincitios y además tienen alta replicación están asociadas con altos y significativos grados de progresión a SIDA y grados de más alta mortalidad que si las cadenas formaran sincitios que fueran de baja replicación.

No está claro, en cambio, si la mayoría de las cadenas virales patogénicas vistas en estos estudios reflejan el tipo de cadena infectiva, o si las cadenas que sobresalen han sido seleccionadas con el paso del tiempo por interacción con el sistema inmune del huésped.

Estas opiniones argumentan la base genética en el desarrollo de la enfermedad.

La clasificación de los pacientes VIH+ atendiendo a su nivel de evolución basado en el tiempo transcurrido desde su diagnóstico y los niveles de linfocitos CD4+ establece 3 grupos denominados Progresadores Lentos (P.L.), Progresadores Rápidos (P.R.) y Estables Persistentes (E.P.).

Atendiendo a esta división acordada en las **II Jornadas del SIDA** <sup>256</sup> (Madrid, 1995) en España, definimos como P.L. los pacientes VIH+ que por encima de 7 años desde su diagnóstico mantienen cifras de linfocitos CD4+ superiores a 500 linfocitos/mm<sup>3</sup>, P.R. los pacientes que con <5 años desde su diagnóstico tienen CD4 <200/mm<sup>3</sup> y E.P. el resto.

En nuestra muestra la mayoría presenta un patrón evolutivo estable con 169 pacientes susceptibles de que en cualquier momento se instaure un tratamiento antirretroviral por su deterioro inmunológico. En P.R. hay 50 pacientes y tan sólo 10 pacientes llevan un patrón evolutivo lento.

Estos datos coinciden con los de la literatura, en los que se relatan casos aislados de progresión lenta de la enfermedad, generalmente asociada a algún grupo de riesgo definido.

**Learmont et al.** <sup>368</sup> encontraron que 5 o 6 receptores (3 varones y 3 mujeres de diversas edades) de productos sanguíneos de un donante aislado tuvieron experiencias clínicas asintomáticas a largo plazo de la infección VIH, durante 6.8 a 10.1 años, sugiriendo que el virus infectivo era una cadena menos virulenta.

Los 2 casos Postransfusionales que hemos diagnosticado, un varón y una mujer, a diferencia de lo anteriormente expuesto, se incluyen dentro del grupo de P.R. y E.P. Fueron diagnosticados en 1992 y 1987 respectivamente, de infección VIH.

En el caso de la paciente progresadora estable, destaca una historia clínica de ausencia de lesiones orales, aunque ya se define sintomática para el VIH, en presencia de tratamiento antirretroviral y con serología positiva a *Toxoplasma* y Hepatitis C.

**Webster et al.** <sup>369</sup> aportaron diferentes variaciones de SIDA en postransfundidos entre aquellos que eran seropositivos y negativos en la conversión de Citomegalovirus (CMV).

Las características sociales son aceptables, con buena Higiene y Peso adecuado. La causa de su sintomatología fue Trombopenia.

En el varón progresador rápido es característico la alta prevalencia de lesiones orales de diverso tipo como: Candidiasis Oral, Gingivitis Bacteriana, Peridontitis, Aftas relacionadas con VIH y destacamos la Queilitis comisural recidivante. El paciente es sintomático VIH siendo la causa de su sintomatología la Candidiasis y recibe tratamiento antirretroviral combinado (AZT +DDI) y Otros (pentamidina) para profilaxis de *Pneumocystis Carinii*. Presenta un Nivel social medio, Peso estable e Higiene regular.

El hallazgo complementario de que las cadenas virales pueden ser transmitidas era también sugerido por **Ward et al.** <sup>370</sup>, que encontraron que los receptores de transfusiones de donantes que desarrollaban SIDA, eran ellos mismos como de alto riesgo para SIDA, sobre 4 años de seguimiento. **Van Griensven et al.** <sup>371</sup> presentaron que la relación sexual con alguien con SIDA es un factor de riesgo de más rápida progresión.

Hay también evidencia de que puede ser la respuesta del huésped la que determine la duración del período de incubación.

Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes, y puede ser que la cadena viral, el tamaño de la inoculación viral y la respuesta del huésped inmune, todas ellas, juegan un papel importante en determinar el grado de progresión de la enfermedad.

## V.II. PROGRESION RAPIDA Y LENTA DE LA ENFERMEDAD

Desde el año 1989, diferentes estudios han subrayado que el incremento de la carga viral en sangre periférica, se correlaciona con la progresión clínica de la enfermedad en los sujetos infectados por VIH-1 <sup>372,373</sup>.

Recientemente, se ha demostrado que, de igual modo y aún de forma más acentuada, la replicación viral ocurre en los tejidos, especialmente en los ganglios linfáticos y otros órganos linfoides.

La cuantificación de la viremia plasmática frente al VIH mediante el cultivo viral es un buen recurso diagnóstico para monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta a fármacos antirretrovirales en los sujetos infectados.

En nuestro estudio de prevalencia nos hemos limitado a describir las variables que hemos planteado en un momento inicial en los diferentes grupos de riesgo.

Así la edad media de estos pacientes que evolucionan lentamente en el desarrollo de la enfermedad es de 37,38 años, prácticamente similar a los de progresión rápida o la gran mayoría que evoluciona con patrón estable que es de 38,21 años y 35,29 años respectivamente.

Aquí deseamos el que en nuestra muestra el factor edad sea determinante en la progresión. En el seguimiento que **Moss, Bachetti et al.** <sup>35</sup> realizaron en el San Francisco General Hospital, de todas las variables que se estudiaron, tan sólo la edad de los sujetos fue un cofactor de regresión. Los varones que tenían 35 años o más sufrían una progresión mayor que si los comparáramos con los de < 35 años.

En cuanto al Peso, los 3 grupos de nuestro estudio mantienen cifras similares (P.L.: 69.33 kg, P.R.: 69.92 kg y E.P.: 68.05 kg).

En el Sexo, destaca la prevalencia de varones frente a mujeres, igual que en la distribución inicial de la muestra, aunque en el grupo de P.R. hay un 16% más que en el grupo de P.L. y E.P. frente al de mujeres. Esto no es relevante puesto que influyen muchos factores que condicionan el que sea más frecuente el grupo de varones frente al de mujeres.

En los artículos revisados, cuando se hace referencia a diferentes grados de progresión de la infección VIH, se habla de casos clínicos aislados, por lo que la prevalencia en sexo no está determinada.

Generalmente, los estudios de cohortes se han realizado en muestras homogéneas de sexo: varones homosexuales y en estudios penitenciarios.

En el Estado Civil que presentan nuestros pacientes en los 3 grupos de riesgo, se manifiestan mayor número de casos en situaciones de Casado y Otras no definidas por el paciente pero que significan cierta estabilidad frente al grupo de Solteros e Inestables.

Aquí no podemos decir que situaciones de inestabilidad estén asociadas en frecuencia con mayor progresión de la enfermedad.

El Nivel Social en los P.L. es Bajo, mientras que en P.R. predomina el Medio, al igual que en el grupo de los E.P. La Higiene es Regular en los tres grupos.

En los Grupos de riesgo, hay que decir que en los progresadores lentos hay una mayoría definida de ADVP, seguido de homosexuales, no presentándose ningún otro caso de grupo de riesgo diferente.

A diferencia de los datos encontrados, no tenemos casos postransfusionales en progresadores lentos. En el grupo de los P.R., la mayoría pertenece a ADVP, seguido de grupo de riesgo homosexual y heterosexual, con un caso postransfusional, y también encontramos pacientes que comparten grupos de riesgo y otros que desconocen cuál fue la causa.

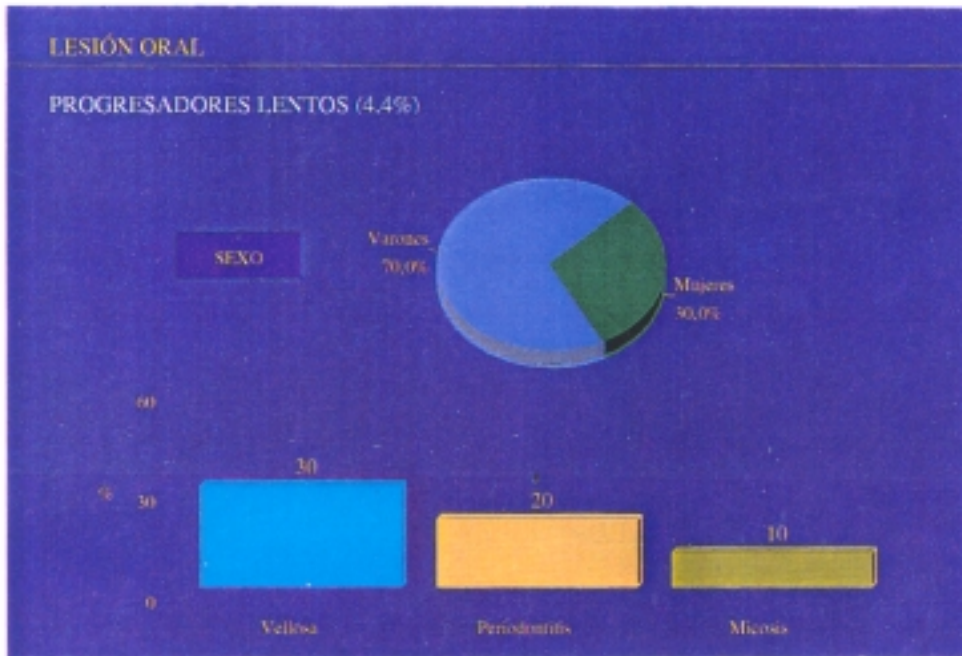
En los E.P. la mayoría es ADVP y luego se invierte la frecuencia con respecto a los de P.R. siendo más frecuente los contactos Heterosexuales de riesgo y luego Homosexualidad. Hay un caso Postransfusional y casos con Desconocimiento de la causa y Otros con combinación de grupos de riesgo.

En el Comportamiento Sexual en P.L. predomina la Heterosexualidad (80.0%) frente a Homosexualidad (20.0%) y en P.R. también la mayoría es Heterosexual (60%) seguido de comportamiento Homo y Bisexual. En el grupo de los E.P. se mantiene la misma proporción que en P.R.

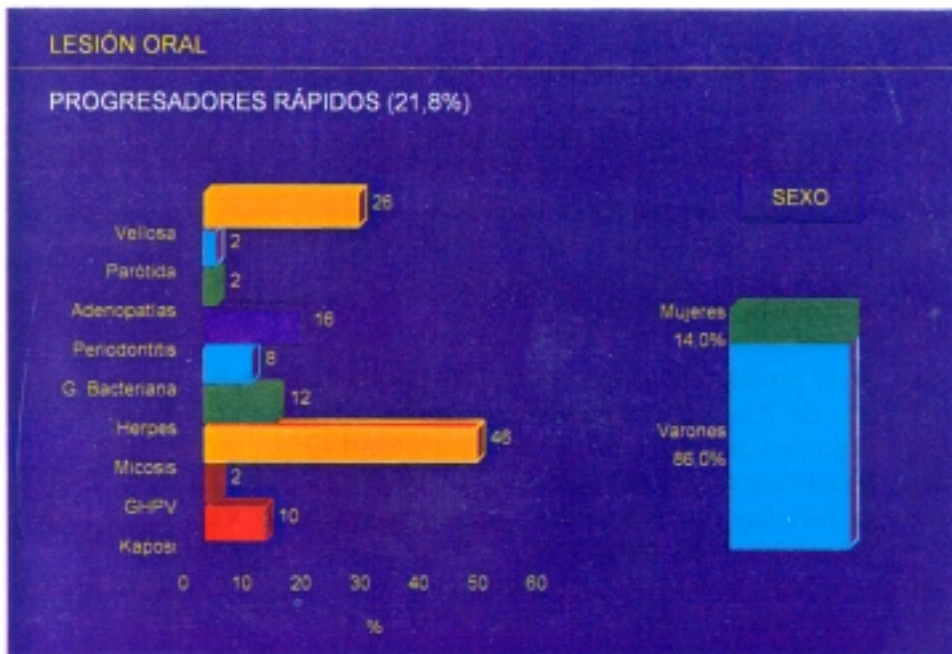
Dentro de los factores que pueden ser considerados de progresión como hábitos tóxicos hemos descrito las variables Droga y ADVP entre los pacientes de nuestra muestra y los datos obtenidos son que en el grupo de P.L. hay un 50% consumidor habitual de Droga y un 20% del total de la muestra lo es de Droga intravenosa. Mientras que en los P.R. hay un 60% que consume Droga y todos ellos son adictos a drogas intravenosas (ADVP), que parece indicar que aquí la droga actúa como factor de progresión. Se necesitaría mayor muestra para poder asociar estadísticamente su significación.

En los E.P. hay un 20.1% de pacientes que consumen Droga y tan sólo un 12.4% son ADVP del total de la muestra.

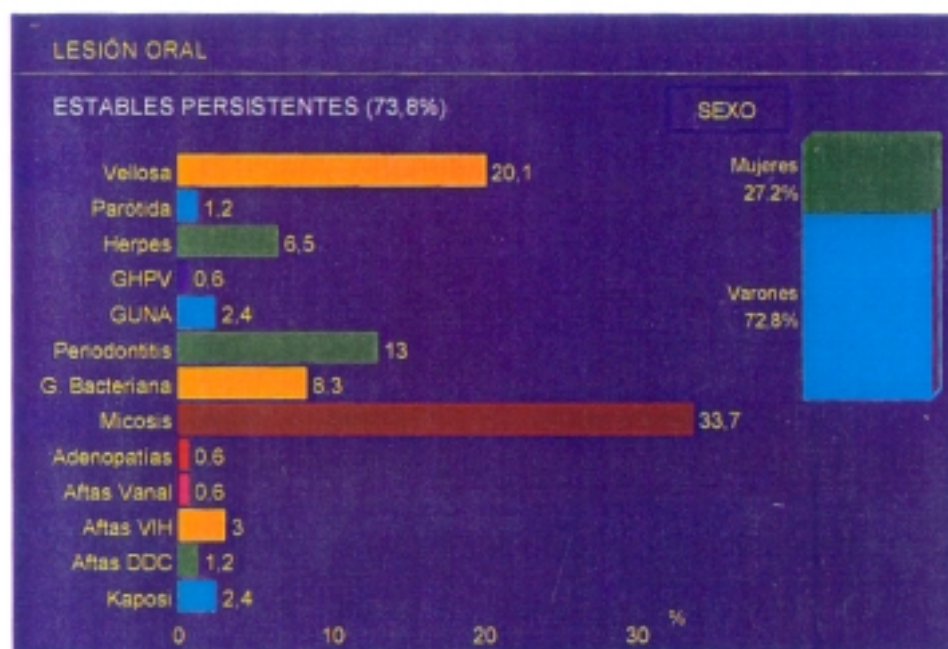
En el Tabaco y en el Alcohol tienen un 40% de frecuencia en los P.L. en ambos hábitos, en P.R. el 20 y el 12% respectivamente, y en E.P. 45.6% y 32.5%, respectivamente. De forma paradójica en nuestro estudio, los pacientes que evolucionan más lentamente en la progresión de la enfermedad, consumen más Tabaco y Alcohol que en los otros dos grupos. No es valorable.



Gráfica 2. Progresadores Lentos.



Gráfica 3. Progresadores Estables Persistentes.



Gráfica 4. Progresadores Rápidos

En el grupo de Lesiones Orales tenemos en el grupo de P.L. en 3 casos de Leucoplasia Velloso (30%), 1 caso de Candidiasis Oral (10%) y 2 de Periodontitis (20%) y un 40% sin lesiones orales. Mientras que en P.R hay presencia de Candidiasis Oral (23%), Periodontitis (16%), Leucoplasia Velloso (13%), Herpes (12.0%), Sarcoma de Kaposi (10.0%), Gingivitis Bacteriana o Eritema Gingivar Lineal (8%); Aftas (6%), hay 2 casos asociados a VIH y tan sólo 1 caso asociado a ddC; Agrandamiento de Parótida (2.0%), GHPV (2.0%) y Adenopatías (2.0%).

Hay mayor prevalencia de lesiones orales en este grupo de P.R. y en los E.P. que en el grupo de P.L. Esta diferencia se asocia significativamente cuando nos referimos al grupo de lesiones orales de Candidiasis Oral, Herpes y Aftas (ddC, VIH, vanal) al que hemos denominado lesiones del grupo A.

En el grupo de E.P. hay Candidiasis Oral (33.7%), Leucoplasia Velloso (20.1%), 2 casos de Agrandamiento de Parótida (1.2%), Herpes (6.5%); 1 caso de GHPV (0.6%); 22 casos de Periodontitis (13.0%), 1 de Adenopatías (0.6%); G. Bacteriana (8.3%) y 2.4% de GUNA, 4 casos de Sarcoma de Kaposi (2.4%); Aftas (0.6% de Vanal; 3.0% de VIH, 1.2% de ddC).



CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA / VARIABLES ORALES A, B, C, D

Variables	P. lentos (%)	Est. persistentes (%)	P. rápidos (%)
<i>Lesión oral</i>	3,08	71,54	25,38
<i>Lesión oral A</i> (monilia, herpes, aftas)	1,03	75,13	21,86
<i>Lesión oral B</i> (GHPV, G. Bacteriana, GUNA, periodontitis)	5	75	20
<i>Lesión oral C</i> (Mopasa, vellosa, cáncer)	5,38	69,07	25,57
<i>Lesión oral D</i> (neuropatía ment., adenopatías, parótida)	0	75	25

Gráfica 5. Clasificación Inmunológica Lesiones A, B, C, D.

En la literatura no hemos encontrado ningún estudio de prevalencia de lesiones orales atendiendo al estado evolutivo de su infección VIH en una población dada.

En el grupo de P.L. tenemos que tan sólo el 50% están definidos clínicamente como Sintomáticos, aunque en el historial clínico no se encontraron las causas definitivas.

En los P.R. el 78.0% sí son Sintomáticos con un 33.3% de causa de Candidiasis Oral, un 16.7% de causas asociadas de Candidiasis Oral y Leucoplasia Velloso y un 50% de Candidiasis Oral y Otras Causas.

Hay que destacar la alta frecuencia que se encuentra por parte de lesiones orales como causa de ser Sintomáticos.

En los E.P. hay un 58.0% de Sintomáticos, cifra inferior a la de P.R, con una Candidiasis Oral como causa de sintomatología VIH 18.2%, causa de Leucoplasia Velloso 9.1% y Otras causas (que incluyen patología sistémica) un 18.2%. Causa de Micosis asociado a Leucoplasia Velloso 13.6%, Causa Micosis + Otra el 18.2% y Micosis + Velloso + Otra el 9.1%, siendo de alta prevalencia estas asociaciones.

En patología sistémica en P.L. no hay casos descritos, en P.R. hay un 2.0% de situaciones de Endocarditis, 2.0% de Encefalitis y 2.0% de Neumonía.

En E.P. encontramos 1.2% de Endocarditis, 0.6% de Encefalitis, 2.4% de Neumonía y 1.8% de Splenectomía.

En Infecciones Víricas encontramos serología positiva para el VEB en el grupo de P.L. en 20%, 30% a CMV, en Hepatitis: un 10% asociado a Hepatitis B, 10% a Hepatitis C, y 60% a B y C conjuntamente.

En P.R. hay un 20.0% a VEB y 20.0% serología positiva a Toxoplasma, 26% a CMV y un 4.0% a VPH.

En Hepatitis B (14.0%), Hepatitis C (10.0%), Hepatitis B y C (34.0%).

Destacamos la gran prevalencia de serología positiva a virus relacionados con la infección VIH en el grupo de progresadores rápidos junto con el de los estables frente a los lentos. El grado de positividad en la serología vírica acompaña el grado de deterioro inmunológico.

Los virus que se han propuesto como cofactores incluyen los CMV, el VEB, el Herpes simple, Herpes Zoster y el de la Hepatitis B.

**Detels et al.**<sup>374</sup> encontraron una asociación con altos títulos de anticuerpos para el CMV y desarrollo de SIDA en hombres homosexuales.

En los E.P. la serología positiva frente a VEB fue de 26.0%, a CMV el 32.0% y VPH el de 5.9%, a Toxoplasma 20.1%. En Hepatitis B el 17.2%, Hepatitis C el 8,9 y 43.8% de Hepatitis B y C.

En patología luética en P.Lentos hay un 30%, hemos obtenido la misma frecuencia en los casos de positividad de la prueba de Mantoux. No hay casos de Tuberculosis.

En los P.R. hay un 10% de patología Luética, un 2.0% de Tuberculosis y un 16.0% de Mantoux positivo. En los E.P. hay un 12.4% y Tuberculosis un 2.4% y con 18.3% de Mantoux positivo.

Según el trabajo de **Moss y Bachetti**<sup>35</sup> una exposición inicial a enfermedades venéreas, actividad sexual y tener relaciones con personas con SIDA no se asocian a la progresión.

Podemos afirmar que en nuestra muestra en el grupo denominado P.L. hay más prevalencia de Lúes y casos aislados de Tuberculosis.

En el Tratamiento, todos los P.L. no reciben tratamiento alguno en el momento de realizar el estudio, en el grupo de P.R. tenemos que por orden de frecuencia un 22.2% toman AZT+ddC, un 11% toman ddC+Otros. Otros medicamentos 22.2%, AZT+ddI+Otros el 11.1%; AZT+ddC+Otros el 11.1%.

En los E.P. toman AZT el 22.6%, Otros 3.2%, Ninguno: 32.3%; AZT+ddI el 65%. AZT+ddC el 9.7%, el AZT+Otros el 6.5%, ddI+Otros el 6.5%, ddC+Otros 3.2%, AZT+ddI+Otros el 6.5%, AZT+ddI+Otros el 3.2%.

En la inclusión en el Programa de Desintoxicación en el grupo de P.L. no hay ningún paciente en E.P. y P.R. un 2.0% respectivamente.

La administración de antirretrovirales reduce la viremia circulante en la mayoría de los sujetos infectados por VIH. Así pudo demostrarse<sup>375</sup> en uno de los pacientes con progresión rápida en el que en una muestra tomada antes de la administración de antirretrovirales mostraba títulos altos de viremia y en otra muestra posterior, a las 4 semanas de introducir terapia combinada con ZDV y Didanosina resultó negativa por



ADNb. Sin embargo, tres de los pacientes presentaron viremia detectable a pesar de estar tomando ZDV. Es probable que estos pacientes presentaran resistencia al fármaco, eventualidad no infrecuente tras recibir el antiviral durante un período suficiente de tiempo <sup>376, 377</sup>. Uno de ellos sólo había recibido ZDV durante 2 semanas, de modo que es posible que la resistencia al fármaco pudiera ser primaria, acaso como fruto de la transmisión de una cepa resistente por parte de su pareja sexual, tal como se ha descrito en algunos casos <sup>303, 304</sup>. Alternativamente, quizás la terapia todavía no había logrado su efecto antiviral máximo.

En conclusión, los resultados de estos estudios indican que la viremia plasmática es reducida en los individuos de P.L. de la enfermedad por VIH-1 y que, por el contrario, es elevada en los pacientes con P.R. en ocasiones, a pesar de recibir medicación antirretroviral. Se requieren estudios más amplios para corroborar la universalidad de esta conclusión.

El curso natural de la enfermedad por el VIH tipo 1 (VIH-1) es muy variable. Los factores que parecen determinar la velocidad de progresión de la inmunodeficiencia son múltiples, aunque la virulencia de la cepa viral predominante parece ser una de las principales <sup>378</sup>.

La pregunta crucial es si tales pacientes de progresión lenta permanecerán así indefinidamente o si, por el contrario, ellos están en el extremo de la cola de una distribución gaussiana y finalmente ellos desarrollarán SIDA.

Convertir la infección VIH en una enfermedad crónica es el objetivo de las tendencias actuales. La identificación de este grupo de pacientes de progresión lenta o supervivientes de larga duración, debería ser una motivación de detección o búsqueda para que nos pueda proporcionar información importante acerca de la inmunopatogénesis en la enfermedad VIH. La naturaleza de la eficacia de la respuesta inmune, será vital para las estrategias desarrolladas en el futuro.

Esto nos demuestra el hecho de que nos encontremos en el futuro con la posibilidad de la ausencia de lesiones orales en pacientes infectados por el VIH. Por tanto la investigación de los factores que condicionan el progreso de la enfermedad continúa siendo uno de los temas fundamentales en el campo de la patogenia de la misma.

### •V.II.1. Parámetros Hematológicos

Hay que destacar la instauración de una anemia progresiva a medida que se incrementa el deterioro inmunológico de estos pacientes, lo observamos en la siguiente esquema en el que se reflejan valores medios en nuestra muestra:

	P.L.	E.P.	P.R.
Glob. Rojos/mm <sup>3</sup>	4.509.032	4.253.060	3.888.356
Hb (gr/dl)	14,92	14,15	12,95
Hcto (%)	43,44	41,12	37,55

Las cifras leucocitarias en P.L. están en 7171/mm<sup>3</sup>, en E.P. 5448/mm<sup>3</sup> y en P.R. 4137/mm<sup>3</sup>. Se observa proporcionalmente más descenso.

En las plaquetas en P.L. hay 201.667/mm<sup>3</sup>, en los E.P. 169.893/mm<sup>3</sup>, y en los P.R. 151.939/mm<sup>3</sup>. Los valores normales son de 130.000 a 400.000/mm<sup>3</sup>. Observamos un descenso del grupo de los E.P. comparado con P.L., en este último grupo hay más casos de Esplenectomía. Hay 4 casos con 1.6% de frecuencia. En un principio pensamos que íbamos a obtener una posibilidad de establecer una asociación entre la esplenectomía y la trombopenia junto con las lesiones orales diagnosticadas, pero dada la baja frecuencia que hemos encontrado en nuestro estudio hemos tenido que desechar esta idea.

En el Volumen corpuscular medio (VCM), tenemos en P.L. cifras de 97.92 µm<sup>3</sup>, en el grupo de los E.P. 97.90 µm<sup>3</sup> y en P.R. 96.78 µm<sup>3</sup>. Los valores normales son de 90 µm<sup>3</sup>, tanto en mujeres como en hombres. Los valores de hemoglobina que indican progresión son < 12.5 g/dl y de hematocrito < 40%. Los valores de leucopenia que indican progresión, son a su vez, < 4.0 x 10<sup>9</sup>/l, de linfopenia 1.0 x 10<sup>9</sup>/l y VSG de < 30 mm a la hora.

HEMATOLOGÍA SEGÚN EVOLUCIÓN EN VIH+

Variables	P. lentos	Est. persistentes	P. rápidos
CD4 (cél/mm <sup>3</sup> )	4.192	4.264	3.468
Leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )	7.171	5.448	4.137
Plaquetas (cél/mm <sup>3</sup> )	201.667	169.893	151.939
Hb (g/dl)	14.92	14.15	12.95
Hcto (%)	43.44	41.12	37.55
VCM (µm <sup>3</sup> )	97.92	97.9	96.78
B <sub>2</sub> microglob. (m g/ml)	2.232	2.531	3.145
CD4+ (cél/mm <sup>3</sup> )	714.8	543.5	31.30
CD4 (%)	25.94	18.39	11.38
CD8+ (cél/mm <sup>3</sup> )	1.030	1.202.3	929.3
CD8 (%)	54.96	65.18	95.92
CD4+CD8	0.3	0.36	0.12
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	40.48	54.3	32.47
Monocitos (/mm <sup>3</sup> )	6.63	11.97	11.41
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	49.45	71.8	49.96

Gráfica 6. Valores hematológicos

Hay que añadir que los pacientes de nuestro estudio están tomando medicación antirretroviral y sintomática contra las infecciones oportunistas que presentan los pacientes VIH, o como situación de profilaxis y tienen toxicidad hematológica y bioquímica dentro de sus efectos secundarios. No hemos podido cuantificar de un modo preciso cómo los efectos secundarios pueden interferir los valores obtenidos.

Entre los parámetros de carácter inmunológico hay que incluir la  $\beta_2$  microglobulina (B2M), que en muchos estudios se ha considerado como factor de progresión fuertemente relacionado a VIH+. Zangerle R. et al.<sup>379</sup> en su estudio de pacientes ADVP infectados con VIH-1 obtuvieron resultados en los que la B2M no fue significativamente asociada en predicción de progresión de la enfermedad. Hubo pacientes que progresaron con niveles de B2M  $>2.3 \mu\text{g/ml}$ , pero  $<3.6 \mu\text{g/ml}$ . En contraste, 10 pacientes con B2M  $> 3.6 \mu\text{g/l}$  no progresaron durante el seguimiento. En un estudio similar, la B2M mostró valor predictivo solamente en ADVP, en contraste con los resultados en varones homosexuales en los cuales resultó un fuerte predictor de progresión de la enfermedad<sup>35</sup>.

Nosotros no hemos obtenido de nuestros pacientes valores tan elevados de B2M, siendo en P.L.  $2.232 \mu\text{g/ml}$ , en E.P.  $2.530 \mu\text{g/ml}$ , y en P.R.  $3.1447 \mu\text{g/ml}$ .

La explicación respecto a los datos de otros autores puede estar fundamentada en que la eficacia de las nuevas terapias antirretrovirales establecidas en la actualidad intervienen favorablemente en el curso de la evolución natural del VIH y por otra parte los grupos en los que se han estudiado estas variables no comparten las mismas características de homogeneidad, sobre todo si se tiene en cuenta que aún desconocemos cuáles son las variables que pueden intervenir en el desarrollo evolutivo de la infección.

En los recuentos linfocitarios obtenemos:

	P.L.	E.P.	P.R.
CD4/mm <sup>3</sup>	714.6	343.5	81.96
CD4%	26.24	18.99	11.39
CD8/mm <sup>3</sup> 1590	1202.2	929.1	
CD8%	54.96	66.15	85.01
CD4/CD8 0.50	0.56	0.12	
Linfocitos/mm <sup>3</sup>	40.48	54.30	32.47
Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	49.45	71.80	49.96

En cuanto a cifras de Monocitos, Basófilos y Eosinófilos no analizamos datos por encontrar gran dispersión en los mismos.

Los valores de linfocitos T4 que indican progresión son  $< 200/\text{mm}^3$ , 25% de CD4, y 0.3 de cociente CD4/CD8. Los valores de  $\beta_2$  microglobulina  $> 5 \mu\text{g/ml}$  y  $< 3 \mu\text{g/ml}$ . Los valores normales son en CD4+ de  $1000 \pm 400/\text{mm}^3$ , en el % con un  $51 \pm 5$  y cociente CD4/CD8 el  $2.1 \pm 0.9$ . En linfocitos CD8 los valores normales son  $500 \pm$

150/mm<sup>3</sup> y 24± 5 en el porcentaje. En los valores de los linfocitos totales tenemos que el porcentaje normal es de 38, con valores absolutos de 2500/mm<sup>3</sup> y en neutrófilos del 54% y valores absolutos de 4400/mm<sup>3</sup>.

Zangerle <sup>379</sup> en su trabajo afirma que la Candidiasis Oral sumada al bajo nivel de linfocitos CD4 < 400 x 10<sup>6</sup>/l fue considerado como un indicador de la progresión de la enfermedad. Ha sido demostrado que la Candidiasis Oral en combinación con un bajo cociente CD4/CD8 conduce posteriormente a SIDA, además de que la ZDV se da a muchos pacientes con Candidiasis Oral que tienen bajas cifras de CD4+, de este modo hay una posible intervención terapéutica que pudiera influir el grado de progresión de la enfermedad.

El curso natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I, es muy variable de unos sujetos a otros. Típicamente, un síndrome mononucleósido acompaña a la fase de infección aguda, en la que ocurre la seroconversión. A continuación, un período prolongado de latencia clínica, de unos 10 años de promedio precede a la aparición de las manifestaciones clínicas que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y finalmente el fallecimiento del paciente <sup>43</sup>.

Recientemente, se ha subrayado que alrededor del 5% de las personas infectadas por VIH-1 no presentan esta evolución desafortunada (nuestros datos son de 4.4% para P.L., 21.8% para E.P. y 73.8% para P.R.); al contrario, existen individuos infectados durante más de 12-15 años que permanecen asintomáticos <sup>380,381</sup> y con una cifra normal de linfocitos T CD4+. Este grupo de individuos los constituirían los *long-term survivors or non-progressors*.

La causa de esta aparente protección frente a la progresión de la enfermedad no es conocida y probablemente es multifactorial <sup>382,383</sup>.

Los principales responsables parecen ser algunos factores del huésped (p. ej. una potente respuesta inmune) y del virus (p.ej. una menor virulencia ocasionada por la delección de algunas regiones de su genoma) <sup>384,385</sup>.

Para explicar este fenómeno se han esgrimido propiedades intrínsecas del huésped, como el tipo de antígenos HLA, que conferirían distinto grado de susceptibilidad a cada sujeto. Los recientes estudios de **Cao et al.** <sup>384</sup> indican que los linfocitos CD4+ de estos pacientes no son más resistentes al VIH-1 *in vitro* que los de los Progresadores rápidos.

Varios estudios han descrito una asociación entre los antígenos humanos leucocitarios y la progresión de la infección VIH <sup>386,387</sup>.

La replicación viral es continua y elevada durante todas las fases de la infección por VIH y de modo particular tiene lugar en los ganglios linfáticos ocurriendo desde el primer momento de la infección y hasta las fases terminales de la enfermedad <sup>388,389</sup>. Por tanto, no es razonable retrasar la administración de un tratamiento antirretroviral que es efectivo contra el virus y debe administrarse lo más pronto posible en un intento de contener la producción masiva de viriones.

La inmunodeficiencia sólo es aparente clínicamente años después de la infección aguda por VIH-1 como consecuencia del agotamiento del sistema inmune, exhausto en su intento de regenerar linfocitos T CD4+.

El problema de la rápida aparición de resistencias a fármacos, hasta ahora atribuido a la hipermutabilidad del VIH-1, es más propiamente consecuencia del extraordinario nivel de replicación del virus.

Las terapias combinadas, y no la monoterapia, son preferibles para contrarrestar el escape de cepas mutantes.

Los estudios de Lifson et al.<sup>390</sup> en la cohorte de San Francisco, han demostrado que los P.L muestran una respuesta inmune caracterizada por un nivel más alto de anticuerpos específicos y linfocitos T CD8+.

Más recientemente Cao et al.<sup>384</sup> encuentran niveles altos de anticuerpos neutralizantes y células T CD8+ con capacidad supresora de virus en los P.L.

Esto sugiere que, al menos en algunos P.L., una potente respuesta inmune podría ser el factor responsable de su lenta progresión.

La mayor frecuencia de lesiones orales en el grupo evolutivo de E.P. y P.R. nos hace considerar la importancia de la detección de estas patologías para indicar el estado evolutivo de un paciente en ausencia de marcadores inmunológicos como los CD4+ que son de alta fiabilidad.

Podemos decir que, hay un ancho espectro en el tiempo de progresión a SIDA, mientras que algunos individuos desarrollan SIDA con meses de la infección VIH, otros son reflejados que permanecen sanos por encima de los 10 años desde la infección. Aunque la edad madura al tiempo de la seroconversión VIH se ha definido como fuertemente asociada con mayor progresión de la enfermedad, poco es conocido sobre qué factores favorecen la progresión.

### V.III. COFACTORES DE PROGRESION

La edad media de nuestra muestra es 36.08 años ( las edades oscilan entre 20.0 y 72.0 años) y cuando hay presencia de lesión oral es de 35.82 años. El peso medio de la muestra es 68.28 kg y cuando hay lesión oral es de 67.33 kg.

El tiempo desde la fecha de dx. VIH hasta la primera analítica registrada es de 4.3 años, y el tiempo desde la fecha de dx. VIH hasta la fecha de lesión oral es de 4.9 años.

La prevalencia de lesiones orales por orden de frecuencia es:

- Candidiasis Oral : 88 pacientes (34.8%)
- Leucoplasia Velloso: 54 pacientes (21.3%)
- Periodontitis : 35 pacientes (13.8%)
- Gingivitis bacteriana : 19 pacientes (7.5%)
- Herpes Simple: 17 pacientes (6.7%)

- Sarcoma de Kaposi: 11 pacientes (4.3%)
  - Aftas vanal: 1 paciente (0.4%)
  - VIH: 7 pacientes (2.8%)
  - ddC: 3 pacientes (1.2%)
  - GUNA: 5 pacientes (2.0%)
  - Agrandamiento de Parótida: 3 pacientes (1.2%)
  - Adenopatías: 2 pacientes (0.8%)
  - GHPV: 2 pacientes (0.8%)
- No hemos encontrado patología de Neuropatía Mentoniana y Cáncer.



Gráfica 7. Lesiones Orales A, B, C, D.

En patología sistémica hay 3 pacientes (1.2%) de Endocarditis, 5 pacientes con Neumonía (2.0%), 2 pacientes de Encefalitis (0.8%), 4 pacientes con Esplenectomía (1.6%).

La presencia de tratamiento antirretroviral en este grupo de pacientes es del 49.4% de AZT, sólo o en terapia combinada, ddI o ddC (24.5%) y presencia de Otros tratamientos (25.7%) y un 34.4% del total de pacientes no realiza ningún tratamiento.

Algunos pacientes VIH oponen resistencia a tomar fármacos, que según opiniones controvertidas, generalmente de los medios de divulgación no médicos, afirman que no contribuyen a mejorar y detener su enfermedad. Por otra parte el conocer que tienen efectos secundarios les hace valorar más los factores negativos que los beneficiosos.

Los pacientes que presentan lesión oral son 115 varones (el total es 193) y 27 mujeres (el total es 60), pertenecen a la raza Blanca, excepto un paciente, con un Estado Civil de Solteros (44.44%), Casados (33.33%) y Otros (21.43%), Nivel Social de tipo Medio (65.08%) y con una Higiene Regular con un 45.97% seguido de Higiene Mala 37.90%. El grupo predominante es el de ADVP (57.04%) seguido del grupo Homosexual (23.94%) y del Heterosexual (15.49%).

El comportamiento sexual que es más prevalente es el de Heterosexualidad. Tan sólo un 23.94% consume Droga habitualmente, y un 15.49% que presente lesiones orales es adicto a drogas intravenosas.

Respecto a la prevalencia de lesiones orales en los grupos de riesgo ADVP y otros según **Barone y Ficarra** <sup>2</sup>, de una muestra de 217 pacientes en Italia de los cuales 65% eran ADVP y Homo y bisexuales el 16%, mientras que Homo o Bisexuales el 11%, las parejas sexuales de VIH constituían el 5% y hemofílicos y receptores de transfusión el 3%. Distribuidos por sexo Mujeres : 46 y varones : 171 con una edad media de 27 años (11 a 65) observaron que las manifestaciones orales eran de 89 (41%) pacientes. De estos, 15 tuvieron infección asintomática, 23 Sd. linfadenopático, 27 complejo relacionado con SIDA y 9% tuvieron SIDA. El incremento de la severidad de la enfermedad fue significativamente asociada con la más alta prevalencia de lesiones orales ( $p < 0,0001$ ). La Candidiasis fue la lesión oral más frecuente, seguido de la leucoplasia vellosa oral, sarcoma de Kaposi y máculas melanóticas, herpes labial, condiloma acuminado, moluscum contagiosum perioral y glositis bacteriana debido a E.Coli se encontró en un número pequeño de pacientes.

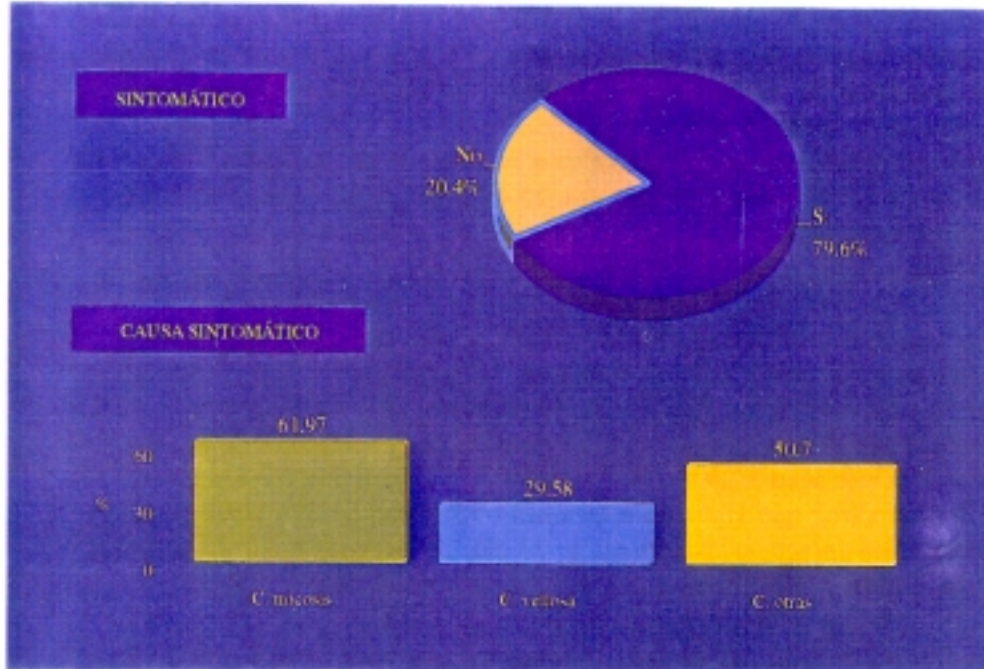
El caso cuyo grupo de riesgo es Accidental no presenta lesiones orales. De los 2 casos transfundidos uno de ellos sí las presenta.

En otros hábitos tóxicos como Tabaco tenemos una frecuencia de 45.07% y de Alcohol 30.99%.

Dentro de las lesiones orales la frecuencia de Candidiasis oral es de 61.97%, de Leucoplasia Velloso un 38.03%, Periodontitis 24.65%, G.Bacteriana 13.38%, Herpes 11.97%, Kaposi 7.75%, Aftas vanal 0.70%, VIH 4.93%, ddC 2.11%; GUNA 3.52%, Agrandamiento de Parótida 2.11%, Adenopatías 1.41% y GHPV 1.41%.

El 79.58 de los pacientes son Sintomáticos siendo la causa de su sintomatología la Candidiasis, en un 61.97%, la Leucoplasia Velloso en 29.58%, y Otras causas en 50.70%.





*Gráfica 8. Sintomático y Causa Sintomático en lesión Oral.*

Todo ello es referente a los pacientes que en el momento de nuestro diagnóstico presentaron lesiones orales. Los 9 pacientes con Tatuajes presentaron todas lesiones orales (6.34%).

En la serología positiva en infecciones víricas fue 21,83% para VEB, 17,61% para Toxoplasma, 26,76% para CMV, 16,20 % para Hepatitis B; 9,15% para Hepatitis C, y 42,25% de Hepatitis B y C. 4,23% en VPH.

En patología infecciosa bacteriana, hay un 12,68% de Lúes, 3,52% de TBC y 19,01% de Mantoux positivo. En la Micobacteria Atípica (0,70%) el único caso de esta infección presenta lesión oral.

En el Tratamiento antirretroviral que tienen estos pacientes, la gran mayoría tiene terapia combinada, lo que indica que ya están en un estado avanzado de la infección VIH y que han presentado resistencia al fármaco antirretroviral inicial que suele ser el AZT.

**Buchbinder et al.**<sup>380</sup> reflejaron que es posible que un complejo de varios factores independientes tales como la cadena viral, susceptibilidad genética, respuesta inmune, estado nutricional, prácticas de estilo de vida y terapia antirretroviral puedan modificar el grado de progresión en la enfermedad VIH.



Un mejor entendimiento del porqué algunos individuos dirigen el descenso en la progresión es críticamente importante para sobreentender los mecanismos de inmunidad natural.

Tales observaciones han supuesto un reciente descubrimiento en el foco de los estudios de la historia natural VIH de los EE.UU y en Europa, hacia un mayor énfasis en identificar factores mediante la detención de la progresión de la enfermedad <sup>391</sup>.

**Tabla 1. On-going studies of "non progression in HIV-1 infection"**

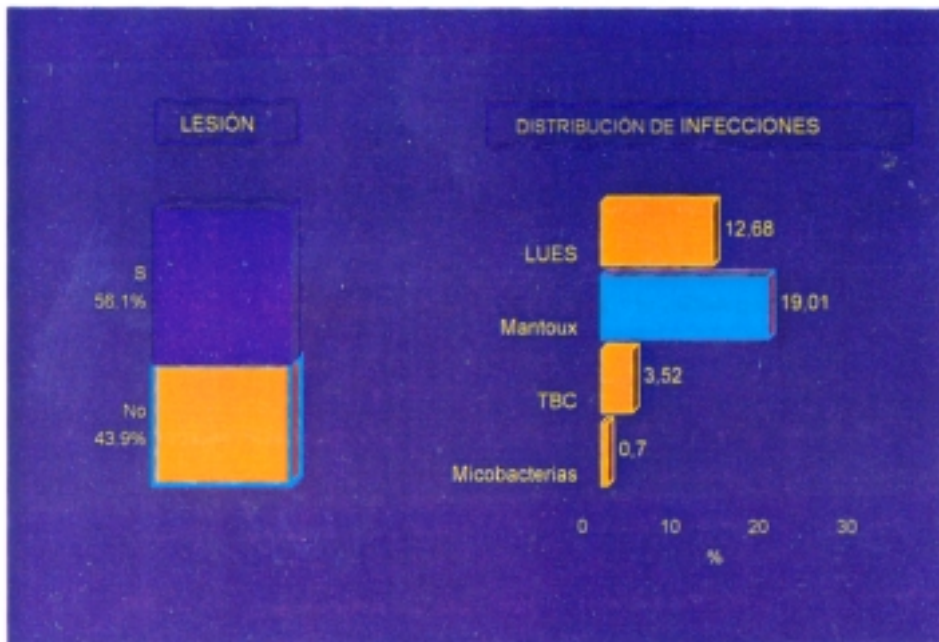
(reference)	Sample population	Definition of non-progression	Non-progressors n (%)	Study
42 (8)	San Francisco City	538 HIV-infected	>/10 years of HIV infection	
Clinic Cohort Study	>/10 years	Aids free		
Sun Francisco Gay Men's Health Study	290 HIV-infected >/ 6.5 years	>/6.5 years of HIV infection CD4 slope >/0 No ART	54 (10)	
Multicenter AIDS Cohort Study	1214 HIV-infected >/ 7 years	>/ 7 years of HIV infection CD4 slope >/0 No ART		
Vancouver Lymphadenopathy AIDS study	364 HIV-infected >/7 years	>/7 years of HIV infection AIDS-free >/500 x 10 <sup>6</sup> /l CD4 cells No ART	14 (5)	
London Riverside HIV Cohort	809 HIV-infected >/ 6 years	>/ 6 years of HIV infection AIDS-free; no CDC stage IV-A or symptoms	87 (11)	
Amsterdam Cohort Study	6 HIV-infected	>/7 years of HIV infection Asymptomatic	272 (8)	
Madrid HIV Cohort Study	3400 HIV-infected	>/ 5 years of HIV infection >/500 x 10 <sup>6</sup> /CD4 cells No ART		

ART, antiretroviral therapy; CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Also no oral candidiasis, herpes zoster infection or hairy leukoplakia; on two consecutive tests within 3 months.<sup>391</sup>

**Buchbinder et al.**<sup>380</sup> encontraron que una historia pasada de ETS (enfermedades de transmisión sexual)<sup>392-394</sup>, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, frecuencia de actividades sexuales específicas o adopción de seguridad en el sexo o práctica de drogas, no fueron asociadas con progresión.

La adquisición concomitante de otras infecciones pueden ser un cofactor para la progresión de la enfermedad <sup>395,396</sup>.

En cambio, es poco conocido sobre la relación entre el estado nutricional precoz en la infección VIH-1 y progresión de la enfermedad.



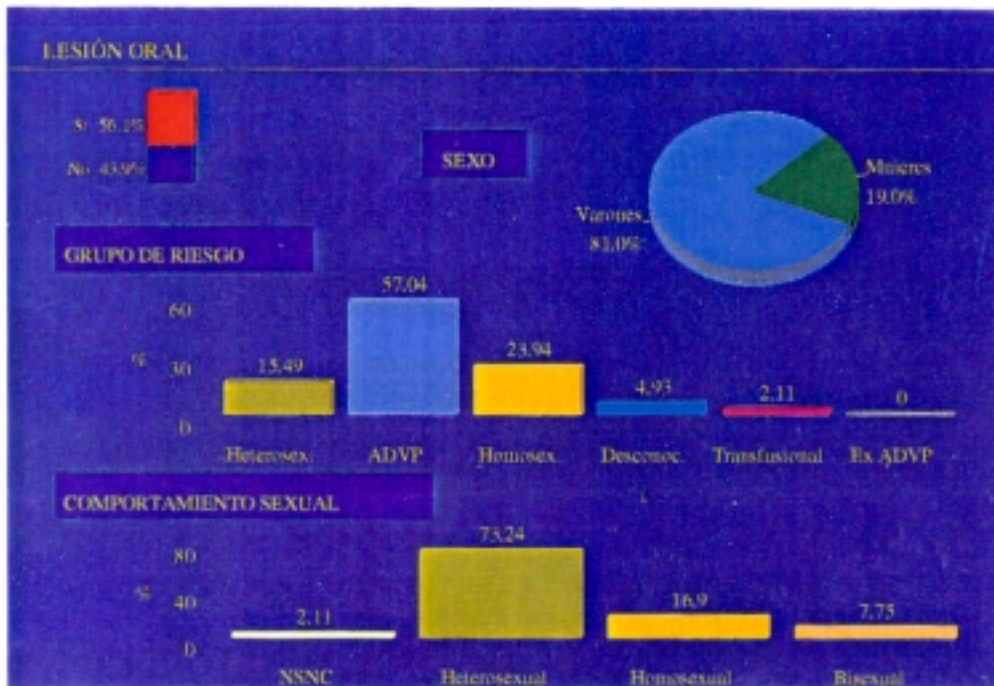
Gráfica 9. Distribución de Infecciones Bacterianas.

La Malnutrición es un factor que fue desconocido para afectar la inmunocompetencia antes de la epidemia de SIDA, de este modo es frecuente que la malnutrición severa del tipo de países del Tercer Mundo pueda acelerar la progresión.

La depresión, el estrés, alteraciones del comportamiento y otros factores psicológicos han sido considerados hipotéticamente como que pueden afectar la progresión de la enfermedad aunque datos prospectivos han sido escasamente publicados.

En enfermedades psiquiátricas, tenemos algunos casos de depresión, psicosis esquizofrénica y maniaco-depresiva, y casos aislados de neurosis. Hay varios intentos de autolisis. No hemos recogido datos de frecuencia puesto que era difícil recogerlos del historial clínico y no los consideramos muy influyentes.

En cambio, el poder de cambiar y detectar modificaciones en el estilo de vida es limitado. La posibilidad del futuro recae en el desarrollo de la metodología estadística para crear interacciones complejas multifásicas entre estos comportamientos y factores biológicos.



Gráfica 10. Lesión Oral. Grupo de Riesgo y Comportamiento Sexual.

En el Tratamiento, los sujetos tratados con ZDV en el segundo mes, tuvieron un significativo descenso del recuento leucocitario y más bajo porcentaje y valor absoluto numérico de las células CD8 que los controles, pero un porcentaje significativo más alto de las células CD4+ y el cociente CD4/CD8.

La alteración potencial de la respuesta inmune normal del huésped por la administración de ZDV durante la fase aguda de la infección es importante dado el alto uso de la ZDV como agente profiláctico de postexposición como tratamiento de la infección primaria VIH-1.

Se puede sugerir que la ZDV puede también deprimir la respuesta inmune al VIH-1. Impide la presentación viral de los antígenos víricos a las células inmunitarias. Por eso la administración de ZDV durante la infección primaria VIH-1 puede ser asociada a una menor respuesta inmune vigorosa. Los pacientes de nuestro estudio no han recibido esta terapia profiláctica en el inicio de la infección VIH.



Gráfica 11. Tratamiento antirretroviral lesión oral Sí/NO.

El sistema hemático se altera precozmente con pérdida de tolerancia a los propios autoantígenos. Puede haber anemia, granulocitopenia y sobre todo trombopenia, acompañando la aparición de autoanticuerpos que reaccionan frente a la membrana de estas células.

En los pacientes estudiados aquellos que presentan Lesiones Orales en nuestro diagnóstico tienen mayor media de años transcurridos en T-LES (fecha desde el diagnóstico de VIH y lesión oral) y T-INF (fecha desde el diagnóstico de VIH y primera analítica). Ocurre que hay mayor presencia de varones con lesión oral que mujeres.

En la lesión oral, la Higiene obtiene una asociación significativa con una distribución de frecuencias de Mala: 72.3%, Regular: 56.4% y Buena: 46.5%. Los pacientes son asociados significativamente a que presenten sintomatología con un 73.4%.

Los 9 pacientes que tienen Tatuajes tienen lesión oral.

Los pacientes que ya siendo Sintomáticos inician una terapia antirretroviral presentan lesiones orales y el fármaco que se utiliza como tratamiento inicial frente al VIH según las recomendaciones internacionales es el AZT, así de este modo, cuando se inicia la terapia con otros fármacos en fases posteriores (como ddl y ddC) ya no hay significación en cuanto a la presencia de lesiones orales.

El hecho de que el paciente utilice otro fármaco también se asocia significativamente, la razón puede encontrarse en que entre las numerosas patologías que presenta el paciente



se encuentran las lesiones orales y dentro del apartado Otros fármacos se incluyen antivirales (Acyclovir ...), antifúngicos (Miconazol, Fluconazol ...), corticoides ... El ser el paciente estadísticamente significativo cuando está Sintomático y que se definen las causas de sintomatología como Candidiasis, Leucoplasia Velloso y Otras Causas, también asociadas significativamente, apoyan esta hipótesis.

Una vez estudiadas todas las variables en la muestra obteniendo datos sobre prevalencia aportando cifras en frecuencia absoluta y relativa, se crearon 4 nuevas variables que reflejan lesiones orales según una clasificación propuesta, que consiste en:

- LES-A: MICOSIS, HERPES, AFTAS**
- LES-B: GHPV, G.BACTERIANA, GUNA, PERIODONTITIS**
- LES-C: KAPOSI, CANCER Y VELLOSA**
- LES-D: ADENOPATIAS, PAROTIDA Y MENTONIANO.**

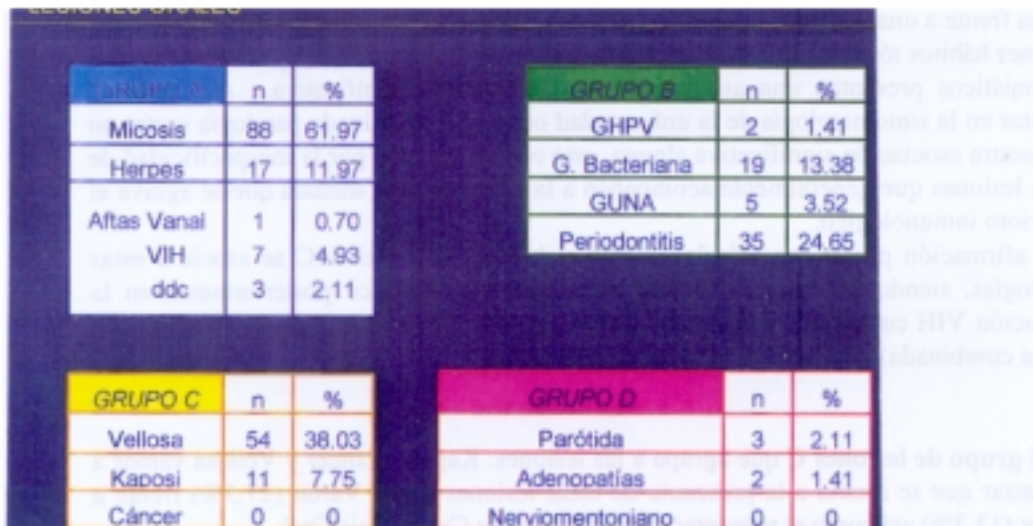
La frecuencia de Lesión A fue de 104 pacientes (41.1%) con una media de edad de 34.24 años con 66.92 kg de peso medio. El T-INF fue de 5.1 años y el T-LES fue de 5.7 años.

En la Lesión B la frecuencia fue de 44 pacientes (17.4%), con una edad media más elevada respecto a la de otros grupos 38.73 años, peso medio de 65.39 kg y T-INF de 4.9 años y T-LES de 5.53 años.

En la Lesión C la frecuencia es de 61 (24.1%) con una media de edad de 36.22 años, peso medio de 69.35 kg, T-INF 4.71 años y T-LES 5.35 años.

En la Lesión D la frecuencia es de 4 pacientes (1.6%) con una media de edad de 37.25 años, con 65.17 kg y T-INF de 6.37 años y T-LES de 7 años.

Destacan por la mayor prevalencia los grupos de Lesión A y C, con edad media mayor en el grupo B, seguido del D y con mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección VIH en el grupo A y D.



Gráfica 12. Lesiones Orales A, B, C, D.

**En el grupo de Lesión A**, constituido por Candidiasis Oral, Herpes y Aftas (ddC, VIH y vanal) hay mayor media de años cuando están presentes las lesiones en T-LES y T-INF. Esta agrupación se asocia significativamente a la presencia de Leucoplasia Velloso (2ª lesión en frecuencia en nuestro estudio), esto puede ser por la alta prevalencia.

Los pacientes que son Sintomáticos para la infección VIH presentan más patología de lesión A de un modo significativo, sobre todo si tenemos en cuenta que esto se confirma al conocer las causas de esa sintomatología que son preferentemente Candidiasis Oral, Leucoplasia Velloso y Otras, con unas diferencias significativas con  $p < 0.001$ .

La totalidad de los pacientes que presentaban Tatuajes tienen lesiones de este grupo. No existe explicación lógica y objetiva para ello, puede ser por el tipo de vida y hábitos adquiridos. La muestra es baja en los que presentan esta característica y como hemos comentado al inicio del estudio, el análisis de esta variable no está estudiada a fondo en la literatura, tal vez por la baja frecuencia con la que se presenta, o que se desecha como factor vinculado al VIH, pero generalmente va asociado a factores de riesgo que sí juegan un papel social y médico de interés.

Los pacientes que presentan lesiones del tipo de Candidiasis Oral, Herpes y Aftas, reciben un tratamiento inmunosupresor en nuestro estudio del tipo de AZT, que suele ser la primera pauta farmacológica en estas situaciones y también toman Otros medicamentos (tratamiento sintomático, y en ocasiones lo es de la patología oral).

Corroboran estas características significativas en nuestro estudio el hecho de que sea significativa la Clasificación inmunológica que hemos establecido en cuanto a la diferencia de asociaciones de lesiones orales en los 3 patrones de evolución, asociándose unas frecuencias relativas de 10% en Progresador Lento, 54% de Progresadores Rápidos y 40.8% de Estables Persistentes. La diferencia estriba fundamentalmente entre los Progresadores Lentos y los Rápidos.

En el grupo que incluye la patología Gingivo-Periodontal o **Lesión grupo B**, incluye GHPV, G.Bacteriana, Periodontitis y GUNA, encontramos que: el presentar una Higiene buena frente a una mala disminuye significativamente la presencia de lesiones orales B. El tener hábitos tóxicos como Tabaco y Alcohol también lo hace. Los pacientes que son Sintomáticos presentan una asociación estadísticamente significativa. Así como el debutar en la sintomatología de la enfermedad con una determinada patología u otra no demuestra asociación significativa alguna, esto ocurre un poco por la inespecificidad de estas lesiones que generalmente acompañan a la enfermedad a medida que se agrava el deterioro inmunológico.

Esta afirmación puede apoyarla levemente el hecho de que el ddC se asocie a estas patologías, siendo un fármaco antirretroviral que se introduce posteriormente en la evolución VIH cuando el deterioro inmunológico es más manifiesto ( generalmente de forma combinada), a medida que la resistencia al AZT se confirma.

En el **grupo de lesiones C** que agrupa a las lesiones: Kaposi, Cáncer y Velloso vamos a encontrar que se asocia a la presencia de estas lesiones el ser Varón (27.5%) frente a Mujer (13.3%) así como el presentar simultáneamente Candidiasis Oral.

Estos pacientes son Sintomáticos para la enfermedad VIH, el tener estas patologías ya les define como tales. Por lo tanto van a recibir una asociación significativa con tratamientos como Otros que incluyen fármacos con finalidad sintomática de sus patologías como Sulfonas...

En estos pacientes la causa de su sintomatología es fundamentalmente la Candidiasis oral y la Leucoplasia Velloso, asociándose significativamente a estas lesiones.

En el **grupo de lesiones D** que incluye Adenopatías, Parótida y Mentoniano, valoramos que esta variable agrupada tiene baja muestra, por lo que podemos obtener pocos datos y la significación es mínima y difícil de interpretar.

Obtenemos que en el comportamiento sexual de Bisexualidad hay mayor prevalencia de estas patologías. De una forma global tan sólo hay 16 pacientes con Gs. Bisexual.

En el caso de tener en cuenta la clasificación de la **EC-Clearinghouse** de Londres en 1992, que también hemos aplicado en nuestro estudio, todas las lesiones orales asociadas a VIH quedan englobadas en 3 grupos, obteniéndose datos como que en el **Grupo de lesión E**: Candidiasis Oral, Leucoplasia Velloso, Sarcoma de Kaposi, G.Bacteriana, GUNA y Periodontitis obtenemos mayor media de años en lesión presente en T-INF y T-LES.

Hay una diferencia significativa entre el sexo Varón frente a Mujeres en estas lesiones. La presencia de Mala Higiene se asocia también significativamente con un 72.3% frente a la Buena de 37.2%.

El tomar Droga en este grupo de lesiones sí se asocia significativamente a lesiones consideradas fuertemente asociadas a VIH, así como el hecho de ser Fumador.

La gran mayoría de estos pacientes son Sintomáticos y todos los pacientes que tienen Tatuajes (son 9) presentan estas lesiones.

Los Tratamientos que realizan incluyen fármacos del tipo de AZT y Otros (generalmente de forma combinada) en grados avanzados de la enfermedad por presentar ya sintomatología en el curso natural del VIH.

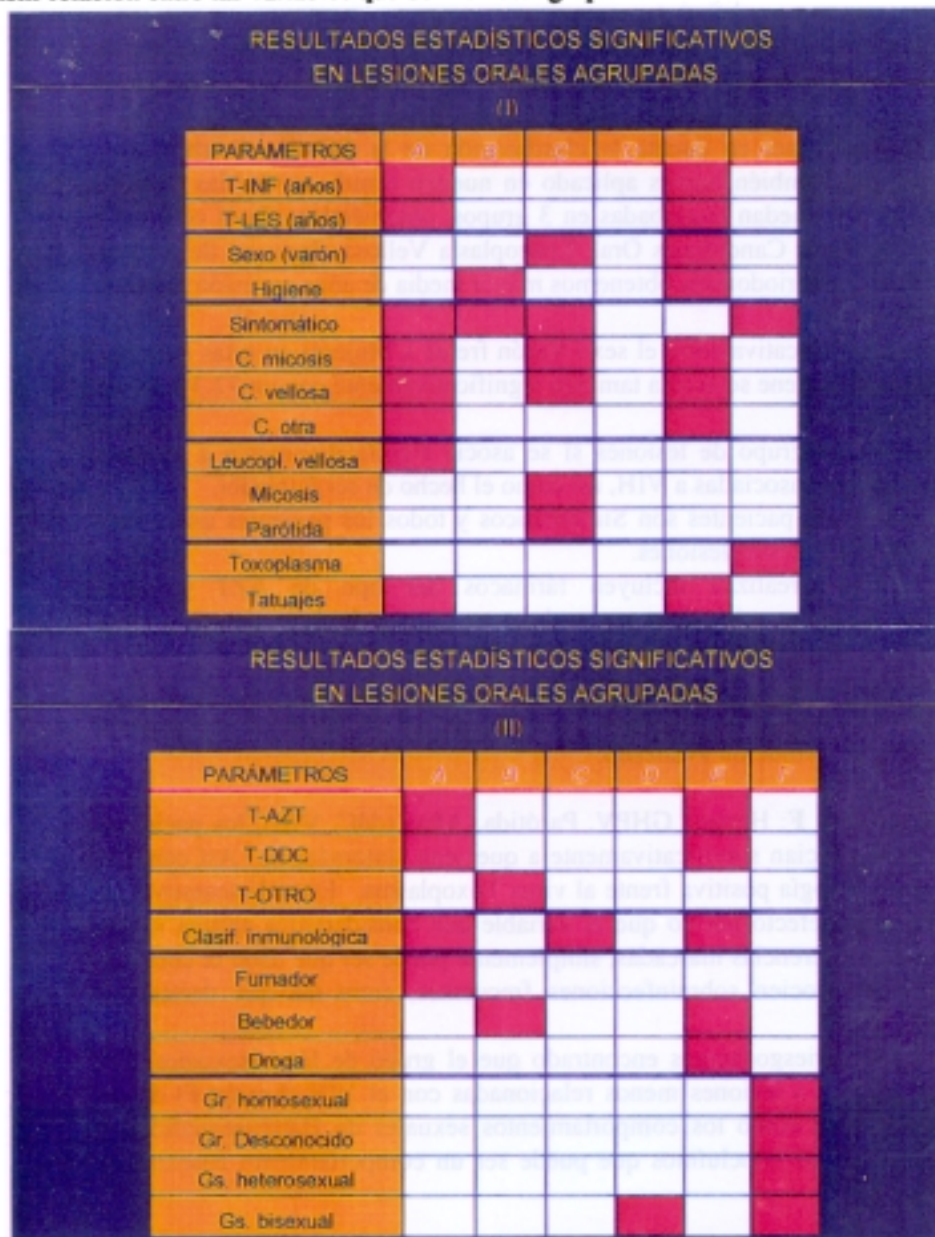
La causa de su sintomatología puede considerarse Candidiasis y Velloso, así como el apartado Otras causas se asocian significativamente, lo que corrobora el que sí estén asociadas a un nivel de evolución avanzado.

En el **grupo de lesiones F**: Herpes, GHPV, Parótida, Aftas (ddC, VIH), los pacientes que las presentan se asocian significativamente a que sean sintomáticos. Así como el que presenten una serología positiva frente al virus Toxoplasma. Esto clínicamente no tiene explicación causa-efecto puesto que la variable que consideramos agrupa varios tipos de lesiones con diferencias marcadas, simplemente puede ser que dado el curso de la infección VIH se asocien sobreinfecciones frecuentes, entre las que destaca el Toxoplasma.

En cuanto al grupo de riesgo hemos encontrado que el grupo de Homosexuales y el Desconocido, se asocian a lesiones menos relacionadas con el VIH (Lesión F) de un modo significativo. Así como los comportamientos sexuales de Heterosexualidad y Bisexualidad. Con lo que concluimos que puede ser un comportamiento Bisexual el

que condiciona la exposición a ambos grupos de riesgo Homo y Heterosexual y a su vez la presencia de estas lesiones orales.

En las lesiones del grupo G, que incluyen Neuropatía, Mentoniano, Adenopatías y Aftas vanales, dada la baja muestra que incluye la presencia de estas lesiones, obtenemos bajo el estudio analítico, que tan sólo la presencia de patología de Agrandamiento de parótida se asocia significativamente a la presencia de las lesiones antes enumeradas. No hay explicación científica fundamentada puesto que puede existir relación entre las variables que definen este grupo.



Gráfica 13 y 14. Resultados de nuestras variables



•V.III.1. VALORES SEROLOGICOS

Para analizar los datos cuantitativos, como hemos tenido en cuenta las diferencias entre los parámetros (final menos basal) obtenemos que tan sólo el descenso del porcentaje linfocitario de CD4 se asocia significativamente en el caso de presencia de lesiones orales, en el seguimiento mantenido de nuestro estudio.

Entre los datos bioquímicos apreciamos elevación no significativamente asociada en la Albúmina y en la Bilirrubina total, así como en el VCM y descensos en las cifras de Glob. Rojos, Leucocitos y Hematocrito, así como en las cifras de CD4+ (valor absoluto) y los neutrófilos.

En los valores de Monocitos, Basófilos y Eosinófilos, se obvian los resultados por reflejar una enorme dispersión.

En la Lesión A (Micosis, Herpes, Aftas), ocurre lo mismo con el CD4 en porcentaje que se asocia significativamente a este valor.

En la Lesión B (Lesiones Gingivo-periodontales) obtenemos que el recuento linfocitario de CD8 en ausencia de lesión B es significativamente más baja que cuando hay presencia de estas lesiones.

Así como el CD8% que sube en los casos en los que sí hay lesión B y se asocia significativamente y hay aumento también, no significativo de VCM, descenso de CD4% y descenso de Neutrófilos.

CAMBIOS EN PARÁMETROS EN VIH+

PARÁMETROS	Lesión= Sí	A	B	C	D	E
Albúmina	↑	↑				↑
BR total	↑	↑		↑	↑	↑
Glóbulos rojos	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Leucocitos	↓	↓		↓	↓	↓
Hematocrito	↓	↓		↓	↓	
VCM	↑	↑	↑	↑	↑	↑
β <sub>2</sub> microglobulina				↓	↓	↓
CD4	↓	↓				
CD4%	↓↓↓	↓↓↓	↓			↓↓↓
CD8	↓↓↓					
CD8%				↑↑↑		
CD4/CD8		↓				
Neutrófilos	↓	↓	↓			↓

Gráfica 15. Cambios en parámetros en VIH-

Las lesiones periodontales también se han relacionado con el estado de inmunosupresión. En la patología gingival relacionada con VIH, pueden aparecer ante un descenso dramático de CD4+, mientras que sorprendentemente la periodontitis relacionada con VIH se ve más relacionada con inversiones del cociente CD4/CD8 y con presencia de otras lesiones orales y extraorales del VIH<sup>397</sup>.

En la GUNA, también se ha comprobado una depleción de los linfocitos CD4+ <sup>398</sup>.

En las lesiones del grupo C (Kaposi, Velloso y Cáncer) no encontramos significación en ningún parámetro. Aumentan los valores de Bilirrubina total y VCM, descienden los Glob. rojos, los leucocitos y el hematocrito.

La B2M aumenta en las lesiones orales C y D.

En las lesiones D (Neuropatía, Adenopatía y Agrandamiento Parotídeo), ocurre algo similar al apartado anterior.

En las lesiones E (Kaposi, Velloso, Micosis, G.Bacteriana, GUNA, Periodontitis), las cifras linfocitarias de CD4% son más bajas respecto al resto de pacientes VIH+ que no presentan estas lesiones, asociándose estadísticamente. Mientras que la Albumina y la Bilirrubina total aumentan al igual que el VCM. Los Glob. rojos, Leucocitos disminuyen y también los neutrófilos.



Gráfica 16. Valores de laboratorio.

Las averiguaciones en el historial clínico del paciente antes del diagnóstico de SIDA, pueden resultar una sobreestimación de la progresión de la enfermedad VIH, pero también puede predisponer a la comparación entre los diferentes grupos de riesgo.

Otra fuente de predicción puede ser la alta mortalidad (más que otras) entre los ADVP de otras causas además de SIDA. Si alguna de las de mayor frecuencia de muerte entre los ADVP son de hecho relacionadas con el VIH, tales como la mortalidad de endocarditis o neumonía bacteriana, ellas predecirían valores de SIDA descendentes entre los ADVP. Muchos de estos valores predictivos son evitados en el examen de la valoración de la pérdida de linfocitos CD4+ más que el tiempo de un diagnóstico de SIDA, esto justifica el porqué normalmente se utiliza en clínica estos parámetros.

El descenso de los valores absolutos de linfocitos CD4+ y del porcentaje de linfocitos CD4+ es el marcador inicial de la inmunodeficiencia relacionada con VIH y el marcador aislado más útil de la progresión de la enfermedad. Si la enfermedad VIH progresa con diferentes valores con el sexo, edad, raza o grupos de transmisión, las diferencias serán vistas probablemente en el valor de la pérdida de linfocitos CD4+.

Algún dato conflictivo con respecto a la pérdida de linfocitos CD4+ ha sido referido respecto a los ADVP. En estudios prospectivos con tiempo de seguimiento relativamente corto, **Des Jarlais et al.**<sup>399</sup> y **Galli**<sup>400</sup> encontraron que la inyección continua de droga fue asociada con la pérdida de linfocitos CD4+. Por otra parte **Weber et al.**<sup>401</sup> en un estudio de duración similar, reflejaron que no existía diferencia en la pérdida de linfocitos CD4+ entre aquellos sujetos que siguieron inyectándose, aquellos que dejaron la droga y aquellos que mantenían un programa de rehabilitación con metadona. **Margolick et al.**<sup>402</sup> reflejaron una pérdida de linfocitos CD4+ en una cohorte de 621 VIH+ pertenecientes a ADVP. Ellos excluyeron que la variación no era diferente de aquellos valores en los hombres homosexuales, aunque el significado de la pérdida que ellos observaron fue solamente de 7.6 céls./mm<sup>3</sup> durante 6 meses, es considerablemente más bajo que aquellos reflejados de cohortes de varones homosexuales hemofílicos.

Recientemente, **Alcades et al.**<sup>403</sup>, basándose en el porcentaje de CD4+ reflejaron un descenso de 1.33% durante 6 meses. Ellos indicaron que esta variación correspondía a casi 22 céls./mm<sup>3</sup> durante 6 meses y concluyó que sus resultados soportan aquellos de Margolick, aunque su valor anual de pérdida es 3 veces doblada sobre la que reflejaron Margolick y cols.

Entre los varones homosexuales, **Munoz et al.**<sup>404</sup> encontraron una pérdida de 53 céls./mm<sup>3</sup> cada 6 meses utilizando un modelo autoregresivo para estimular esta variación.

Otros estudios de varones homosexuales reflejaron una pérdida de 37 a 41 céls./mm<sup>3</sup> utilizando una aproximación de **Markov**<sup>405</sup>, en 6 meses, 42 céls./mm<sup>3</sup> durante 6 meses y 85 céls./mm<sup>3</sup> durante 12 meses.

Estos valores son más altos que aquellos en los estudios citados para las cohortes de ADVP.

Haciendo un análisis retrospectivo de datos presentado por **Volberding** <sup>28</sup> se demostró que el recuento celular base linfocitario era altamente correlacionado con la progresión a SIDA. En algunos estudios, la duración del incremento en el recuento celular de los CD4+ en respuesta a la terapia antirretroviral apareció como más importante en la predicción de progresión a la enfermedad que la magnitud de la respuesta inicial <sup>406</sup>.

En el estudio realizado por **Moss et al.** <sup>35</sup> en 1988, se relacionó la concentración de  $\beta 2$  microglobulina, volumen corpuscular medio, Ag p24 VIH y porcentaje y recuento celular de CD4, valorando cada uno de ellos independientemente cómo predicen SIDA. La  $\beta 2$  microglobulina fue el predictor más poderoso. Así se concluyó en este estudio que las variaciones observadas y la distribución de las variables predictivas a los 3 años es que la mitad de los pacientes que eran seropositivos para VIH desarrollarán SIDA en 6 años después del comienzo del estudio y  $\frac{3}{4}$  partes desarrollarán SIDA o una condición relacionada con SIDA.

En la actualidad, llegado un momento del curso de la infección, la gran mayoría de los pacientes reciben tratamiento.

Aunque se ha sugerido que el porcentaje de CD4+ en sangre periférica o la relación CD4/CD8 podría ser mejor marcador de progresión que el recuento absoluto de dichas células, en el momento actual se sigue utilizando el número absoluto de CD4+, en parte por su hábito histórico y por no haberse probado de forma clara la superioridad de los otros marcadores inmunológicos.

En un trabajo de **Choi et al.** <sup>407</sup> se ha demostrado que, en pacientes tratados con ZDV, el recuento de linfocitos CD4+ no es un buen marcador para predecir la progresión.

La concentración sérica de B2M puede ser un mejor predictor de progresión que el recuento celular de linfocitos CD4+ porque ello refleja activación macrofágica así como activación linfocítica o quizás por ello se refleja activación celular diana en todos los tejidos y no en la circulación periférica solamente. La presencia de Ag p24 VIH fue también un buen indicador de progresión comparable con cifras de CD4+ > / a  $400 \times 10^6$  /l como un predictor aislado. En los sujetos infectados por VIH-1 frecuentemente se observan concentraciones séricas elevadas, especialmente en aquellos con mayor deterioro inmune, fenómeno que ha sido asociado al grado de progresión por activación inmune inducida por el virus.

Los que han demostrado mayor validez y son aplicados habitualmente en su asistencia e investigación clínica son el recuento de linfocitos CD4+, antigenemia p24 (Ag p24),  $\beta$ -2 microglobulina ( $\beta_2M$ ) y neopterina sérica, sobre los que se ha sido publicada una magnífica revisión. El papel de la  $\beta_2M$  en la monitorización de la terapia antivírica está menos claro. En sujetos con SIDA o recuento de L-CD4+ inferior a  $200/\text{mm}^3$  y también con más de  $200/\text{mm}^3$  y síntomas vinculados a la infección no indicadores de SIDA, se ha encontrado un descenso del marcador en su concentración entre la 4ª y 8ª semana de tratamiento, que regresa al valor basal a las 24 semanas <sup>35</sup>.

**Tabla 2.** Porcentaje de progresión a SIDA a los 3 años, relacionado con L-CD4+ y  $\beta_2$  microglobulina. Se resume el valor predictivo de los marcadores comentados valorados conjuntamente. Modificada por Moss et al<sup>35</sup>.

CATEGORIA	CD <sub>4</sub> linfocitos/ml	$\beta_2$ microglobulina		
		0,0-3,0	3,1-5,0	>5,0
A	>500	7	13	52
B	490-200	15	26	71
C	<200	50	6	93

La determinación del número de linfocitos CD4+ o su porcentaje es la más importante de estas pruebas, ambos han sido usados para asentar las indicaciones de la terapia. Otras pruebas de laboratorio también se han mostrado para predecir el riesgo de desarrollo de SIDA en personas asintomáticas independientemente de los valores de linfocitos CD4+, aunque ellos han tenido menos efecto sobre la práctica clínica que los recuentos linfocitarios.

Estas otras pruebas pueden ser clasificadas dentro de 3 tipos:

- medidas de viremia VIH, carga viral, anticuerpo específico a VIH de respuesta.

- medidas comunes hematológicas

- medidas de activación inmune generalizadas; incluyendo la respuesta humoral y celular inmune y su activación.

En la primera categoría, VIH y antigenemia p24 y el nivel sérico de anti p24 han sido repetidamente mostrados como asociados con el riesgo de SIDA en personas asintomáticas.

Otras medidas de carga viral VIH también pueden ser predictores de enfermedad. En la segunda categoría, hematocrito o hemoglobina, valores totales de linfocitos, niveles de plaquetas y velocidad de sedimentación globular han sido reflejados como predictores a SIDA, y en la tercera categoría, niveles séricos de  $\beta$ -2 microglobulina, niveles séricos y urinarios de neopterina, fracción soluble CD8, receptor de interleukina-2, interferón alpha, y niveles séricos de IG A, predicen el desarrollo a SIDA según un gran número de estudios prospectivos.

De estos últimos, la  $\beta$ -2 microglobulina y neopterina son los mejores estudiados.

Ellos se correlacionan entre sí y son muy fuertes predictores de riesgo de SIDA comparable e independiente al nivel de linfocitos CD4+.

Un marcador de laboratorio de cada uno de los tres grupos puede ser combinado con el nivel de linfocitos CD4 o porcentaje en un modelo multivariable para predecir el riesgo de SIDA. Por ejemplo, en el **San Francisco General Hospital** en el que se realizó el estudio de hombres VIH seropositivos, las medidas de laboratorio halladas fueron predictores independientes de riesgo de desarrollo de SIDA durante 3 años de seguimiento.

- niveles séricos de  $\beta$ -2 microglobulina más altos de 3,0  $\mu$ g/ml
- CD4+ menores de 200 cels./ml
- CD4+ < 25% del total de linfocitos
- presencia de Ag p24
- hematocrito < 40%

Los sujetos con dos o más de estas anormalidades tuvieron un 57% tres años de progresión valorada a SIDA, comparando con un 7% tres años de progresión en sujetos sin anormalidades en un inicio.

Todos los sujetos con cuatro o más anormalidades progresaron a SIDA con 2 años. La combinación de valores de CD4+, una medida de la activación inmune tal como la  $\beta$ -2 microglobulina o la neopterina y antígeno VIH p24 o la medida del nivel de anticuerpo como un punto en el tiempo en una persona asintomática seropositiva predice el subsiguiente pérdida de valor de linfocitos CD4+ sobre varios años. En otro análisis de los datos del estudio del **San Francisco General Hospital**, encontraron que las personas con unos linfocitos entre 200 y 500 por microlitro que tuvieron una  $\beta$ -2 microglobulina sobre 3.5  $\mu$ g/ml por litro más antígenos p24 VIH (antigenemia) perdía por término medio de 102 linfocitos CD4+ /mm<sup>3</sup> por año sobre 3 años de seguimiento, comparado a 26 linfocitos CD4+ de pérdida por año en aquellos en los que los niveles de  $\beta$ -2 microglobulina eran más bajos y no existía antigenemia.

Resultados comparativos se obtuvieron sustituyendo un nivel sérico de neopterina sobre 14 nmol por litro o receptor sérico soluble CD8+ sobre 1.125 unidades por ml para el valor de  $\beta$ 2 microglobulina.

Estas medidas de laboratorio y sin duda otros productos proteicos de activación inmune en suero y otras medidas de carga viral VIH son buenos predictores de riesgo de SIDA, pero ellos no han sido utilizados para formular tratamiento y una guía de ello. Así como ahora es incierto si es necesario tratamiento precoz o tardío con azidotimidina (AZT) sobre el tiempo óptimo de iniciar el tratamiento antirretroviral, la utilidad clínica de estos parámetros debería ser reconsiderada.

**Tabla 3- PREDICTORES DE PROGRESION DE LA INFECCION VIH**

CLINICOS		LABORATORIO	
◆	Candidiasis oral	◆	Linfocitos CD4 (<25%, <200/mm <sup>3</sup> )
◆	Leucoplasia vellosa	◆	Elevación de la $\beta$ 2 microglobulina (>3 mg/l)
◆	Síntomas constitucionales ◆		Niveles de Ag p24

### •V.III.2. FACTORES ADICIONALES

Como se ha aportado, los datos prospectivos han mostrado que la edad puede ser un factor para la progresión a SIDA, pero la edad es el único cofactor relacionado que ha sido consistentemente corroborado.

De las variables estudiadas por Moss <sup>35</sup>, sólomente la edad del sujeto fue un significativo factor de progresión. Los hombres que estaban en edad de 35a tuvieron un riesgo relativo de 2,1 ( $p=0,0015$ ) cuando se comparó con hombres < 35 años.

Exposiciones anteriores a enfermedades venéreas, actividad sexual y tener sexo con una persona con SIDA no fue asociado con la progresión. Los grados de progresión absolutas en grupos 1, 2 y 3 eran de 16%, 16% y 19% respectivamente, así el grupo no apareció como un cofactor.

La edad media de nuestra muestra es de 36.08 años, y en el caso de que hayamos hecho un diagnóstico de lesión oral asociada, es de 35.82; es prácticamente similar. Tenemos un máximo de edad de 72 años, y un mínimo de 20 años. Destacamos la presencia de infección VIH en pacientes geriátricos.

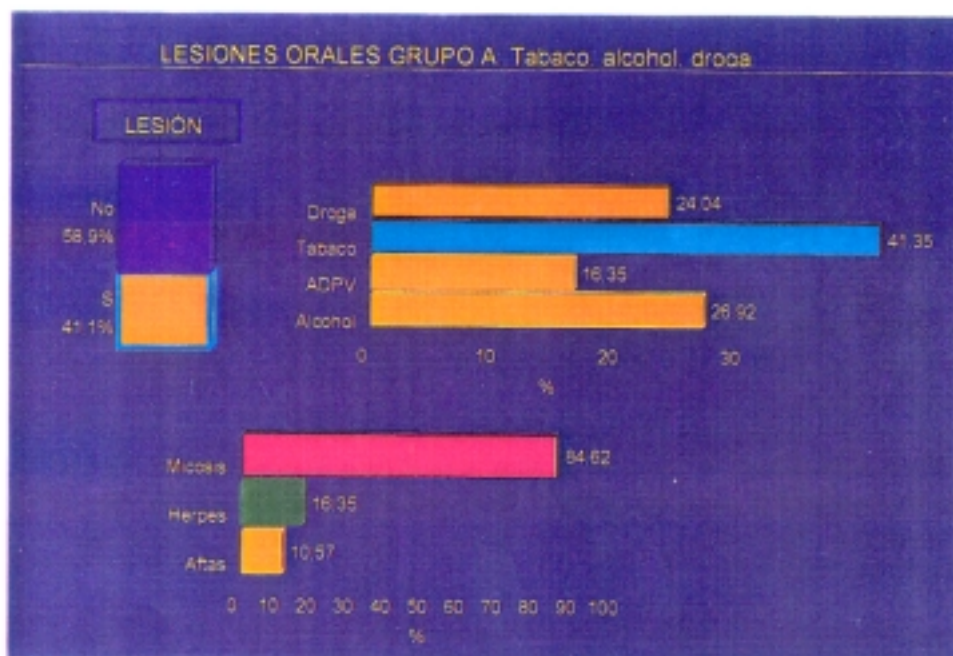
La ausencia de diferencia en los grados de progresión entre los ADVP y varones homosexuales en estudios de cohortes, medidos como SIDA o variación en la pérdida de linfocitos, parecerían constituir la primera evidencia clara contra otras infecciones o comportamientos tales como el uso de drogas, consumo de alcohol y fumar, constituyendo cofactores fuertes, porque su prevalencia es significativamente más alta en las cohortes de ADVP que en las cohortes de varones homosexuales <sup>408</sup>.

Muchos cofactores propuestos son también consecuencia de la progresión VIH haciéndolo difícil de determinar si tienen un papel causal como tal. Por ejemplo, infecciones oportunistas incrementan su aparición cuando empeora la inmunosupresión VIH y medidas tales como títulos de anticuerpos a virus diferentes a VIH que son cofactores pueden incrementarse porque la inmunosupresión permite la activación de la infección latente.

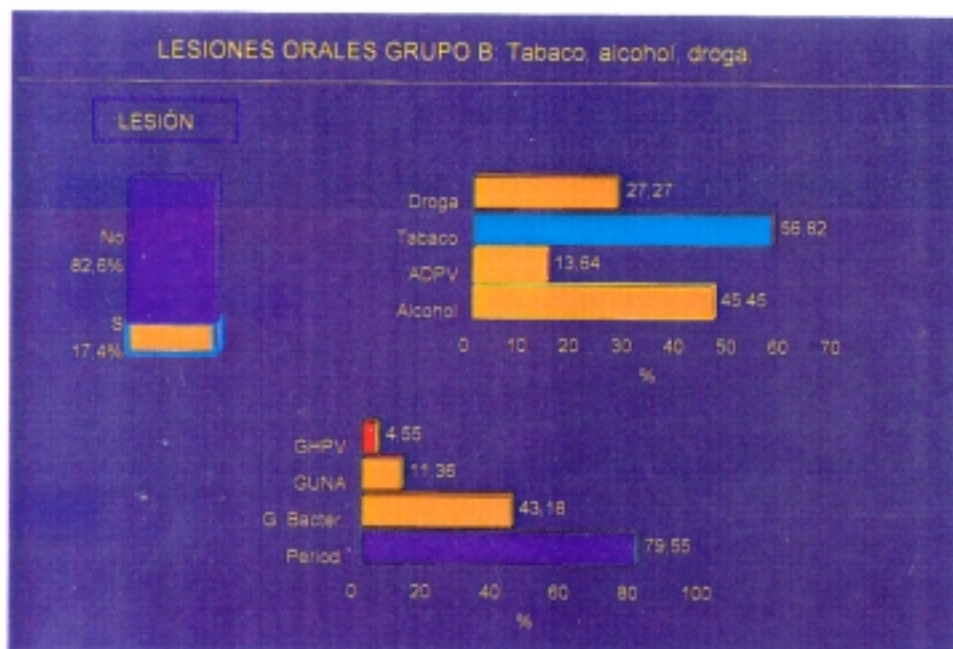
Por otra parte, los títulos de anticuerpos pueden decrecer porque la respuesta inmune humoral se debilita como incremento de la inmunosupresión.

Dependiendo de la medida elegida, las relaciones entre causa y efecto pueden ser difíciles de separar. Los comportamientos tales como el uso de drogas y el fumar, el hábito de comer poco, pueden incrementar similarmente o disminuir la respuesta decayendo la salud.



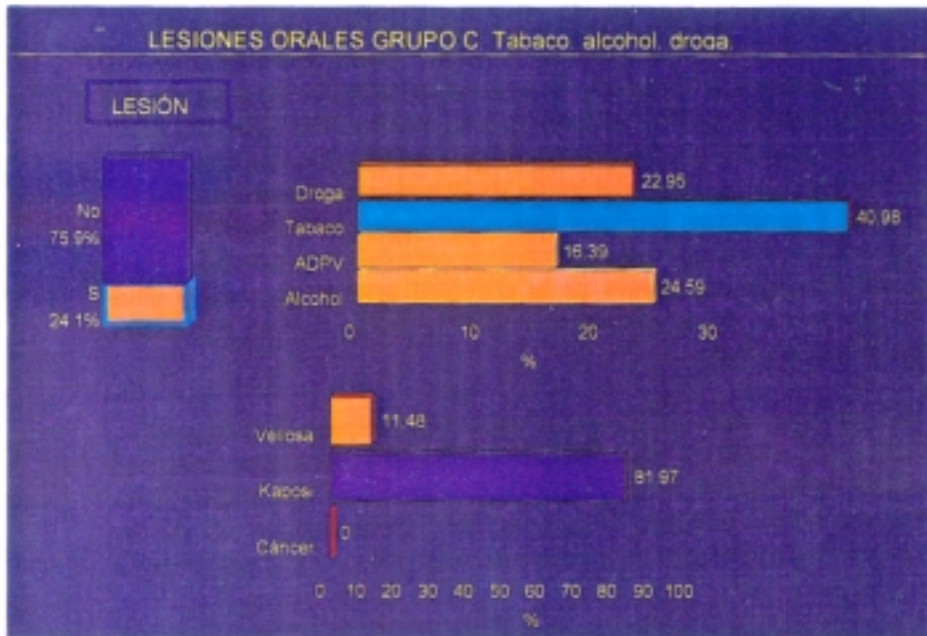


Gráfica 17. Tabaco/ Droga/Alcohol en Lesiones Orales A.



Gráfica 18. Tabaco/Droga/Alcohol en Lesiones Orales B.





Gráfica 19. Tabaco/ Droga/ Alcohol en Lesiones Orales C.

Las medidas psicológicas de evaluación, tales como depresión, son cofactores que tienen un problema análogo. Dada la dificultad de identificar cofactores, que claramente sean únicos para la enfermedad VIH, no es sorprendente que muchos factores potenciales que han sido referidos como asociados positivamente con la progresión de la enfermedad han sido reflejados por otros estudios que no tienen asociación o incluso tienen una asociación negativa.

Entre los adictos a drogas por vía parenteral, un estudio prospectivo relacionó una asociación con el uso continuado de droga y su progresión más rápida, pero varios estudios reflejaron la ausencia de asociación<sup>407,408</sup>. El uso de droga de recreo, se ha encontrado que no tiene ningún efecto en la progresión de la enfermedad en los hombres homosexuales.

Un artículo vinculó el fumar con el aumento de la enfermedad, pero otros 2 estudios<sup>409, 410</sup> reflejaron la falta de asociación y un tercero reflejó que el efecto de fumar sobre los niveles de linfocitos CD4+ era temporal y no es significativo<sup>411</sup>.

Coates et al<sup>412</sup> encontraron que la disminución del estrés encaminada a pacientes VIH positivos cambió el comportamiento sexual, pero no los valores linfocíticos o el mantenimiento de la función inmunológica.

Varios estudios asociaron los síntomas de la enfermedad VIH con la depresión o la ansiedad y también con los niveles de cortisol urinarios, pero estudiando la hipótesis prospectivamente, Lysetsol et al.<sup>413</sup> y Perry et al<sup>414</sup>. no encontraron asociación de

variables psicosociales con subsiguiente pérdida de linfocitos CD4+ sobre los 8 años y el año de seguimiento, respectivamente, cuando los datos fueron ajustados para los síntomas físicos. El genotipo del huésped puede jugar un papel en la duración del periodo de incubación aunque solamente unos pocos estudios han sido referidos. Kaslow et al.<sup>415</sup>, encontraron una asociación entre la presencia de leucocitos humanos (HLA) antígenos A1, Cw7, B8 y DR3 y el grado de descenso de linfocitos CD4 en hombres homosexuales y encuentros similares fueron reflejados por un estudio de 18 hemofílicos, aunque estas posteriores investigaciones no miran al antígeno Cw7. Estos genes han sido asociados con desórdenes de la actividad celular supresora y ellos pueden afectar la progresión de la enfermedad VIH a través de los fenómenos autoinmunes o de activación inmune.

A causa de que el sarcoma de Kaposi es predominantemente identificado en hombres homosexuales, los cofactores para el sarcoma de Kaposi que son más comunes en los varones homosexuales que en otros grupos de transmisión se han buscado para apoyar esto. Nosotros hemos recogido el sarcoma de Kaposi como causa de ser sintomático en varios de los pacientes, con una presentación extraoral en la mayoría de los casos.

Los cofactores potenciales para el sarcoma de Kaposi que han dibujado la mejor atención son la infección por citomegalovirus, el uso recreacional de nitritos de amil y butil, HLA tipo DR5 y otros agentes transmitidos sexualmente. Nosotros en nuestro estudio no hemos tenido referencia de estos datos.

El sarcoma de Kaposi es mucho más frecuente entre hombres homosexuales y tiende a ocurrir en un estadio más temprano de inmunosupresión, antes de que los linfocitos CD4 sean  $<200 \times 10^6 / \text{mm}^3$ .

Recientemente la hipótesis del agente transmitido sexualmente ha tomado apoyo. Específicamente, Beral et al.<sup>416</sup>, hipotizó que un agente es transmitido por la ruta fecal-oral y a causa de prácticas sexuales anales y más frecuentemente en varones HMX que en otros grupos de transmisión, el sarcoma de Kaposi es así más común en HMX.

Los mismos autores más tarde publicaron un análisis de los casos de SIDA en el Reino Unido argumentando que el sarcoma de Kaposi, agente transmitido sexualmente que fue introducido en el Reino Unido procedente de los Estados Unidos.

El haber tenido contacto sexual con alguien con SIDA es un predictor univariable para la progresión rápida a SIDA. Esto puede ser el efecto de alta titulación vírica y que la ocurrencia más frecuente del fenotipo SI tenga lugar en el sujeto con SIDA<sup>417</sup>. Que como ya hemos afirmado ha sido diferenciado como de rápida progresión.

Según el estudio de Keet, Krjnen et al.<sup>417</sup>, los hombres que hicieron la seroconversión en 1988-1991 fue más frecuente que progresaran rápidamente a  $\text{CD4} < 10^6 / \text{l}$  que los hombres que lo hicieron en 1984-1987.

En nuestro trabajo tenemos que la media de años transcurridos T-INF desde que se diagnostica el VIH es de 4.9 años, por lo que corresponden al período de 1989-90 (aproximadamente) y progresaron rápidamente de forma global.

Estas 2 características fueron correlacionadas. Las mismas variables fueron predictivas para progresión a cifras de CD4 menores, el supuesto de pacientes que nunca recibieron tratamiento precoz con ZDV y aquellos que  $CD4+ < 400 \times 10^6/l$  después de la seroconversión.

Esto confirmó los hallazgos de **Pedersen et al.**<sup>418</sup>, y **Schechter et al.**<sup>419</sup> de que la presentación clínica de la infección primaria VIH-1 predice la subsiguiente progresión de la enfermedad.

**Page et al.**<sup>420</sup>, encontraron que no existía en los tipos de práctica sexual o número de patrones sexuales en hombres diagnosticados con sarcoma de Kaposi con otros comparados con aquellos con otras condiciones de SIDA en un estudio de seroconvertidos de 5 cohortes en 5 continentes. Un agente transmitido sexualmente puede causar sarcoma de Kaposi, cuya incidencia en hombres homosexuales ha declinado como con las prácticas de sexo seguro han incrementado en aquella población, pero mantiene una hipótesis si es un buen candidato para el agente. El posible papel de la variación de la cadena viral se discutirá posteriormente.

### V.III.3. COFACTORES POSIBLEMENTE VIRALES

Infecciones virales concomitantes están conduciéndose como candidatos para cofactores porque han mostrado ciertos estudios que otros virus pueden regular la expresión VIH *in vitro*, ejemplo: el VHB y virus linfotrópico humano tipo I: HTLV-I. Otras virosis que han sido propuestas incluyen el citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, herpes simple tipo 2 (VHS-2), herpes Zoster (VHZ), VHB y HTLV-II/III. Los cuatro primeros pertenecen a la familia herpes virus, y todos los virus nombrados arriba pueden establecer la vida media de la infección.

**Detels et al.**<sup>374</sup>, encontraron una alta asociación con títulos altos de CMV y desarrollo de SIDA en varones homosexuales y **Webstern et al.**<sup>369</sup> reflejaron diferentes grados de hemofilicos en diversas seroconversiones positivas y negativas de CMV.

**Polk et al.**<sup>421</sup>, informaron de una asociación con título de anticuerpo CMV y progresión a infección oportunista pero no a sarcoma de Kaposi, sugiriendo quizás que el CMV es un marcador de incremento de comorbilidad más que un factor acelerador en la progresión de la enfermedad.

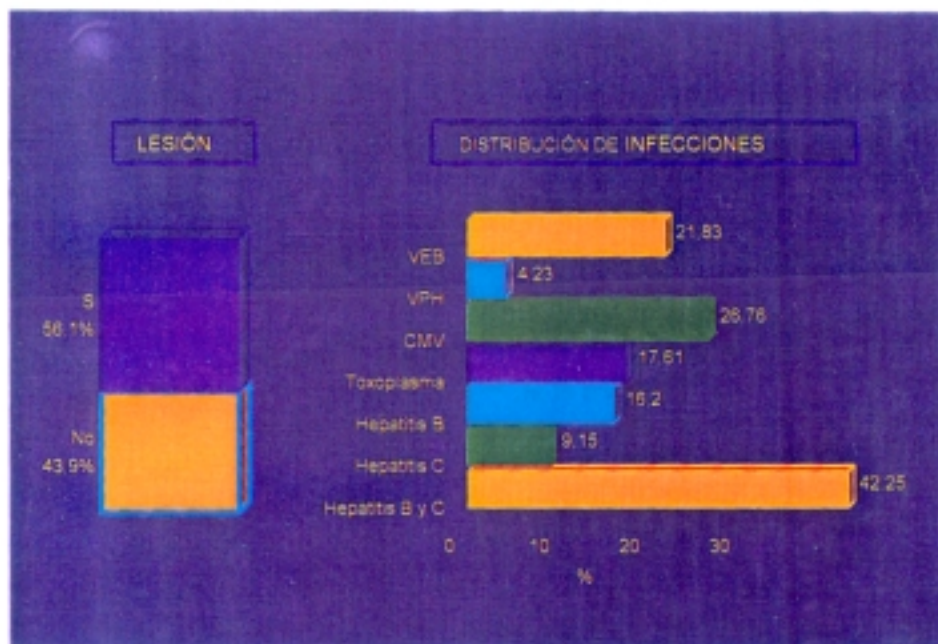
**Van Grieben et al.**<sup>422</sup> encontraron que un caso en el que el virus herpes Zoster-varicela que era un cofactor en hombres homosexuales mientras que, **Weiss et al.**<sup>423</sup>, informaron que la coinfección con HTLV-I aumentó el grado de desarrollo de SIDA en una cohorte de ADVP.

Por otra parte, la presencia de anticuerpos HTLV-I mostraron falta de asociación con la progresión de la enfermedad en una cohorte de ADVP seguida en el **San Francisco General Hospital** (datos no publicados en 1993) y la incidencia de virus herpes Zoster

no fue asociada con la progresión de la enfermedad en una cohorte en la Clínica Ciudad de San Francisco.

En un reportaje posterior de la cohorte **Clinic City**, HZV y HSV-2 mostraron asociaciones negativas con la progresión.

Los datos de infecciones víricas en presencia de lesiones orales obtenidos en nuestro estudio son: VEB: 21.83%, Toxoplasma: 17.61%, CMV: 26.76% y Hepatitis B: 16.20%, Hepatitis C: 9.15% y Hepatitis B y C un 42.25%. El VPH un 4.23%, frente a la ausencia de lesiones orales con un 25.23% de VEB, Toxoplasma con 19.82%, CMV con un 35.14%, Hepatitis B 15.32%, Hepatitis C: 8.11% y Hepatitis B y C con un 38.74%. El VPH es 5.41%. Los valores son casi similares.



**Gráfica 20.** Distribución de Infecciones Víricas.

### •V.III.3.1. HEPATITIS

La infección por los virus hepatotropos B, C y D es frecuente en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por compartir las mismas vías de transmisión.

Sin embargo, mientras que el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis delta (VHD) se transmiten eficazmente por vía sexual y parenteral, el virus de la hepatitis C (VHC) lo hace preferentemente sólo por vía parenteral. Esto explica que la prevalencia de infección por el VHC sea elevada en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) pero infrecuente en otros grupos de alto riesgo de infección por el VIH, como los homosexuales o los sujetos heterosexuales promiscuos <sup>424, 425</sup>. Puesto que la infección por el VHC condiciona enfermedad hepática crónica en más de la mitad de los pacientes, en regiones como España donde los ADVP constituyen el grupo mayoritario de sujetos con infección VIH, una gran proporción de pacientes VIH+ tienen una hepatopatía crónica por VHC y en menor grado por VHB y VHD<sup>426, 427</sup>.

A medida que la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH va alargándose, como resultado de la administración de tratamientos antirretrovirales y medicación profiláctica para las principales infecciones oportunistas, están adquiriendo mayor relevancia procesos que hasta ahora infrecuentemente comprometían la vida de los pacientes VIH+.

En España, la hepatopatía crónica de etiología viral es una de esas enfermedades emergentes <sup>428</sup>, y con toda certeza, una causa creciente de morbilidad y de mortalidad <sup>429, 430</sup>.

En un estudio se valora el impacto de la enfermedad hepática viral sobre la enfermedad y la morbilidad hospitalaria en pacientes infectados por VIH.

Hasta hace poco tiempo, la esperanza de vida de los sujetos infectados por el VIH se veía comprometida particularmente por la aparición de infecciones oportunistas que, de modo irremediable, afloran cuando el descenso de los linfocitos CD4+ se hace crítico<sup>40</sup>. En este contexto, la presencia de otras enfermedades concomitantes, como la hepatopatía crónica viral, constituía un problema menor que muy pocas veces llegaba a tener protagonismo, en cuanto a morbilidad y mortalidad se refiere.

En los últimos 7 años, la introducción de fármacos antivirales, especialmente la zidovudina y la didanosina, y el inicio de la profilaxis primaria para algunas infecciones, particularmente la neumonía por *Pneumocystis carinii*, han espaciado el intervalo libre de enfermedad y la esperanza de vida de los sujetos VIH positivos <sup>431, 258</sup>.

El cambio en la incidencia de enfermedades asociadas a la infección por el VIH ha supuesto que adquieran relevancia procesos que hasta ahora no la tenían por no haber tenido tiempo suficiente para desarrollar sus complicaciones.

La infección por los virus hepatotropos B, C y delta es particularmente frecuente en el colectivo de ADVP, en el que se han descrito tasas de hepatitis crónicas del 15,50 y 6% respectivamente, para cada uno de los virus <sup>427</sup>.

La consecuencia de todo ello, es que los ADVP infectados por el VIH constituyen una población diana especial para la superinfección por el VHD<sup>432, 433</sup>. La hepatitis crónica delta es la de peor evolución y, en los pacientes VIH+, se ha subrayado que su desfavorable pronóstico podría acelerarse<sup>434, 435</sup>. La historia natural de las hepatitis crónicas virales adopta unas características diferenciales en los sujetos infectados por el VIH, en los que el déficit inmunológico posibilita una mayor replicación de los virus hepatotropos<sup>436</sup>.

Este efecto será más evidente en las regiones donde los ADVP constituyen la mayor parte de la población VIH-positiva, puesto que en ellos la prevalencia de hepatopatía crónica viral es desproporcionadamente elevada con respecto a otros grupos de riesgo.

El único tratamiento disponible para las hepatitis crónicas virales es el interferón (IFN). En nuestros pacientes, encontramos que algunos sí presentan tratamiento, otros no puesto que no se ha hecho biopsia transhepática como diagnóstico complementario por los niveles de trombopenia; algunos se niegan. En alrededor de la mitad de los pacientes no infectados por VIH las transaminasas se normalizan tras la administración de IFN, aunque las recidivas de la enfermedad hepática son frecuentes al suspender la medicación<sup>437, 438</sup>. El grado de respuesta al interferón que presentan los pacientes VIH positivos con hepatitis crónica viral no es bien conocido. Estudios preeliminares<sup>439, 440</sup> indican que es similar al de los sujetos VIH-negativos, aunque disminuye en los pacientes gravemente inmunocomprometidos por el VIH<sup>439</sup>. La oportunidad de reducir el riesgo tardío de complicaciones de la hepatitis crónica viral, incluido el hepatocarcinoma, mediante el empleo de IFN, aconseja identificar precozmente y tratar los pacientes con hepatitis crónica viral con escasa inmunosupresión por el VIH.

#### •V.III.4. OTROS SINTOMAS PREDICTORES DE SIDA

Además de la seroconversión sintomática VIH, la cual probablemente ocurre en una minoría de pacientes con infección, algunos otros signos y síntomas asociados con la infección VIH, referidos en la literatura más inicial como Complejo relacionado con SIDA o condiciones (ARC) son pronóstico para SIDA.

El más importante de estos es la Candidiasis oral (muguet) y la leucoplasia vellosa oral, el último es una lesión primeramente identificada en pacientes con VIH, pero no exclusiva.

Ambas ocurren frecuentemente, y son predictoras de SIDA independientemente del nivel de linfocitos CD4+.

De las dos, la candidiasis oral aparece como la más fuerte predictora de SIDA y las dos formas: la eritematosa y la pseudomembranosa predicen similares grados de progresión a SIDA<sup>169</sup>.



La Candidiasis oral ha sido utilizada como un marcador de severidad de enfermedad en clasificación de infección VIH. La concurrencia con xerostomía en la enfermedad VIH puede añadir una predisposición a desarrollar candidiasis.

La frecuencia de aislamiento de las especies de *Cándida* se incrementan con la enfermedad VIH y con bajos cocientes de CD4/CD8.

Está claro que la leucoplasia vellosa no es absolutamente específica de la enfermedad VIH, pero sí es justa manifestación de una inmunosupresión severa. Así mismo, la leucoplasia vellosa aparece como una lesión que indica un pobre pronóstico.

Generalmente el hallazgo de sarcoma de Kaposi de un varón joven que no esté recibiendo tratamiento inmunosupresor es patognomónico de SIDA. Nosotros hemos recogido estos datos en el apartado Otras Causas de Sintomatología.

Suele aparecer esta lesión cuando el estado inmunológico del paciente aún no ha sufrido todavía deterioro normal de la progresión de la enfermedad.

Las lesiones gingivales en VIH pueden aparecer antes de un descenso dramático en los recuentos celulares de CD4+, mientras que no ocurre lo mismo con la VIH-periodontitis que se ve principalmente en casos con bajos cocientes CD4/CD8 y con otras lesiones extraorales de VIH.

Las úlceras aftosas, pueden verse durante la enfermedad aguda asociada con la seroconversión VIH y puede asociarse a úlceras esofágicas y faríngeas. Por otra parte la estomatitis gangrenosa se ha descrito en pacientes infectados con VIH, la severidad aumenta con el descenso de los recuentos celulares CD4+. Algunas personas infectadas VIH en un estadio precoz de la infección se quejan de xerostomía, algunas veces con agrandamiento de la glándula parótida y ahora está claro que está disminuido los grados de flujo parotídeo y submaxilar y hay alteraciones bioquímicas <sup>441, 442</sup>, a pesar de haber anteriormente artículos negándolo <sup>443</sup>. Los datos referentes a estos síntomas son recogidos en el CRD (cuaderno de recogida de datos).

Hay descrito un infiltrado difuso linfocitario de CD8+ en el parénquima ganglionar.

Otra patología frecuente en los pacientes VIH son las neuropatías, suele existir dolor que se resuelve espontáneamente. Las neuropatías pueden afectar alguno de los pares craneales, particularmente el VIII y el V, y pueden causar pérdida facial sensorial. No hemos encontrado ningún caso de esta patología.

Confrontando los valores linfocíticos de los CD4+, con la presencia de lesiones orales, hay una clara correlación negativa fuerte: a medida que los linfocitos van disminuyendo por debajo de 300/ml ocurren la mayoría de las lesiones orales.

Estudios prospectivos, evidenciaron que la gran proporción de pacientes con leucoplasia vellosa y candidiasis oral progresaron a SIDA.

La correlación entre el descenso de linfocitos CD4+ y la presencia de lesiones orales es positiva significativamente en los sujetos seropositivos.

Confrontando los valores linfocíticos del estudio de **Barone y Ficarra** <sup>2</sup> de los CD4+ con la presencia de lesiones orales hay una clara correlación negativa fuerte: a medida que los linfocitos van disminuyendo < 300/ml ocurren la mayoría de las lesiones orales. Estudios prospectivos, evidenciaron la gran proporción de pacientes con leucoplasia vellosa y candidiasis oral que progresan a SIDA.

La correlación entre el descenso de linfocitos CD4 y la presencia de lesiones orales candidiasis oral y leucoplasia vellosa es positiva significativamente en los pacientes seropositivos <sup>444</sup>.

Síntomas constitucionales, como fiebre persistente, sudoración, pérdida de peso, diarrea, son también datos pronósticos independientemente de la pérdida de linfocitos CD4+, pero tiende a ocurrir relativamente cercano al desarrollo de SIDA. Vesículas de Herpes Zoster han sido asociadas con progresión rápida de la enfermedad pero en otros estudios no <sup>35, 445</sup>. La presencia de herpes Zoster diagnosticado en la fase precoz de la infección sobre todo si es severo o recurrente, ofrece un peor pronóstico. Nosotros hemos recogido datos descriptivos acerca de esta patología, pero no lo hemos descrito y analizado estadísticamente, por corresponder la mayoría de los casos a presentaciones extraorales.

#### •V.III.5. IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO

Además de la zidovudina (AZT), otros dos fármacos han sido aprobados comercialmente en España y gozan de probada experiencia: la didanosina (ddI) y la dideoxicitidina (ddC). Otras moléculas están siendo evaluadas en diferentes ensayos clínicos, con resultados preeliminares prometedores.

Pueden utilizarse la estavudina (d4T) y la lamivudina (3TC), los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (nevirapin, zalcitabina) y los inhibidores de la proteasa (saquinavir, L-524, o ABT 538).

La mayoría de nuestros pacientes reciben tratamiento antirretroviral y otros medicamentos relacionados con la patología VIH. En la gráfica 21, hacemos una descripción detallada de los mismos, con datos de frecuencia.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que la replicación viral era mínima durante el período asintomático de la infección por VIH. Parecía congruente que la fase de latencia clínica se correspondiera con una carga viral reducida.

Sin embargo, observaciones recientes han puesto de manifiesto que la replicación viral es continua y elevada durante todas las fases de la infección por VIH.

Cada día se producen entre 100 y 1000 millones de nuevas partículas virales y se renueva un 30% de la carga viral en los sujetos infectados. A la vez se destruyen y se regeneran alrededor de 2000 millones de linfocitos T CD4+. La consecuencia final de esta lucha, es el agotamiento del sistema inmune y el desarrollo del síndrome conocido como SIDA <sup>446</sup>.

Otra de las consecuencias de la alta tasa de replicación del VIH es la ampliación de los errores genéticos cometidos por la transcriptasa inversa, que facilitan la emergencia de cepas mutantes con resistencia a los fármacos antivirales.

Además, las cepas resistentes pueden demostrarse de forma primaria, esto es en ausencia de exposición previa al fármaco <sup>447</sup>.

Las combinaciones de ZDV más ddC o de ZDV más ddI han demostrado ser más eficaces que la monoterapia con estos mismos fármacos, valorando los resultados con diversos marcadores biológicos <sup>291, 448</sup>.

Los mejores resultados se han obtenido con la combinación de ZDV más 3TC, esta combinación produce una mayor elevación de los linfocitos CD4+ y un mayor descenso de la carga viral, con un efecto más sostenido en el tiempo y que se prolonga por más de 48 semanas <sup>449</sup>.

TRATAMIENTO SEGÚN ESTADO INMUNOL

P. LENTOS		
	n	%
Ninguno	2	100

P. RÁPIDOS		
	n	%
Otros	2	22,2
Ninguno	2	22,2
AZT + ddC	2	22,2
ddC + otros	1	11,1
AZT + ddI + otros	1	11,1
AZT + ddC + otros	1	11,1

EST. PERSISTENTES	n	%
AZT	7	22,6
Otros	1	3,2
Ninguno	10	32,3
AZT + ddI	2	6,5
AZT + ddC	3	9,7
AZT + otros	2	6,5
ddI + otros	2	6,5
ddC + otros	1	3,2
AZT + ddI + otros	2	6,5
AZT + ddC + otros	1	3,2

Gráfica 21. Tratamiento VIH.

Los pacientes que fueron sometidos a tratamiento precoz con AZT, evidenciaban un mejor en sus concentraciones de linfocitos CD4+ y cierto retraso en la progresión a CRS y SIDA. Esta mejoría no se mantuvo al término del seguimiento, de tal forma que la supervivencia a los 3 años fue similar <sup>262</sup>.

Así concluimos que el beneficio terapéutico fue manifiesto en términos de retraso en la progresión de la enfermedad y mejora en el comportamiento de indicadores biológicos (básicamente linfocitos CD4+ y Ag p24)

Así con el ddI se manifestaron en estudios con este fármaco menor número de episodios de SIDA y fallecimientos, junto una mejoría de los indicadores biológicos de progresión de la enfermedad (ag p24 y linfocitos CD4+).

La toxicidad hematológica de la ZDV obliga a realizar controles analíticos periódicos, generalmente mensuales. Cuando la hemoglobina cae por debajo de 8 gr/dl, debe transfundirse al paciente y disminuir la dosis de ZDV en 250 mg/día. Si se requieren transfusiones repetidas, por ejemplo 3 ó más en un período de tres meses, se aconseja suspender la medicación.

Cuando la toxicidad de la ZDV es sobre la serie blanca y los neutrófilos se sitúan entre 500 y 1000/ml hay que disminuir la dosis del fármaco en 250 mg/día. Se suspenderá por completo si la granulopenia es inferior a 500/ml.

El tratamiento con ZDV está indicado en los pacientes con SIDA, CRS y en aquellos sujetos infectados por VIH que tengan cifras de linfocitos CD4+ por debajo de 500/mm<sup>3</sup> y, además, datos clínicos o biológicos de progresión de la enfermedad. Estos últimos se refieren a una elevación de los niveles séricos de la neopterinina y/o β-2 microglobulina, cifras elevadas de antigenemia p24 y una caída brusca de las cifras de células linfocitarias CD4+<sup>450</sup>.

Los fármacos que, los pacientes de nuestro estudio, estaban tomando dentro del apartado de Otros, son en su mayoría tratamiento de la sintomatología VIH; destacan la Dapsona, que entre sus efectos secundarios está la anemia hemolítica, albuminuria y agranulocitosis, también el Interferón α con anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia secundarias al fármaco. También tienen toxicidad hemática descrita la Sulfadiazina, la Pentamidina ...

El Acyclovir produce un aumento de las transaminasas GOT, GPT y GGT. El tratamiento antirretroviral de Zalcitabina o ddC origina entre otros: Aftas secundarias que remiten tras la suspensión del fármaco.

#### V.IV. CAMBIOS EN LAS TENDENCIAS DE INCIDENCIA EN ESPAÑA

Los resultados muestran que en nuestro estudio la incidencia de SIDA ha sufrido una tendencia a aumentar el número de casos existentes, aunque el grado de crecimiento ha sido variable en el tiempo y también entre los diferentes grupos de población clasificados por edad y sexo y categoría de transmisión del virus VIH.

En 1993, el número ajustado de casos diagnosticados en Septiembre fueron de 24.519. De estos, 15.652 fueron ADVP, 3.679 eran homosexuales y bisexuales y 1.753 casos de infección heterosexual desde 1989.

Durante los primeros nueve meses de 1995 se han notificado en España 5098 casos nuevos de SIDA, con lo que el número total de casos acumulados desde 1981 alcanza los 34.618. Los casos pediátricos (menores de 13 años) ascienden a 688 (2%). En 17.057 casos (49.4%) ha sido notificado su fallecimiento. El aumento en la notificación de casos nuevos que se han observado desde 1994 es debido en parte a la incidencia todavía creciente de esta enfermedad en España, y también a la reciente ampliación de los criterios de definición del caso.

El análisis de los 6395 casos con fecha de diagnóstico en 1994 refleja que la mayor parte son hombres (80.3%) y tienen edades comprendidas entre 25 y 39 años (76.0%). La categoría de transmisión más frecuente continúa siendo la de usuarios de drogas por vía parenteral (65.6%). El segundo lugar es ocupado por los casos atribuidos a transmisión heterosexual (12.8%), y le siguen los hombres con prácticas homosexuales (11.1%). El 0.9 % fueron casos de transmisión madre-hijo.

La notificación de los casos diagnosticados en los últimos años no es totalmente completa debido al retraso que se produce desde que se diagnostican los casos hasta que su notificación es recibida por el Registro Nacional. Esto ha de tenerse en cuenta en la interpretación de las tablas que se adjuntan.

Al corregir el retraso en la notificación se observa que la incidencia anual sigue siendo creciente. La incidencia corregida supera desde 1991 los 5000 casos nuevos de SIDA al año, y en 1994 supera los 7000. De estos últimos, el 19.5% corresponden a las enfermedades incluidas en la nueva definición de caso. La incidencia anual de SIDA sigue aumentando en usuarios de drogas parenterales y en la transmisión heterosexual. En hombres homo y bisexuales se observa una estabilización desde 1992.

Globalmente en España se produce desde 1991 más de un caso al año por cada 10.000 habitantes. Trece Comunidades Autónomas presentaron tasas superiores a un caso por 10.000 habitantes en 1994, y cuatro de ellas, Madrid, País Vasco, Cataluña y Baleares superaron los 2 casos por 10.000.

#### **SIDA EN ESPAÑA. CASOS DIAGNOSTICADOS DESDE ENERO DE 1994**

Número y porcentaje de casos que cumplen los criterios de la definición Europea de 1993. Registro Nacional de SIDA. Actualización: 30 de Septiembre de 1995.

CC. AA de residencia	Definición de 1988		Definición de 1993		Total	
	N	%	N	%	N	%
Andalucía	1104	80.2	272	19.8	1376	100.0
Aragón	115	71.9	45	28.1	160	100.0
Asturias	145	85.3	25	14.7	170	100.0
Baleares	195	85.2	34	14.8	229	100.0
Canarias	141	82.9	29	17.1	170	100.0

Cantabria	63	78.7	17	21.3	80	100.0
Castilla y León	208	80.6	50	19.4	258	100.0
Castilla La Mancha	106	75.2	35	24.8	141	100.0
Cataluña	1512	79.7	386	20.3	1898	100.0
Com. Valenciana	558	78.4	154	21.6	712	100.0
Extremadura	75	78.9	20	21.1	95	100.0
Galicia	367	81.0	86	19.0	453	100.0
Madrid	951	79.1	515	20.9	2466	100.0
Murcia	118	86.1	19	13.9	137	100.0
Navarra	114	91.2	11	8.8	125	100.0
País Vasco	605	86.6	94	13.4	699	100.0
La Rioja	55	79.7	14	20.3	69	100.0
Ceuta	7	87.5	1	12.5	8	100.0
Melilla	12	100.0			12	100.0
Extranjero	17	89.5	2	10.5	19	100.0
Desconocido	18	85.7	3	14.3	21	100.0

•Dentro de CASOS DE SIDA confirmados y acumulados hasta el 30-09-1995 notificados por el Hospital de la Princesa, tenemos:

•CASOS DE SIDA NOTIFICADOS Y CONFIRMADOS: 536

•Notificados antes por otro centro: 24

•Con residencia en otra Comunidad: 26

Por Sexo: - Hombres: 454 , - Mujeres: 82

•Por grupos de Edad (años) al diagnóstico de SIDA :

-No consta:	4
-15-19 :	1
-20-29 :	163
-30-39 :	246
-40-49 :	74
-50-59 :	27
->59 :	21

•Por grupos de transmisión:

-No consta:	44
-Hombres homo/bisexuales	169
-Usuarios de drogas vfa parenteral	254
-H + UDVP	13
-Receptores de transfusión	3
-Transmisión Heterosexual	40
-Desconocido/ otro	13

•Por tipo de Patología al diagnóstico de SIDA:

-Sólo sarcoma de Kaposi	54
-Sólo neumonía por P. Carinii	121
-Sólo tuberculosis	116
-Otras infecciones oportunistas	187
-S. Kaposi + infección oportunista	10
-Sólo linfoma	19
-Sólo encefalopatía por VIH	8
-Sólo síndrome caquético por VIH	21

•CASOS DE SIDA CONFIRMADOS Y ACUMULADOS HASTA EL 30-09-1995.  
NOTIFICADOS POR HOSPITALES DE LA C. M.

-CON RESIDENCIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID-

•Por grupos de transmisión:

-No consta:	354
-Hombres homo/bisexuales (H)	1333
-Usuarios de drogas vfa parenteral (UDVP)	5743



-H + UDVP	103
-Receptores de hemoderivados	107
-Receptores de transfusión	52
-Hijos de madre seropositiva (T. vertical)	178
-T. Heterosexual	622
-Desconocido/otro	215

**•CASOS DE SIDA CONFIRMADOS Y ACUMULADOS HASTA EL 30-09-1995  
NOTIFICADOS POR HOSPITALES DE LA C.M  
CON RESIDENCIA EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

**•POR CENTRO NOTIFICADOR:**

*Gregorio Marañón		1591
*Ramón y Cajal		1006
*La Paz		789
*12 de Octubre		872
*Puerta de Hierro		243
*Jiménez Díaz		429
*Clínico San Carlos		611
*La Princesa		486
*Carlos III	936	
*Universitario de Getafe		257
*Niño Jesús		14
*Móstoles	348	
*Severo Ochoa		285
*Sandoval	3	
*La Fuenfría		1
*Instituciones Penitenciarias		430
*Príncipe de Asturias	286	
*Guadarrama		10
*Protección de Menores		1
*Gómez Ulla		18
*H. del Aire		1
*Atención Primaria		3
*Privados	2	
*Otras Comunidades	82	
*Otras fuentes		1
*No consta	2	

La incidencia de SIDA ha experimentado un crecimiento lineal. Mientras que todos los grupos experimentaron un crecimiento, se pueden apreciar variaciones en los diferentes grupos.

La tendencia global reflejada por el grupo de ADVP es el más grande. El grupo de heterosexuales se despliega lentamente comparado con los otros grupos y aumenta su frecuencia desde 1989. La incidencia de SIDA entre los receptores de sangre y hemoderivados ha descendido lentamente desde 1988.

Con el análisis retrospectivo de categorías las mujeres exhiben tendencias similares al patrón masculino. Desde 1989, hay un alto incremento de variación observada entre aquellos cuya edad es similar a los 30 años, que los inferiores a 30 años.

Alguna interpretación de los resultados de este estudio deben considerar los efectos posibles de una infravaloración por no declararse los casos, o al contrario de sobreexcederse.

Las mejoras introducidas por los sistemas regionales de registro, tales como el establecimiento de los sistemas de búsqueda de los casos activos, declaración obligatoria y certificados de defunción hacen mucho más completo el nivel de cobertura.

Se asume una infradeclaración entre 10 y 30% , similar al que se describe para otros países, por lo que aparece poco común que esto suponga una interpretación errónea en las tendencias.

Las tendencias pueden haber sido moderadamente afectadas por los cambios en la definición del caso de SIDA.

También pueden haber disminuído los casos de diagnóstico de SIDA el uso de terapia antirretroviral y la profilaxis contra las infecciones oportunistas (medidas introducidas en España progresivamente desde 1987) y esto puede contribuir a un enlentecimiento de las tendencias en la incidencia.

Así, aunque la incidencia se ha elevado constantemente en los años recientes en España, una meseta se ha alcanzado en algunos grupos, mientras en otros, la incidencia se ha convertido como un ascenso inminente. Hallazgos similares se han descrito para los Estados Unidos. Los ADVP son el grupo más numeroso de los casos de SIDA y su evolución determina mayoritariamente las tendencias epidémicas generales.

Algunas medidas de control han tenido un efecto positivo y esto se refleja en la incidencia.

La introducción en 1985, por ejemplo de un tratamiento obligatorio de los productos sanguíneos de factores y la regulación gubernamental de la donación sanguínea, introducido entre 1985 y 1987 ha afectado favorablemente la incidencia.

En cambio, algunos programas, tales como los dirigidos hacia los ADVP y para la prevención de la transmisión heterosexual, no han conseguido sus objetivos iniciales.

Los casos debidos a heterosexualidad tienen un cociente aproximado de 1:1 varón-mujer, a pesar de la alta proporción de varones ADVP y la grandísima afinidad de transmisión heterosexual VIH de varón-a -hembra más que de hembra-a -varón.

Debería añadirse que la detección de diferencias específicas en las tendencias en cuanto a la edad ha resultado una elevación en la edad significativa de los casos de SIDA.

Se puede atribuir a que se está produciendo una caída en el número de jóvenes que se convierten en ADVP y la edad concomitante de las parejas sexuales. Más o menos, los más jóvenes que comienzan el uso de drogas en nuestros días utilizan menos frecuentemente la administración intravenosa, y toman más comúnmente precauciones para evitar la infección a diferencia de los ADVP de más edad que son refractarios a cambiar sus hábitos.

Así, el comportamiento diferencial en cuanto a la especificidad en la edad reflejado en las tendencias de incidencia actual debería ser interpretado como un signo positivo <sup>451</sup>.

En conclusión, el SIDA epidémico en España, puede ser considerado como la suma total de las respectivas subepidemias activas entre los diferentes grupos de población. Las tendencias de incidencia están elevándose frecuentemente y el control requiere acción específicamente asignada a cada grupo.

Desde 1981, cuando se diagnosticó el primer caso de SIDA en España, se ha ido incrementando la incidencia con un total acumulado de 22655 casos referidos el 31 de Diciembre de 1993 <sup>451</sup>. Aunque el desarrollo de la epidemia de SIDA ocurrió más tarde en España que en otros países del Oeste, el incremento en la incidencia ha sido comparativamente mayor en los años recientes, dando a España la tasa más alta de incidencia anual en el continente <sup>452</sup>.

Uno de cada 5 casos referidos por Europa, es atribuido a España, que tiene el segundo puesto en el número global de casos, y es el primero en el de pacientes con SIDA afectos de uso de drogas vía parenteral (ADVP) y casos de transmisión vertical de madre-hijo.

España fue el primer país europeo que reconoce la prevalencia de casos de SIDA entre los ADVP, un fenómeno que ha caracterizado el patrón epidemiológico de SIDA en Europa como una totalidad desde 1991.

Comparado con otros grupos de transmisión, hay una lenta emergencia de los casos de transmisión heterosexual, en cambio la variación ha sufrido una modificación ascendente a partir de 1993.

España se caracteriza por destacar en el alto número de casos declarados de TBC. La importancia epidemiológica de la asociación VIH y la TBC es un hecho bien conocido, de forma que la incidencia de esta enfermedad se ha incrementado en diferentes países desde que se comunicaron los primeros casos de SIDA y, en zonas endémicas constituye uno de los cuadros infecciosos más importantes asociados a la infección VIH. En series de EE.UU la tuberculosis se desarrolla en el 2-10% de los casos con SIDA. En el Hospital Gregorio Marañón (Madrid), **Costa, Damiano y Rubio**; nos refieren que la prevalencia de tuberculosis en enfermos con VIH es del 8.8% y del 40% en pacientes con SIDA.

Nosotros en nuestro trabajo hemos obtenido que en el diagnóstico de patología TBC sistémica tenemos 7 casos (2.8%), 246 casos que no (97.2%)- Con la prueba de Mantoux, es positiva en 45 casos (17.8%) y negativo en 208 casos (82.2%).

La presencia de TBC sistémica en diagnóstico de lesión oral es de 5 casos (3.52%) y el Mantoux es positivo en 27 casos (19.01%).

No existe evidencia de que la infección VIH predisponga a la infección por el *Micobacterium tuberculosis*.

Sin embargo, las personas infectadas previamente por este bacilo (Mantoux +) es más probable que desarrollen tuberculosis si existe coinfección por VIH, debido al deterioro de la inmunidad celular.

No hemos recogido la clínica de la tuberculosis, que varía con el grado de la inmunosupresión. El test cutáneo de la tuberculina con 5 U de PPD debe ser realizado a todos los enfermos con infección VIH. Es positivo en el 25% de los enfermos con SIDA y en el 87% de los pacientes con infección VIH sin SIDA.

diagnóstico de lesiones orales y determinación de posibles factores de progresión (edad, sexo, peso e incluso las mismas lesiones orales); es una labor compleja. La mayoría de los estudios que han realizado experiencias similares han actuado en los inicios de la infección VIH (en los que no estaba instaurada una terapia antirretroviral eficaz) o en grupos homogéneos de riesgo.

Este estudio puede ser un inicio del estudio de la enfermedad VIH en nuestro país, que presenta unas características definidas respecto al resto de Europa, un estudio intenso ahondando en grupos de riesgo que pueden pasar más desapercibidos y los diferentes patrones de evolución que tienen lugar en el curso de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana. El diagnóstico de lesiones orales tiene gran importancia en esta patología puesto que en ocasiones se utiliza como marcador de evolución.

## **VI. CONCLUSIONES**

I. El descenso del porcentaje de linfocitos CD4+, se *asocia significativamente* a la presencia de lesiones orales. Las lesiones orales del grupo A (Candidiasis, Herpes y Aftas), también se asocian a este descenso.

II. Los parámetros bioquímicos, inmunológicos y hematológicos *no se relacionan significativamente* a las Lesiones del grupo C (Sarcoma de Kaposi, Leucoplasia Velloso, y Cáncer Oral), y grupo D (Neuropatía Mentoniana, Adenopatía y Agrandamiento de Parótida).

III. Los grupos de lesión C y D tienen *relación estadística* con el descenso en las cifras de Glóbulos rojos, Leucocitos, Hematocrito y  $\beta$  2 microglobulina; y con el ascenso en las cifras de Bilirrubina total y el Volumen Corpuscular medio(VCM).

IV. Las lesiones orales del grupo A, se *asocian significativamente* a los patrones inmunitarios de evolución VIH. La diferencia estriba fundamentalmente en los Progresadores Rápidos y los Progresadores Lentos.

V. La Buena Higiene frente a la Mala Higiene, *disminuye significativamente* la prevalencia de patología gingivo-periodontal (Lesiones del grupo B), como era de esperar. En el resto de lesiones no ocurre esta asociación.

VI. El enfermo Sintomático, con SIDA definido y con Tratamiento antirretroviral instaurado muestra una *asociación significativa* de las lesiones orales con un empeoramiento del estado evolutivo.

VII. Las lesiones orales tienen una *mayor prevalencia* en Progresadores Rápidos (P.R.) y en los Estables Persistentes (E.P.). Su diagnóstico puede indicar el estado evolutivo general del paciente.

VIII. *La mayor prevalencia* de lesiones orales en Progresadores Rápidos (P.R.) y en los Estables Persistentes (E.P.), nos hace considerar la importancia de la detección de estas patologías para indicar el estado evolutivo de un paciente.

IX. En el caso de ausencia de recuento linfocitario de CD4+, la aparición de lesión oral tiene valor diagnóstico para iniciar tratamiento antirretroviral.

X. En contra de lo esperado, la prevalencia de Tuberculosis sistémica en nuestra población de estudio es menor que los datos epidemiológicos declarados.

XI. Tamaños muestrales amplios son los únicos en detectar la existencia de Progresadores Rápidos y Progresadores Lentos, que normalmente en muestras pequeñas pasan desapercibidas.



## **VII. BIBLIOGRAFIA**

- 1- Barr CE, López MR, Rua-Dobles A., et al. "HIV-associated oral lesions: immunologic, virologic and salivary parameters". *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 295-8.
- 2- Barone R, Ficarra G, Gaglioti D, Orsi A, Mazzotta F. "Prevalence of oral lesions among HIV- infected intravenous drug abusers and other risk groups". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 169-73.
- 3- Temin HM, Mizutani S. "RNA- dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus". *Nature* 1970; 226: 1211-3.
- 4- Baltimore D. "Viral RNA dependent DNA polymerase". *Nature* 1970; 226: 1211-3.
- 5- Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, et al. "Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultures lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma". *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415.
- 6- Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)". *Science* 1983; 225: 63-6.
- 7- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. "Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS". *Science* 1984; 225: 497-500.
- 8- Clavel F, Guetard D, Brun-Bezinet F, et al. "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS". *Science* 1986; 233: 343-6.
- 9- Garry RF, Fermin Cd, Hart DJ, et al. "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS". *Science* 1990; 250: 1127-9.
- 10- Clark SJ, Saag MS, Decker WD. "High titers of cytopathic virus in plasma of patients with primary human immunodeficiency virus type I infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 954-60.
- 11- Greene WC. "The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
- 12- Lusso P, De María A, Mainati M, et al. "Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8+ T lymphocytes by human herpesvirus 6". *Nature* 1991; 349: 53.
- 13- Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. "Macrophage and T cell-line tropisms of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp120 gene". *Nature* 1991; 349: 167-9.
- 14- Robinson, Zinkus. "Retrovirus humanos. Etiopatogenia". En: Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, Miró Meda JM, eds. *Guía Práctica del SIDA*. Masson-Salvat Medicina, 2ª Edición. Barcelona 1992; 5.
- 15- Goudsmith J. I Congreso Nacional sobre el SIDA. Abstract en SEISIDA 1991; 2 (3): 99. Madrid, 1991.
- 16- Pedersen C, Lindhardt B, Jensen B, et al. "Clinical course of primary HIV infection: Consequences for subsequent course of infection". *Br Med J*, 1989; 299: 154-6.
- 17- Ranki A, Valle S, Krohn M, et al. "Long latency precedes over seroconversion in sexually transmitted HIV infection". *Lancet* 1987; II: 589-93.
- 18- Allain JP, Laurian T, Paul D, Senn D. "Serological markers in early stages of HIV infection in hemophiliacs". *Lancet* 1986; 1233-6.
- 19- Goudsmith J, De Wolf F, Paul D, et al. "Expression of HIV antigen in serum and CSF during acute and chronic infection". *Lancet* 1986, II: 177-80.

- 20- Fernández-Cruz F, Desco M, García M, Lango N, González B, Zabay J. "Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV infected drug users". *AIDS* 1990; 4: 987-94.
- 21- Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. "HIV-2 infection associated with AIDS in West Africa". *N Engl J Med* 1987; 316: 1180-5
- 22- Cooper DA, MacLean P, Finlayson R, et al. "Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion". *Lancet* 1985; 1:537-40.
- 23- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. "Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type I infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 961-4.
- 24- Bonetti A, Weber R, Vogt MW, Wunderli W, Siegenthaler W, Luthy R. "Co-infection with human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) and cytomegalovirus in two intravenous drug users". *Ann Intern Med* 1989; 111: 293-6.
- 25- Koralnik IJ, Beaumanoir A, Hausler R, et al. "A controlled study of early neurologic abnormalities in men with asymptomatic human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1990; 323: 864-70.
- 26- Moss AR, Bachetti P. "Natural history of HIV infection". *AIDS* 1989; 3: 55-61.
- 27- Venet A, Lu W, Beldjord K, Andrieu JM. "Correlation between CD4 cell counts and cellular and plasma viral load in HIV-1 seropositive individuals". *AIDS* 1991; 5: 283-8.
- 28- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. "Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter". *N Engl J Med* 1990; 322 (14): 941-9.
- 29- Buira E, Gatell JM, Miró J, et al. "Long term survival of AIDS patients treated with AZT". *J AIDS* (en prensa)
- 30- Swanson CE, Cooper DA. "Factors influencing outcome of treatment with zidovudine of patients with AIDS in Australia". *AIDS* 1990; 4: 749-57.
- 31- Richman DD. "Susceptibility to nucleoside analogues of zidovudine resistant isolates of human immunodeficiency virus". *Am J Med* 1990; 88. (suppl. 5B): 8S-10S.
- 32- Jacobson MA, Bachetti P, Kolokathis A, et al. "Surrogate markers for survival in patients with AIDS and AIDS related complex treated with zidovudine". *Br Med J* 1991; 302: 73-8.
- 33- Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, et al. "Course of HIV infection in a cohort of homosexual and bisexual men: An 11 year follow-up study". *Br Med J* 1990; 301: 1183-8.
- 34- Buchbinder S, Hessel N, O'Malley P, et al. "HIV disease progression and the impact of prophylactic therapies in the San Francisco City clinic cohort: A 13 year follow-up". VII International Conference on AIDS. Firenze 1991, Abstract WC 42.
- 35- Moss AR, Bachetti P, Osmond D, et al. "Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS Related Condition: three year follow-up of the San Francisco General Hospital Cohort". *Br Med J* 1988; 296: 745-50.
- 36- Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. "The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with HIV type 1". *N Engl J Med* 1990; 322: 166-72.
- 37- Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. "The natural history of HIV infection". *J Infect Dis* 1988; 158: 1360-7.
- 38- Para M, Fass R, Pearl D, Williams T, Whitacre C. "Absolute lymphocyte count as a screen for CD4 counts". X AIDS Clinical Trial Group Meeting. Washington. 1990; Abstract n 13.
- 39- Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. "Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV infected persons". *J AIDS* 1991; 4: 770-6.

- 40- Miró JM, Buirra E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L et al. "Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana". *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 566-70.
- 41- Roy MJ, Damato JJ, Burke DS. "Absence of the seroreversion of HIV-1 antibody in seroreactive individuals". *JAMA* 1993; 269: 2876-9.
- 42- Heimer R, Myers SS, Cadman EC, et al. "Detection by polymerase chain reaction of human immunodeficiency virus type 1 proviral DNA sequences in needles of injecting drug users". *J Infect Dis* 1992; 165: 781-2.
- 43- Rutheford GW, Lifson AR, Hessol NA, et al. "Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow-up study". *BMJ* 1990; 301: 1183-8.
- 44- Kaplan EH, Heimer R. "A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1116-8.
- 45- San Francisco Department of Public Health, Surveillance Branch, AIDS Office. "HIV incidence and prevalence in San Francisco in 1992: summary report from an HIV consensus meeting". February 1992.
- 46- Chaisson RE, Moss AR, Onishi R, et al. "Human immunodeficiency virus infection in heterosexual intravenous drug users in San Francisco". *Am J Public Health* 1987; 77: 169-72.
- 47- Ciaffi L, Nicolosi A, Correa Leite ML, et al. "Incidence of HIV infection in intravenous drug users from Milan and Northern Italy, 1987-91. VIH International Conference on ADIS". Amsterdam, 1992; Th. C. 1552.
- 48- Choopanya K, Vanichseni S, Des Jarlais DC, et al. "Risk factors and HIV seropositivity among injecting drug users in Bangkok". *AIDS* 1991;5: 1509-13.
- 49- Sarkar SK, Sarkar K, Ponda S, et al. "Rapid spread of HIV among injecting drug users of North-eastern India: a new risk group of transmission in India". VIII International Conference on AIDS. Amsterdam, 1992; Th.C. 1554.
- 50- Des Jarlais DC, Friedman SR, Novick DM, et al. "HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987". *JAMA* 1989; 261: 1008-12.
- 51- Bigelow G. "Presentation to joint NIDA/NIAID session 13th AIDS Clinical Trials Group Meeting. Washington, DC: National Institute of Allergy and Infectious Disease, 1991".
- 52- Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, et al. "Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users". *N Engl J Med* 1989; 321: 874-9.
- 53- D'Aquila RT, Peterson LR, Williams AB, et al. "Race/ethnicity as a risk factor for HIV-1 infection among Connecticut intravenous drug users". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 503-13.
- 54- Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, et al. "Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco". *JAMA* 1989; 261: 561-5.
- 55- Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, et al. "Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections". *JAMA* 1988; 259: 55-8.
- 56- Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, et al. "Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners". *Lancet* 1992; 340: 1317-9.
- 57- Hollander H, Levy JA. "Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid". *Ann Intern Med* 1987; 106: 692-5.
- 58- Wofsy CB, Cohen JB, Hauer LB, et al. "Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus". *Lancet* 1986; 1: 527-9.

- 59- Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kohler C, et al. "Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms". *Lancet* 1988; 1: 259-62.
- 60- Taelman H, Bonneux L, Cornet P, et al. "Transmission of HIV to partners of seropositive heterosexuals from Africa". III International Conference on AIDS. Washington, DC, 1987; 23.
- 61- Wittek AE, Phelan MA, Wells MA, et al. "Detection of human immunodeficiency virus (SIV) across the genital mucosae of male and female rhesus macaques". IV International Conference on AIDS. Stockholm, 1988; 2: 121, 2581.
- 62- Schnittman SM, Greenhouse JJ, Psallidopoulos MC, et al. "Increasing viral burden in CD4+ T cells from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical disease". *Ann Intern Med* 1990; 113: 438-43.
- 63- Osmond D, Bachetti P, Chaisson RE, et al. "Time of exposure and risk of HIV infection in homosexual partners of men with AIDS". *Am J Public Health* 1988; 78: 944-8.
- 64- Goedert J, Eyster ME, Biggar RJ. "Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV): association with severe T-helper lymphocytes in men with hemophilia". *AIDS Res Hum Retroviruses* 1987; 3: 355-61.
- 65- Hira S, Wadhawan D, Nkowane B, et al. "Heterosexual transmission of HIV in Zambia". IV International Conference on AIDS. Stockholm, 1988; 1: 261, 4006.
- 66- Fischl M, Fayne T, Flanagan S, et al. "Seroprevalence and risks of HIV infections in spouses of persons infected with HIV". IV International Conference on AIDS. Stockholm, 1988; 1: 274, 4060.
- 67- Goedert J, Biggar R, Winn D, et al. "Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual men". *Lancet* 1984; 2: 711-5.
- 68- Nicholson J, McDougal J, Jaffe H, et al. "Exposure to human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and immunologic abnormalities in asymptomatic homosexual men". *Ann Intern Med* 1985; 103: 37-42.
- 69- Lehner T, Tao L, Panagiotidi C, Klavinskis LS, Brookes R, Hussain L, Meyers N, Adams SE, Gearing AJ, Bergmeier LA. "Mucosal model of genital immunization in male rhesus macaques with a recombinant simian immunodeficiency virus p27 antigen". *J Virol* 1994; Mar 68 (3): 1624-32.
- 70- Marmor M, Weiss LR, Lyden M, et al. "Possible female-to female transmission of human immunodeficiency virus". *Ann Intern Med* 1986; 105: 969.
- 71- Monzon OT, Capellan JM. "Female-to-female transmission of HIV". *Lancet* 1987; 1: 40-1.
- 72- Melbye M, Ingerslev J, Biggar RJ, et al. "Anal intercourse as a possible factor in heterosexual transmission of HTLV-III to spouses of hemophiliacs". *N Engl J Med* 1985; 312: 857.
- 73- Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. "The effect of number of exposures on the risk of heterosexual HIV transmission". *J Infect Dis* 1990; 161: 883-7.
- 74- Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. "Acquired immunodeficiency syndrome in an heterosexual population in Zaire". *Lancet* 1984; 2: 65-9.
- 75- Kingsley LA, Armstrong J, Rahman A, et al. "No association between herpes simplex virus type-2 seropositivity or anogenital lesions and HIV seroconversion among homosexual men". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 773-9.
- 76- Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al. "Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1". *J Infect Dis* 1991; 163: 233-9.

- 77- Moore PS, Allen S, Sowell AL, et al. "Role of nutritional status and weight loss in HIV seroconversion among Rwandan women". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 611-6.
- 78- Halsey N, Boulos R, Holt E, et al. "Smoking as a risk factor for heterosexual transmission of HIV-1 in Haitian women". V International Conference on AIDS. Montreal, 1989; T.A.O. 18.
- 79- Haverkos HW. "Immunosuppression, nitrite inhalants, and Kaposi's sarcoma". *Clin Immunol News* 1987; 4: 284-91.
- 80- "Interventions for female prostitutes". In: Miller HG, Turner CF, Moses LE, eds. *AIDS: The second decade*. Washington, DC: National Academy Press 1990; 253-87.
- 81- Fischl MA, Dickinson GM, Flanagan S, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) among female prostitutes in South Florida. III International Conference on AIDS. Washington, DC; 1987; W. 2.2.
- 82- Seidlin M, Krasinski K, Bebenroth D, et al. "Prevalence of HIV infection in New York". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 150-4.
- 83- Chaisson MA, Stoneborner RL, Lifson AR, et al. "Risk factors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in a sexually transmitted disease clinic in New York city". *Am J Epidemiol* 1990; 131: 208-20.
- 84- Marx R, Aral SO, Roffs RT, et al. "Crack, sex and STD". *Sex Transm Dis* 1991; 18: 92-101.
- 85- Taylor R. "Hesitation blues: AIDS researches struggle to prepare candidate HIV-1 vaccines for large scale efficacy trials". *J Natl Inst Health Res* 1992; 4: 89-93.
- 86- Mann J, Tarantola DJ, Nether JW, eds. *AIDS in the world*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1992.
- 87- Winkelstein W, Wiley J, Osmond D, et al. "The San Francisco Young Men's health study". IX International Conference on AIDS. Berlín 1993; WS- C07-3.
- 88- Kingsley LA, Zhov SY, Bacellan H, et al. Temporal trends in human immunodeficiency virus type 1 seroconversion 1984-1989: a report from the Multicenter AIDS cohort study (MACS). *Am J Epidemiol* 1991; 134: 331-9.
- 89- Surveillance for occupationally acquired HIV infection. United States, 1981-1992. *MMWR* 1992; 41: 823-5.
- 90- Henderson DK. "Human immunodeficiency virus in the health care setting". In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennet JE, eds. *Principals and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York. Churchill Livingstone, 1993.
- 91- Lee CA, Philips AN, Elford J, Miller EJ, Bofil M, Griffiths PD et al. "The natural history of human immunodeficiency virus infection in a haemophilic cohort". *Br J Haematol* 1989; 73: 228-34.
- 92- Goedert JJ, Craig M, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA et al. "A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with haemophilia". *N Engl J Med* 1989; 321: 1141-8.
- 93- Montoro JB, Oliveras J, Tusell JM. "Influencia del tipo de concentrado de factor VIII sobre la cifra de linfocitos CD4 en hemofílicos VIH+ resultado de un metanálisis". *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 690-4.
- 94- Giesecke J, Scalia-Tomba G, Berglund O, Berntorp E, Schulman S, Stigendal L. "Incidence of symptoms and AIDS in 146 Swedish haemophiliacs and blood transfusion recipients infected with human immunodeficiency virus". *BMJ* 1988; 297: 99-102.
- 95- Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, Lieb LE, Allen JR, Goldfinger D et al. "The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus". *N Engl J Med* 1989; 321: 947-52.



- 96- Hernández-Sánchez JM, Piqueras J, Vila M, Tusell J, Triginer J. "Anti HTLV-III en pacientes hemofílicos de Barcelona". *Sangre (Barc)* 1985; 30: 857-63.
- 97- Chiarotti F, Palombi M, Schinaia N, Ghirardini A, Bellocco R. "Median time from seroconversion to AIDS in italian HIV-positive haemophiliacs: different parametric estimates". *Statist Med* 1994; 13: 163-75.
- 98- Altisent Roca C, Ayesterán Altuna A, Tusell Puigbert JM, et al. "Progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte de hemofílicos durante un período de 11 años". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 411-4.
- 99- Centers for Disease Control. "Apparent transmission of human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus from a child to a mother providing health care". *MMWR* 1986; 35: 76-9.86118204.
- 100- Marcus R. "Surveillance of health care workers exposed to blood from patients infected with the human immunodeficiency virus". *N Engl J Med* 1988; 319: 1118-23.89014630.
- 101- Gerbending JL, Bryant-Leblanc CE, Nelson K, et al. "Risk of transmitting the human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and cytomegalovirus to healthcare workers exposed to patients with AIDS and AIDS-related conditions". *J Infect Dis* 1987; 156: 1-8.87252375.
- 102- Henderson DK, Fahey BJ, Willy M., et al. "Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) associated with clinical exposures : a prospective evaluation". *Ann Intern Med* 1990; 113: 940-6.
- 103- Gerbending JL, Nelson K, Greenspan D, et al. "Risk to dentist from occupational exposure to human immunodeficiency virus (HIV): follow-up". 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington: American Society for Microbiology, 1987.
- 104- Jalinec, Wormser GP. "Update on a prospective study of health care workers exposed to blood and body fluids of acquired immunodeficiency syndrome patients". *Am J Infect Control* 1987; 15: 86.
- 105- Mc Gray E. Cooperative Needlestick Group. "Occupational risk of the acquired immunodeficiency syndrome among health care workers". *N Engl J Med* 1986; 314: 1127-32.8614972.
- 106- Mast ST, Gerbending JL. "Factors predicting infectivity following needlestick exposure to HIV: an *in vitro* model" *Clin Res* 1991; 39: 381A.
- 107- Flynn NM, Pollet SM, Van Horne JR, et al. "Absence of HIV antibody among dental professionals exposed to infected patients". *West J Med* 1987; 146: 439-42.
- 108- Berkman SA, Groupman JE. "Transfusion associated AIDS". *Transfusion Med Rev* 1988; 2: 18-28.
- 109- Tedder RS, Uttley A, Cheingsong-Popou R. "Safety of immunoglobulin preparation containing anti HTLV-III". *Lancet* 1985; 1: 815.85162535.
- 110- Sogg U, Schneider W, Kaufmann R, et al. "Safety of immunoglobulin preparations with respect to transmission of human immunodeficiency virus". *Transfusion* 1987; 27: 115.87121457.
- 111- Gomperts ED, Teorino P, Evatt BL, et al. "LAV/HTLV -III presence in peripheral blood lymphocytes of seropositive young hemophiliacs". *Blood* 1985; 65: 1549-52.85200316.
- 112- Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, et al. "A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia". *N Engl J Med* 1989; 321: 1141-8.90015005.
- 113- Schüpbach J, Tomasik Z, Jendis J, Böni J, Seger R, Kind Ch et al. "Ig G, Ig A and IgM response to HIV in infants born to HIV-1 infected mothers". *J AIDS* 1994; 7: 421-7.

- 114- Blanche S, Tardieu M, Duliege AM, Rouzioux Ch, Le Deist F, Fukinaga K et al. "Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms". *Am J Dis Child* 1990; 144: 1210-15.
- 115- Scott GB, Huto C, Makuch RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell ChD et al. "Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection". *N Engl J Med* 1989; 321:1791-6.
- 116- McCune JM. "HIV-1: the infective process in vivo". *Cell* 1991; 64: 351-63.
- 117- Blanche S, Mayoux MJ, Rouzioux Ch, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F et al. "Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery". *N Engl J Med* 1994; 330: 308-12.
- 118- St Louis ME, Kammenga M, Brown Ch, Nelson AM, Manzila T, Batter V et al. "Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors". *JAMA* 1993; 269: 2853-9.
- 119- Alimenti A, Luzuriaga K, Stechenberg B, Sullivan JL. "Quantitation of human immunodeficiency virus in vertically infected infants and children". *J Pediatr* 1991; 119: 225-9.
- 120- Philips AN, Lee CA, Elford J, et al. "More rapid progression to AIDS in older HIV-infected people: the role of CD4+ T cell counts". *J Acquir Immun Def Syndr* 1991; 4: 970-5.
- 121- Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. "CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review". *J Infect Dis* 1992; 165: 352-63.
- 122- García Rodríguez MC, Bates I, de José I, Hawkins F, Martínez Zapico R, Ferreira A et al. "Prognostic value of immunological data, *in vitro* antibody production and virus culture in vertically infected children by HIV-1". *Arch Dis Child* 1995; 72: 498-501.
- 123- Nair P, Alger L, Hines S, Seiden S, Hebel R, et al. "Maternal and neonatal characteristics associated with HIV infection in infants of seropositive mothers". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 298-302.
- 124- Coll O, Martínez de Tejada B, Sánchez E. "Papel de la zidovudina y de la cesárea en la prevención de la transmisión vertical del VIH". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 183-4.
- 125- Hutto C, Parks WP, Lai SH, Mastrucci MT, Mitchell C, Muñoz J et al. "A hospital-based prospective study of perinatal infection with immunodeficiency virus type 1". *J Pediatr* 1991; 118: 347-53.
- 126- Lindgren S, Anzen B, Bohlin AB, Lidman K. "HIV and children-bearing-age: clinical outcome and aspects of mother to infants transmission". *AIDS* 1991; 5: 1.111-6.
- 127- European Collaborative Study. "Risk factors for mother-to-child transmission of HIV". *Lancet* 1992; 339: 1.007-12.
- 128- Gabiano C, Tovo PA, De Martino M, Galli L, Giaquinto C, Loy A et al. "Mother to child transmission of HIV: risk of infection and correlates of transmission". *Paediatrics* 1992; 90: 362-74.
- 129- Italian Multicenter Study. "Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection". *Lancet* 1988; 2: 1.043-5.
- 130- Mok JQ, Gianquinto C, DeRossi A, Grosch-Warner I, Ades Ae, Peckman CS. "Infants born from mothers seropositive for human immunodeficiency virus. Preliminary findings from a multicentre European study". *Lancet*. 1987; 1: 1.164-8.
- 131- Villari P, Spino C, Chalmers TC, Lau J, Sacks S. "Cesarean section to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus". *Online J Curr Clin Trials* 1993; 2: 74.
- 132- Peckham C, Newell ML. "Measures to decrease the risk of mother to child transmission of HIV infection". Reading:Collwood House Medical Publications 1993; 64.

- 133-Gurbindo Gutiérrez MD. "SIDA pediátrico". En: Cosín Ochaita J, González Lahoz J, Soriano V, Sanz y Sanz J, et al, eds. Noticias de Salud. Monográficos, nº 2: SIDA. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid, 1994; 81-5.
- 134-Ramos JT, Ruiz Contreras J. "Infección por el VIH en la infancia". En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, eds. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Madrid, 1992; 240-2.
- 135-Tor J, Muga R. "Mecanismos de transmisión del VIH y su prevención". En: Gatell Artiga JM, Clotet Sala B, Podzamezer Palter D, Miró Meda JM, eds. SIDA, clínica, diagnóstico y tratamiento. 2ª edición. Masson - SALVAT Medicina. Barcelona 1992; 16-22.
- 136-Centers for disease Control. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS). United States. MMWR 1982; 31: 507-14.
- 137- Saffe HW, Bregman DJ, Selik RM. "Acquired Immune deficiency syndrome in the United States: first 1.000 cases". J Infect Dis 1983; 148: 339-45.
- 138-Centers for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). United States. MMWR 1984; 32: 688-91.
- 139- Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. "Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States". JAMA 1992; 267: 1768-805.
- 140- Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41: RR-7.
- 141- Malone JL, Simms FE, Gray GC, et al. "Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type-1 infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important". J Acquir Immune Defic Syndr 1990; 3: 144-51.
- 142- Hoover DR, Graham NM, Chen B, et al. "Effect of CD4+ cell count measurement variability on staging HIV-1 infection". J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 794-802.
- 143- Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. "The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection". N Engl J Med 1986; 314: 131-2.
- 144- Zolla Pazner S, Des Jarlais DC, Friedman SR, et al. "Nonrandom development of immunologic abnormalities after infection with human immunodeficiency virus: implications for immunologic classification of the disease". Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 5404-8.
- 145- Royce RA, Luckmann RS, Fusaro RE, et al. "The natural history of HIV-infection: staging classifications of disease". AIDS 1991; 5: 355-64.
- 146- Gorter RW, Uranizan KM, Osmond DH, et al. "Differences in laboratory values in HIV infection by sex, race and risk group". AIDS 1992; 6: 1341-7.
- 147- Flegg PJ, Brettle RP, Robertson JR, et al. " $\beta$ -2 microglobulin levels in drug users: the influence of risk behavior". AIDS 1991; 5: 1021-4.
- 148- Greenspan D, Greenspan JS, Schiodt M, et al. "AIDS and the mouth". Copenhagen: Munksgaard, 1990.
- 149- Greenspan JS, Mastrucci MT, Leggot PJ, et al. "Hairy leukoplakia in a child". AIDS 1988; 2: 143.
- 150- Pindborg JJ. "Clasificación de lesiones orales asociadas con infección por el VIH". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 292-5.
- 151- Greenspan D, Greenspan JS. "Oral manifestaciones de infección por el VIH". Dermatol Clin 1991. Jul 9 (3): 517-22.

- 152- Lucas Tomás M. "Patología de las mucosas". Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En: Miguel de Lucas Tomás, ed. Medicina Oral. Salvat. Barcelona 1988; 74-6.
- 153- Schulten EA, Ten Kate RW, Van der Waal I. "The impact of oral examination on the Centers for Disease Control classification of subjects with human immunodeficiency virus infection". Arch Intern Med 1990; 150: 1259-61.
- 154- Pindborg JJ. Copenhagen, Denmark. "Classification of oral lesions associated with HIV infection". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 292-5.
- 155- Haring JI. "Oral manifestations of HIV infection". Part I. Compend Contin Educ Dentol. Vol XI. No 3.
- 156- EC Clearinghouse on Oral problems related to HIV infection and Who Collaborating Centre on Oral manifestations of The Human Immunodeficiency Virus. "An update of the classification and the criteria of oral lesions in HIV infection". J Oral Pathol Med 1991; 20: 97-100.
- 157- Fox PC. "Salivary gland involvement in HIV-1 infection". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 168-70.
- 158- Langford A, Pohle HD, Gelderblow et al. "Oral hyperpigmentation in HIV-patients infected". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 301-7.
- 159- Laskaris G, Hadjivassiliou M, Stratigos J. "Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV-infected patients". J Oral Pathol Med. 1992. Mar 21(3): 120-3.
- 160- Barr CE. "Oral diseases in HIV-1 infection". Disphagia. 1992. 7(3): 126-37.
- 161- Dull JS, Sen P, Raffanti S, et al. "Oral Candidiasis as a marker of acute retroviral illness". South Med J 1991; 84: 733-9.
- 162- Miyasaki SH, Hicks JB, Greenspan D, et al. "The identification and tracking of *Candida albicans* isolates from oral lesions in HIV-seropositive individuals". J Acquir Immune Defic Syndr 1992, 5: 1039-46.
- 163- Febrer Bosch MI, Pujol Marco C, Oliver Martínez A, Aliaga Boniche. "Infecciones oportunistas". En: Bagan Sebastian JV, Vera Sempere F, eds. Patología de la mucosa oral. Sintex Latino S.A. Barcelona 1989; 126-9.
- 164- Podzamczar D, Casanova A, Santamaría P, Benasco C, Gudiol F. "Esophageal Candidiasis in the diagnosis of HIV-infected patients". JAMA 1989; 259: 1328-9.
- 165- Samaranayake LP, Holmstrup P. "Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection". J Oral Pathol Med 1989; 18: 554-64.
- 166- Akova M, Akatin HE, Uzun O, et al. "Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole". Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991, 10: 598-9.
- 167- Chavanet PY, Garry I, Charlier N, Caillot D, Kisterman JP, D'Athis M, Portier H. "Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin for use in HIV infected patients with candidiasis". BMJ 1992. Oct 17. 305 (6859): 921-5.
- 168- Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, et al. "Oral candidiasis in HIV Infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS". AIDS 1991; 5: 1339-43.
- 169- Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, et al. "Oral hairy leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with papillomavirus and a herpes-group virus". Lancet 1984; 2: 831-4.
- 170- Schiodt M, Bakilana PB, Hiza JFR, et al. "Oral Candidiasis and Hairy Leukoplakia correlate with HIV infection in Tanzania". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69: 591-6.

- 171- Fraga Fernández J, Chaves Benito A, Acevedo Barbera A, Sánchez Pérez J, Vicandi Plaza B. "Detection of Epstein-Barr virus DNA in hairy leukoplakia by in situ hybridization". *Med Clin (Barc)* 1991; Dec 7, 97 (20): 761-3.
- 172- Greenspan D, Greenspan JS. "Significance of oral hairy leukoplakia". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992. Feb 73 (2): 151-4.
- 173- Katz MH, Greenspan D, Heinic GS, Chan AK, Hollander H, Chernoff D, Greenspan JS. "Resolution of hairy leukoplakia: an observational trial of zidovudine versus no treatment". *J Infect Dis.* 1991. Dec 164 (6): 1240-1.
- 174- Schiodt M, Pindborg JJ. "AIDS and the oral cavity: epidemiology and clinical oral manifestations of human immune deficiency virus infection: a review". *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 1-14.
- 175- Nadal D, de Roche B, Buisson M, et al. "Oral hairy leukoplakia in vertically and horizontally acquired HIV infection". *Arch Dis Child* 1992; 67: 1296-7.
- 176- Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. "The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts". *AIDS* 1991; 5: 519-25.
- 177- Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, et al. "Relation of hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS". *J Infect Dis.* 1987; 155: 475-81.
- 178- Centers for Disease Control. "1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults". *MMWR* 1992; 41: 1-19.
- 179- Hollander H, Greenspan D, Stringari S, et al. "Hairy leukoplakia and the acquired immunodeficiency syndrome". *Ann Intern Med* 1986; 104: 892.
- 180- Greenspan D, Greenspan JS, de Souza Y, et al. "Oral hairy leukoplakia in an HIV-negative renal transplant recipient". *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 32-4.
- 181- Epstein JB, Scherlock CH, Greenspan JS. "Hairy leukoplakia-like lesions following bone-marrow transplantation". *AIDS* 1991; 5: 101-2.
- 182- Scully C, Epstein JB, Porter S. "Recognition of oral lesions of HIV infection. Hairy leukoplakia and Kaposi's sarcoma". *Brit Dent J* 1990. Nov 24; 332-3.
- 183- Greenspan JS, Greenspan D. "Oral Hairy leukoplakia: diagnosis and management". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 591-6.
- 184- Jané E, Chimenos E, López J, Roselló. "Patología oral y SIDA". *Arch Odont* 1993; 9,11: 643-51.
- 185- Bascones Martínez A. En: Bascones Martínez A, Manso Platero FJ, eds. *Infecciones orofaciales. Diagnóstico y tratamiento. Avances.* Madrid 1994.
- 186- Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, et al. "Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis". *AIDS* 1992; 6: 95-100.
- 187- Greenspan D, Greenspan JS, Overby G, et al. "Risk factors for rapid progression from hairy leukoplakia to AIDS: a nested case-control study". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 652-8.
- 188- Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV, et al. "Regression of hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy". *JAMA* 1988; 259: 384-8.
- 189- Patton DF, Shirley P, Raab-Traub N, et al. "Defective viral DNA in Epstein-Barr virus-associated oral hairy leukoplakia". *J Virol* 1990; 64: 397-400.
- 190- Young LS, Lau R, Rowe M, et al. "Differentiation-associated expression of the Epstein-Barr virus BZLF1 transactivator protein in oral hairy leukoplakia". *J Virol* 1991; 65: 2868-74.

- 191- Daniels TE, Greenspan D, Greenspan JS, et al. "Absence of Langerhans cells in oral hairy leukoplakia, an AIDS-associated lesion". *J Invest Dermatol* 1987; 89: 178-82.
- 192- De Souza YG, Greenspan D, Felton JR, et al. "Localization of Epstein-Barr virus DNA in the epithelial cells of oral hairy leukoplakia using in situ hybridization of tissue sections". *N Engl J Med* 1989; 320: 1559-60.
- 193- Kabani S, Greenspan D, de Souza Y, et al. "Oral hairy leukoplakia with extensive oral mucosal involvement: report of two cases". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 411-15.
- 194- Southam JC, Felix DH, Wray D, Cubie HA. "Hairy leukoplakia: a histological study". *Histopathology*. 1991 Jul. 19 (1): 63-7.
- 195- Ficarra G, Gaglioti D, Di Pietro M, Adler-Storthz K. "Oral hairy leukoplakia: clinical aspects, histologic morphology and differential diagnosis". *Head Neck*. 1991. Nov-Dec. 13 (6): 514-21.
- 196- Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. "Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cell of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion". *N Engl J Med* 1985; 313: 1564-71.
- 197- Cubie HA, Félix DH, Southam JC, et al. "Application of molecular techniques in the rapid diagnosis of EBV-associated oral hairy leukoplakia". *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 271-3.
- 198- Kratochvil FJ, Riordan P, Asclair PL, et al. "Diagnosis of oral hairy leukoplakia by ultrastructural examination of exfoliative cytologic specimens". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 613-8.
- 199- Sandvej K, Krenacs L, Hamilton-Dutoit SJ, Rindum JL, Pindborg JJ, Pallesen G. "Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in oral hairy leukoplakia". *Histopathology*. 1992. May. 20 (5): 387-95.
- 200- Niedobitek G, Young LS, Lau R, Brooks L, Greenspan D, Greenspan JS, Rickinson AB. "Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia: virus replication in the absence of a detectable latent phase". *J Gen Virol*. 1991. Dec. 72 (Pt 12): 3035-46.
- 201- Belton CM, Eversole LR. "Oral hairy leukoplakia: ultrastructural features". *J Oral Pathol* 1986; 15: 493-9.
- 202- List AF, Grecco FA, et al. "Lymphoproliferative diseases in immunocompromised hosts: the role of Epstein-Barr virus". *J Clin Oncol* 1987; 5: 1673-89.
- 203- Klein G. "Specific chromosomal translocations and the genesis of B-cell derived tumors in mice and men". *Cell* 1983, 32: 311-5.
- 204- Eversole LR, Stone CE, Beckman AM. "Detection of EBV and HPV DNA sequences in oral hairy leukoplakia by in situ hybridization". *J Med Virol* 1988; 26: 271-7.
- 205- Friedman-Kien AE. "Viral origin of hairy leukoplakia". *Lancet* 1986; 2: 694-5.
- 206- Greenspan D, De Souza YG, Conant MA, et al. "Efficacy of desciclovir in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia". *J Acquir Immune Defic-Syndr* 1990; 3: 571-8
- 207- Ficarra G, Berson AM, Silverman S Jr, et al. "Kaposi's sarcoma of the oral cavity: a study of 134 patients with a review of the pathogenesis, epidemiology, clinical aspects, and treatment". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 543-50.
- 208- Dodd CL, Greenspan D, Greenspan JS. "Oral Kaposi's sarcoma in a woman as a first indication of HIV-infection". *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 61-3.
- 209- Green TL, Beckstead JH, Lozada-Nur F, et al. "Histopathologic spectrum of oral Kaposi's sarcoma". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 306-14.
- 210- Regezi JA, MacPhail LA, Daniels TE, et al. "Human immunodeficiency virus-associated oral Kaposi's sarcoma: a heterogeneous cell population dominated by spindle-shaped endothelial cells". *Am J Pathol* 1993; 143: 240-9.

- 211- Pisanty S, Garfunkel A. "Kaposi's sarcoma". J Oral Med 1970; 25: 89.
- 212- Groupman JE. "Therapy of epidemic Kaposi's sarcoma". Semin Hematol 1986; 23: 14-9.
- 213- Mitsuyasu RT. "Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma". Semin Oncol 1987; 14: 13-18. (suppl 3).
- 214- Epstein JB, Scully C. "Intralesional vinblastine for oral Kaposi sarcoma in HIV infection". Lancet 1989; 2: 1100-1.
- 215- Lucatorto FM, Sapp JP. "Treatment of oral Kaposi's sarcoma with a sclerosing agent in AIDS patients". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 75: 192-8.
- 216- Watkins EB, Findlay P, Gelmann E, et al. "Enhanced mucosal reactions in AIDS patients receiving oropharyngeal irradiation". Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1403-8.
- 217- Marcussen DC, Sooy CD. "Otolaryngologic and head and neck manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)". Laryngoscope 1985; 95: 401-5.
- 218- Moore RD, Kessler H, Richman DD, et al. "Non-Hodgkin's lymphoma in patients with advanced HIV infection treated with zidovudine". JAMA 1991; 265: 2208-11.
- 219- Kaugards GE, Burns JC. "Non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity associated with AIDS". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 433-6.
- 220- Masouredis CM, Katz MH, Greenspan D, et al. "Prevalence of HIV-associated periodontitis and gingivitis in HIV-infected patients attending an AIDS clinic". J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 479-83.
- 221- Winkler JR, Herrera C, Wstenhouse J, et al. "Periodontal disease in HIV-infected and uninfected homosexual and bisexual men". AIDS 1992; 6: 1041-3.
- 222- Klein RS, Quart AM, Small CB. "Periodontal disease in heterosexuals with acquired immunodeficiency syndrome". J Periodontol 1991. Aug. 62 (8): 535-40.
- 223- Winkler JR, Murray PA. "Periodontal disease a potential intraoral expression of AIDS may be rapidly progressive periodontitis". CDA J 1987; 15: 20-4.
- 224- Murray PA, Holt S. "Microbiology of HIV-associated gingivitis and periodontitis. In: Robertson PB, Greenspan JS, eds. Oral manifestations of AIDS". Littleton, Mass: PSG Publishing, 1988.
- 225- Grassi M, Williams CA, Winklet JR, et al. "Management of HIV-associated periodontal diseases. In: Robertson PB, Greenspan JS, eds. Oral manifestations of AIDS". Littleton, Mass.: PSG Publishing 1988.
- 226- Rams TE, Andriolo M Jr, Feik D, et al. "Microbiological study of HIV-related periodontitis". J Periodontol 1991; 62: 74-81.
- 227- Rosenstein DI, Riviere GR et al. "HIV associated periodontal disease, new oral spirochete found". JADA 1993; 124: 76-80.
- 228- Volpe F, Schwiimmer A, Barr C. "Oral manifestations of disseminated *Mycobacterium avium intracellulare* in a patient with AIDS". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 60: 567-70.
- 229- Glick M, Cohen SG, Cheney RT, et al. "Oral manifestations of disseminated *Cryptococcus neoformans* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 64: 459-9.
- 230- Fung JC, Shanley J, Tilton RC. "Comparison of the detection of herpes simplex virus in direct clinical specimens with herpes simplex virus -specific DNA probes and monoclonal antibodies". J Clin Microbiol 1985; 22: 748-53.
- 231- MacPhail LA, Greenspan D, Schiodt M, et al. "Acyclovir-resistant, foscarnet. sensitive oral herpes simplex type 2 lesion in a patient with AIDS". Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 427-32.



- 232- Quinnan GV Jr, Masur H, Rook AH, et al. "Herpes virus infections in the acquired immunodeficiency syndrome". *JAMA* 1984; 252: 72-7.
- 233- Greenspan D, de Villiers EM, Greenspan JS, et al. "Unusual HPV types in oral warts in association with HIV infection". *J Oral Pathol* 1988; 17: 482-8.
- 234- Schiodt M, Dodd CL, Greenspan D, et al. "Natural history of HIV-associated salivary gland disease". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 326-31.
- 235- Soberman N, Leonidas JC, Berdon WE, et al. "Parotid enlargement in children seropositive for human immunodeficiency virus: imaging findings". *AJR* 1991; 157: 553-6.
- 236- Schiodt M, Greenspan D, Daniels TE, et al. "Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients". *J Autoimmun* 1989; 2: 415-25.
- 237- Itescu S, Mathur-Wagh U, Skovron ML, et al. "HLA-B35 is associated with accelerated progression to AIDS". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 37-45.
- 238- Phelan JA, Eisig S, Freedman PD, et al. "Major aphthous-like ulcers in patients with AIDS". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 68-72.
- 239- Greenspan JS; Silverman S Jr, Greenspan D. "HIV infection and oral cancer". *IV International Conference on AIDS*. Stockholm, 1988; 2: 2663.
- 240- Jones AC, Freedman PD, Phelan JA, et al. "Cytomegalovirus infections of the oral cavity: a report of six cases and review of the literature". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 76-85.
- 241- Heinic GS, Greenspan D, Greenspan JS. "Oral CMV lesions and the HIV infected: early recognition can help prevent morbidity". *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 99-105.
- 242- Langford A, Kunze R, Timm H, et al. "Cytomegalovirus associated oral ulcerations in HIV-infected patients". *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 71-6.
- 243- Dodd CL, Winkler JR, Heinic GS, et al. "Cytomegalovirus infection presenting as acute periodontal infection in a patient infected with the human immunodeficiency virus". *J Clin Periodontal* 1993; 20: 282-5.
- 244- MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, et al. "Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcer types and analysis of T-cell subsets". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 678-83.
- 245- Phelan JA, Eisig S, Freedman PD, et al. "Major aphthous-like ulcers in patients with AIDS". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 68-72.
- 246- Bach MC, Howell DA, Valenti AJ, et al. "Aphthous ulcerations of the gastrointestinal tract in patients with AIDS". *V International Conference on AIDS*. Montreal 1989; M.B.P.247.
- 247- Ficarra G. "Oral lesions of iatrogenic and undefined etiology and neurologic disorders associated with HIV infection". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 201-11.
- 248- Centers for Disease Control. "Current trends: classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infections". *MMWR* 1986; 35: 334-9.
- 249- Lim SG, Lee CA, Kernoff PB. "The treatment of HIV - associated thrombocytopenia in haemophiliacs". *Clin Lab Haematol* 1990; 12: 237-45.
- 250- Sanovas, et al. "Immunologic thrombocytopenia purpura after heterosexual transmission of human immunodeficiency virus". *Ann Intern Med* 1988; 109: 190-3.
- 251- Pottage J. "Treatment of human immunodeficiency virus related thrombocytopenia with zidovudine". *JAMA* 1988; 260: 20-5.
- 252- Cassinello C, Sánchez MD, Pastor C. "Transtornos hematológicos, reumatológicos y renales asociados a la infección por VIH". En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, eds. *La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento*. M<sup>o</sup> de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Madrid, 1992; 207-9

- 253- **McMillan R.** "Chronic idiopathic thrombocytopenia purpura". *N Engl J Med* 1981; 304: 1135.
- 254- **Jagadamma MG, et al.** "Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with the AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1988; 209-12.
- 255- **Lissen E.** "Terapéutica anti-VIH (1987-1994): de la nada a la confusión". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 463-7.
- 256- **González-Lahoz J.** "Tratamiento antirretroviral". En: González-Lahoz J, Soriano V, eds. *II Jornadas de estudio sobre el SIDA*. Instituto de salud Carlos III. Cooperación Internacional. Madrid, 1995: 97.
- 257- **Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al.** "The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial". *N Engl J Med* 1987; 317: 185-91.
- 258- **Graham N, Zeger S, Park L.** "The effects on survival of early treatment of HIV infection". *N Engl J Med* 1992; 326: 1.037-42.
- 259- **Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, Day PL, Diamond GR, Dickinson GM et al.** "A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection". Results of the Veterans Affairs Cooperative Study. *N Engl J Med* 1992; 326: 437-3.
- 260- **Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, Clumeck N, Millard J, Goebel FD et al.** "Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter". *N Engl J Med* 1993; 329: 297-303.
- 261- **Concorde Coordinating Committee.** "Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection". *Lancet* 1994; 343: 871-81.
- 262- **Fischl MA, Richman DD, Hansen N, Collier AC, Carey JT, Para MF et al.** "The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type I (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial". *Ann Intern Med* 1990; 112: 727-37.
- 263- **Broder S, Mitsuya H, Yarchoan R, Pavlakis G.** "Antiretroviral therapy in AIDS". *Ann Intern Med* 1990; 115: 604-18.
- 264- **Aboulker J, Swart A.** "Preliminary analysis of the Concorde Trial". *Lancet* 1993; 341: 889-90.
- 265- **Volberding P, Lagakos S, Grimes J, et al.** "The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection". *JAMA* 1994; 272: 437-42.
- 266- **Connor E, Sperling R, Gelberg R, et al.** "Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment". *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
- 267- **Gill P, Rarick M, Brynes R, Caysey D, Loureiro C, Levine A.** "Azidothymidine associated with bone marrow failure in AIDS". *Ann Intern Med* 1987; 107: 502-5.
- 268- **Richman D, Fischl M, Grieco M et al.** "The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex". *N Engl J Med* 1987; 317: 192-7.
- 269- **González-Lahoz J, García C, Martínez R, Laguna F.** "Pigmentación azulada en las uñas de los pacientes con SIDA. ¿Efecto colateral de la zidovudina?". *Rev Clin Esp* 1988; 183: 278-9.
- 270- **Hagler B, Frame P.** "Azidothymidine neurotoxicity". *Lancet* 1986; 2: 1392-3.
- 271- **Melamed A, Muller R, Gold W, Campbell S, Kleimberg M, Armstrong D.** "Possible zidovudine induced hepatotoxicity". *JAMA* 1987; 258: 20-3.
- 272- **Dalakas M, Illa I, Pezeshkpour G, Laukaitis J, Cohen B, Griffin J.** "Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy". *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-105.

- 273- Kahn J, Lagakos S, Richman D, et al. "A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1992; 327: 581-7.
- 274- Spruance SL, Pavla AT, Peterson D, Berry A, Pollard R, Patterson TF et al. "Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine. A randomized, double-blind clinical trial". *Ann Intern Med* 1994, 120: 360-8.
- 275- Ruedy N, Montaner J, Waimberg M, Rachlis A, Gill J, Beaulieu R et al. "Results of long term follow-up of a double blind study of DDI vs continued AZT among individuals with CD4 200-500/mm<sup>3</sup>" (resumen). Tenth International Conference on AIDS. Yokohama, Japón, 7-12 Agosto 1994; 3588.
- 276- Katzenstein DA, Winters M, Bulp J, Israelski D, Winger E, Merigan TC. "Quantitation of human immunodeficiency virus by culture and polymerase chain reaction in response to didanosine after long-term therapy with zidovudine". *J Infect Dis* 1994; 169: 416-9.
- 277- Lambert J, Seidlin M, Reichman R, et al. "2'-3'-dideoxinosine (ddI) in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex". *N Engl J Med* 1990; 322: 1333-40.
- 278- Cooley T, Kunches L, Saundres C et al. "Once-daily administration of 2'-3'-dideoxynosine (ddI) in patients with AIDS or AIDS-related complex". *N Engl J Med* 1990; 322: 1340-5.
- 279- Dalin R, Amato D, Fischl M, et al. "Efficacy of didanosine vs zidovudine in patients with no or < 6 weeks of prior ZDV therapy (Abstract)". IX Int Conf AIDS, Berlin 1993, Ref. WS-b24-1.
- 280- Montaner J, for the Canadian HIV trials Network. "Experience with didanosine in AZT-treated patients (Abstract). II Congreso Nacional sobre el SIDA". Bilbao 1993. Publ. of SEISIDA 1993; 4 (suppl 2): 46-7.
- 281- Butler K, Husson R, Balis F, et al. "Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1991; 324: 137-44.
- 282- Hirsch M, D'Aquila R. "Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection". *N Engl J Med* 1993; 328: 1686-95.
- 283- Abrams DI, Goldman AI, Launer C, Korvick Ja, Neaton JD, Crane LR et al. "A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1994; 330: 657-62.
- 284- Whittington R, Brogden R. "Zalcitabine: A review of its pharmacology and clinical potencial in AIDS". *Drugs* 1992; 44: 656-83.
- 285- Bozzette S, Kanonse D, Berry S, for the Roche 3300/ACTG 114 Study Group. "Health status and function with zidovudine or zalcitabine as initial therapy for AIDS". *JAMA* 1995; 273: 295-301.
- 286- Merigan T, Skowron G, Bozzette S, et al. "Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in HIV infections". A phase I/II study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 189-94.
- 287- Powderly W, Klebert M, Clifford D. "Ototoxicity associated with dideoxycytidine". *Lancet* 1990; 335: 1106.
- 288- González-Lahoz. "Tratamiento antirretroviral". En: González-Lahoz, Soriano V, eds. II Jornadas de estudio sobre el SIDA. Instituto de salud Carlos III. Cooperación internacional. Madrid, 1995; 102.
- 289- Chow YK, Hirsh MS, Merrill DP, Bechtel LJ, Eron JJ, Kaplan JC et al. "Use of evolutionary limitations of HIV-1 multidrug resistance to optimize therapy". *Nature (Lond)* 1993, 361: 650-4.

- 290- Collier AC, Coombs RW, Fischl MA, Skoinik PR, Northfelt D, Boutin P et al. "Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection". *Ann Intern Med* 1993; 119: 786-93.
- 291- Yarchoan R, Lietzau Ja, Nguyen BY, Brawley OW, Pluda JM, Saville MW et al. "A randomized pilot study of alternating or simultaneous zidovudine and didanosine therapy in patients with symptomatic human immunodeficiency virus infection". *J Infect Dis* 1994; 169: 9-17.
- 292- Montaner J, Srouf L, Singer J, Cassol S, O'Shaughnessy MV, Martin TS. "Randomized comparative trial of ZDV+ddI vs ZDV+ddC on short-term safety and laboratory markers in subjects with CD4 of 50 to 350" (resumen). Tenth International Conference on AIDS. Yokohama, Japón: 7-12 agosto, 1994; 55B.
- 293- St Clair M, Martin J, Tudor-Williams G et al. "Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase". *Science* 1991; 253: 1557-9.
- 294- González-Lahoz J, Soriano V. "Terapia combinada frente al VIH". *Med Clin (Barc)* 1993; 616-8.
- 295- Johnson V. "Combination therapy: more effective control of HIV type 1". *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10: 907-12.
- 296- Katlama C, for the European Lamivudine HIV Working Group. "Combination of 3TC (lamivudine) and ZDV (zidovudine) vs zidovudine monotherapy in ZDV naive HIV-1 positive patients with CD4 of 100-400 cells/mm<sup>3</sup>. 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV infection". Glasgow 1994. *AIDS* 1994; 8 (suppl 4):6.
- 297- Bassett R, Schoenfeld D, for the ACTG 229 Protocol Team. "ACTG 229" Executive Summary. X International Conference on AIDS, Yokohama 1994.
- 298- Krown SE, Gold JWM, Niedzwiecki D, et al. "Interferon alpha with zidovudine: safety, tolerance and clinical and virologic effects in patients with Kaposi's sarcoma associated with the AIDS". *Ann Intern Med* 1990; 112: 812-21.
- 299- Larder BA, Darby G, Richman DD. "HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy". *Science* 1989; 243: 1731-4.
- 300- Erice A, Balfour HH. "Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to antiretroviral agents; a review". *J Infect Dis* 1994; 18: 149-56.
- 301- Richman DD, Meng TC, Spector SA, Fischl MA, Resnick L, Lai S. "Resistance to AZT and DDC during long term-combination therapy in patients with advanced infection with human immunodeficiency virus". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 135-8.
- 302- St Clair MH, Hartigan PM, Andrews JC, Vavro CL, Simberkoff MS, Hamilton JD. "Zidovudine resistance, syncytium-inducing phenotype, and HIV disease progression in a case-control study". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 891-7.
- 303- Erice A, Mayers DL, Strike DG, Sannerud KJ, Mc Cutchan FE, Henry K et al. "Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1". *N Engl J Med* 1993; 328: 1163-5.
- 304- Fitzgibbon JE, Gaur S, Lawrence D, Laraque F, Edlin BR, Dubin DT. "Transmission from one child to another of human immunodeficiency virus type 1 with a zidovudine-resistance mutation". *N Engl J Med* 1993; 329: 1835-41.
- 305- Ruiz L, Erice A, Gómez M, Sannerud K, Clotet B. "Novel mutations associated with a rapid decline in CD4 cell count". Kauai, Hawaii: Third international Workshop, 2-5 de agosto 1994; 50.
- 306- González-Lahoz. "Tratamiento antirretroviral". En: González-Lahoz, Soriano V, eds. II Jornadas de estudio sobre el SIDA. Colegio Oficial de Médicos. Madrid 1995; 107.
- 307- Phillips A, Lee C, Elford J et al. "Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS". *Lancet* 1992; 337: 389-92.

- 308- McKenzie R, Travis W, Dolan S et al. "The causes of death in patients with HIV infection: a clinical and pathological study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine* 1991; 70: 326-43.
- 309- Masur H, Ognibene F, Yarchoan R et al. "CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in HIV infected individuals". *Ann Intern Med* 1989; 111: 223-31.
- 310- Masur H. "Prevention and treatment of *Pneumocystis pneumonia*". *N Engl J Med* 1992; 327: 1853-60.
- 311- Hardy W, Feinberg J, Finkelstein D et al. "A controlled trial of trimetoprim-sulfametoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of PCP in patients with the AIDS". *N Engl J Med* 1992; 327: 1842-8.
- 312- García C, Martínez ML, González-Lahoz J. "Profilaxis secundaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con pentamidina intravenosa". *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 197-8.
- 313- Martínez M, Soriano V, González-Lahoz J. "Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia*". *AIDS* 1993 (en prensa)
- 314- Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al. "Tuberculous meningitis in patients with the HIV". *N Engl J Med* 1992; 326: 668-72.
- 315- Selwyn P, Hartel D, Lewis V et al. "A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV infection". *N Engl J Med* 1989; 320: 545-50.
- 316- Selwyn P, Seckell B, Alcabes P, FRIedland G, Klein R, Schoenbaum E. "High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy". *JAMA* 1992; 268: 504-9.
- 317- Powerly W, Saag M, Cloud G et al. "A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the AIDS". *N Engl J Med* 1992; 326: 793-8.
- 318- Saag G, Powerly W, Cloud G et al. "Comparison of Amphotericin B with fluconazol in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis". *N Engl J Med* 1992; 326: 793-8.
- 319- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group. "Mortality in patients with the AIDS treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis". *N Engl J Med* 1992, 326: 213-20.
- 320- Volberding P, Kusick P, Feigal D. "Effects of chemotherapy for HIV associated Kaposi's sarcoma on long-term survival". *Proc Am Soc Clin Oncol* 1; 337: 389-92.
- 321- Gill PS, Rarick M, et al. "Treatment of advanced Kaposi's sarcoma using a combination of bleomycin and vincristine". *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 315-9.
- 322- Kaplan LD, Volberding PA. "Lymphomas and other malignancies" In: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, eds. *The AIDS knowledge base*. Wartham, Massachusetts 1990; 7: 2.
- 323- Kaplan LD. "HIV -associated non-Hodgkin's lymphoma HIV". *Advances in research and therapy* 1992; 2 (3): 9-15.
- 324- Clotet B, Sirera G, Romeu J. "Tratamiento de la infección por el VIH". En: Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, Miró Meda JM. *SIDA, clínica, diagnóstico y tratamiento*. 2ª edición. Masson-SALVAT Medicina. Barcelona 1992; 16-22.
- 325- Gelmon K, Montaner JSG, Fanning M. "Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the multicenter Canadian Azidothymidine trial". *AIDS* 1989; 3: 555-61.
- 326- Montaner JSG, Fanning M, Gelmon K, et al. "The effect of zidovudine on platelet count in HIV-infected individuals". *J AIDS* 1990; 3: 554-64.

- 327- Brookmeyer R, Goedert TJ. "Censoring in an epidemic with application to hemophilia-associated AIDS". *Biometrics* 1989; 45: 325-35.
- 328- Lagakos SW, De Gruttola V. "The conditional latency distribution of AIDS for persons infected by blood transfusion". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 84-7.
- 329- Costagliola D, Mary JY, Brouard N, et al. "Incubation time for AIDS from French transfusion-associated cases". *Nature* 1989; 338: 768-9.
- 330- Bachetti P, Moss AR. "Incubation period of AIDS in San Francisco". *Nature* 1989; 338: 251-3.
- 331- Barré-Sinoussi F, Chermann J, Rey F. "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS". *Science* 1983; 220: 868-71.
- 332- Biberfeld G, Bottiger B, Bredberg-Raden U. "Findings in four HTLV-IV seropositive women from West Africa". *Lancet* 1986; 2: 1,330.
- 333- Smallman-Raynor M, Cliff A. "The spread of HIV type 2 into Europe: a geographical analysis". *Int J Epidemiol* 1991; 20: 480-9.
- 334- Soriano V, Gutiérrez M. "El VIH-2". *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 387-94.
- 335- Markovitz D. "Infection with the Human Immunodeficiency virus type 2". *Ann Intern Med* 1993; 118: 211-8.
- 336- Ministerio de Saúde, SIDA: a situacao em Portugal a 30 de junho de 1994, informacao, Doc 79.
- 337- Poulsen A, Kvinesdal B, Aaby P. "Lack of evidence of vertical transmission of HIV type 2 in a sample of the general population in Bissau". *J AIDS* 1992; 5: 525-30.
- 338- Del Mistro A, Chotard A, Hall A, Whittle H, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. "HIV-1 and HIV-2 seroprevalence rates in mother-child pairs living in the Gambia". (West Africa). *J AIDS* 1992; 5: 19-24.
- 339- Simon F, Matheron S, Tamalet C. "Cellular and plasma viral load in patients with HIV-2". *AIDS* 1993; 7: 1,411-7.
- 340- Denis F, Barin F, Gershly-Damet G. "Prevalence of Human T-lymphotropic retrovirus type III (HIV) and type IV in Ivory Coast". *Lancet* 1987; 1: 408-11.
- 341- Kanki PJ, M'Boup S, Ricard D. "HTLV-IV and HIV in West Africa". *Science* 1987; 236: 827-31.
- 342- Marlink R, Thior I, Dis M. "Prospective study of the natural history of HIV-2", (resumen). VII Int Conf AIDS, Florence, 1991.
- 343- Brun-Vézinet F, Rey M, Katlama C, Girard P, Roulot D, Yeni P, et al. "LAV type 2 in AIDS and ARC clinical features in four patients". *Lancet* 1987; 1: 128-32.
- 344- Bryceson A, Tomkins A, Ridley D. "HIV-2 associated AIDS in the 1970's". *Lancet* 1988; 2: 221.
- 345- Rey MA, Girard P, Harzic M. "HIV-1 and HIV-2 double infection in French homosexual men with ARC". (Paris, 1985). *Lancet* 1987; 1: 388-9.
- 346- Kroegel C, Hess G, Meyer KH. "Routes of HIV-2 transmission in Western Europe". *Lancet* 1987; 2: 1,150.
- 347- O'Brien T, George J, Epstein J, Holmberg S, Schochetman G. "Testing for antibodies to HIV-2 in the United States". *MMWR* 1992; 41: 1-9.
- 348- Soriano V, Ribera A, Tor J, Muga R. "Dificultades en la investigación de anticuerpos frente al VIH-2 por ELISA". *Med Clin (Barc)* 1989; 91: 556-7.
- 349- George J, Ou C, Parekh B. "Prevalence of HIV-1 and HIV-2 mixed infections in Côte d'Ivoire". *Lancet* 1992; 340: 337-9.

- 350- Léonard G, Chaput A, Courgnaud V, Sangaré A, Denis F, Bréchet C. "Characterization of dual HIV-1 and HIV-2 serological profiles by polymerase chain reaction". *AIDS* 1993; 7: 1.185-9.
- 351- Loussert-Ajaka I, Simon F, Frafara I, Houhou N, Couto-Fernández J, Dazza M, et al. "Comparative study of single and nested PCR for the detection of proviral HIV-2-DNA". *Res Virol* 1994; 145: 337-42.
- 352- Grankvist O, Bredberg-Raden U, Gustafsson A. "Improved detection of HIV-2 DNA in clinical samples using nested primer-based PCR". *J AIDS* 1992; 5: 286-93.
- 353- Kumar Y, Heredia A, Soriano V, Brabo R, Epstein J, Hewlerr I. "Enhanced diagnostic efficiency of the polymerase chain reaction (PCR) by coamplification of multiple regions of HIV-1 and HIV-2". *J Virol Methods* 1994; 49: 37-46.
- 354- Morikawa Y, Moore JP, Wilkinson AJ, Jones IM. "Reduction in CD4 binding affinity associated with removal of a single glycosylation site in the external glycoprotein of HIV-2". *Virology* 1991; 180: 853-6.
- 355- Ratner L, Vander Heyden N, Dederá D. "Inhibition of HIV and SIV infectivity by blockade of  $\alpha$ -glucosidase activity. *Virology* 1991"; 181: 180-92.
- 356- Lange JM, Paul DA, Huisman HG, et al. "Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS". *BMJ* 1986; 293: 1459-62.
- 357- Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. "Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire". *Lancet* 1984; 2: 65-9.
- 358- Biggar RJ. "The AIDS problem in Africa". *Lancet* 1986; 1: 79-82.
- 359- Mann JM, Chin J, Piot P, Quinn TC. "The international epidemiology of AIDS". *Sci Am* 1988; 259: 82-9.
- 360- European centre for the epidemiological monitoring of AIDS. AIDS surveillance in Europe. Quaterly report nº 36. 31st December 1992.
- 361- Registro Nacional de SIDA. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. Vigilancia del SIDA en España. Informe Trimestral nº1/93. Situación a 31 de marzo de 1993.
- 362- Decreto 46/1988. B.O.C.M, 11 de mayo de 1988.
- 363- Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Salud. Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH en la Comunidad de Madrid. Informe nº 11, Abril 1993.
- 364- Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. "Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection". *BMJ* 1989; 299: 154-7.
- 365- Walker BD, Plata F. "Cytotoxic T lymphocytes against HIV". *AIDS* 1990, 4: 177-84.
- 366- Levy JA. "HIV pathogenesis and long-term survival". *AIDS* 1993, 7: 1401-10.
- 367- Termostle M, Lange JM, de Goede RE, et al. "Association between biological properties of human immunodeficiency virus variants and risk for AIDS and AIDS mortality". *Lancet* 1989; 1: 983-5.
- 368- Learmont J, Tindall B, Evans L, et al. "Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor". *Lancet* 1992; 340: 863-7.
- 369- Webster A, Lee CA, Cook DG, et al. "Cytomegalovirus infection and progression towards AIDS in haemophiliacs with HIV". *Lancet* 1989; 2:63-6.
- 370- Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al. "The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus: factors influencing the rate of progression to disease". *N Engl J Med* 1989; 321: 947-52.
- 371- Van Griensven GJ, de Vroone EM, et al. "Risk factors for progression of human immunodeficiency virus (HIV) infection among seroconverted and seropositive homosexual men". *Am J Epidemiol* 1990; 132: 203-10.



- 372- Lu W, Grassi F, Tourani J, Eme D, Israel-Biet D, Andrieu J. "High concentration of peripheral blood mononuclear cells harboring infectious virus correlates with rapid progression of HIV type 1-related diseases" *J Infect Dis* 1993; 168: 1.165-8.
- 373- Connor R, Mohri H, Cao Y, Ho D. "Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4+ T-lymphocyte decline and clinical progression in HIV type 1-infected individuals". *J Virol* 1993; 67: 1.772-7.
- 374- Detels R, Vischen BR, Fahey JL, et al. "Predictors of clinical AIDS in young homosexual men in a high risk area". *Int J Epidemiol* 1987; 16: 271-6.
- 375- Katzenstein D. "Plasma viraemia in human acquired immunodeficiency virus infection: relationship to stage of disease and antiretroviral treatment". *J AIDS* 1992; 5: 107-12.
- 376- Larder B, Darby G, Richmann D. "HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy". *Science* 1989; 243: 1.731-4.
- 377- Richmann D, Grimes J, Lagakos S. "Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolated HIV". *J AIDS* 1990; 3: 743-6.
- 378- Bravo R, Soriano V, Martín R, Del Romero J, Drona F, Gutiérrez M et al. "Cuantificación de la viremia por VIH en pacientes con progresión rápida y lenta de la enfermedad". *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 530-4.
- 379-Zangerle R, Fuchs D, Reibnegger G, et al. "Markers for disease progression in intravenous drug users infected with HIV-1". *AIDS* 1991; 5: 985-991.
- 380- Buchbinder S, Katz M, Hessel N, O'Malley P, Holmberg S. "Long-term HIV-1 infection without immunologic progression". *AIDS* 1994; 8: 1.123-8.
- 381- Learmont J, Tindall B, Evans L, Cunningham A, Cunningham P, Wells J et al. "Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor". *Lancet* 1992; 340: 863-7.
- 382- Fauci A. "Multifactorial nature of HIV disease: implications for therapy". *Science* 1993; 262: 1.011-9.
- 383- Soriano V, Martín R, Del Romero J. "Progresión rápida y lenta de la infección por el VIH-1". *Rev Clin Esp*. En prensa.
- 384- Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho D. "Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of HIV type 1 infection". *N Engl J Med* 1995; 332: 201-8.
- 385- Kirchoff F, Greenough T, Brettler D, Sullivan J, Desrosiers R. "Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection". *N Engl J Med* 1995; 332: 228-32.
- 386- Steel CM, Beatson D, Cuthbert RJG, et al. "HLA haplotype A1 B8 DR3 as a risk factor for HIV-related disease". *Lancet* 1988; 1: 1185-8.
- 387- Jeannot M, Sztajzel R, Carpentier N, Hirschl B, Tiercy JM. "HLA antigens are risk factors for development of AIDS". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 28-32.
- 388- Ho D, Neumann A, Perelson A, Chen W, Leonard J, Markowitz M. "Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection". *Nature (Lond)* 1995; 373: 123-6.
- 389- Wain-Hobson S. "Virological mayhem". *Nature (Lond)* 1995; 373: 102.
- 390- Lifson A, Buchbinder S, Sheppard H, et al. "Long term human immunodeficiency virus infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4+ lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics". *J Infect Dis* 1991; 163: 959-65.
- 391- Easterbrook P. "Non-progression in HIV infection". *AIDS* 1994; 8:1.179-82.
- 392- Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. "Long-term HIV-1 infection without immunologic progression". *AIDS* 1994, 8: 1123-8.
- 393- Phair J, Munoz A, Chen U, et al. "HIV-1 infected men with high stable CD4 lymphocytes". XI International Conference on AIDS. Berlin, June 1993.

- 394- Keet IPM, Krol A, Klein M, et al. "Characteristics of long-term survival early and late in HIV infection. IX International Conference on AIDS. Berlin, June 1993.
- 395- Raffi F, Boudart D, Billaudel S. "Acute co-infection with human immunodeficiency virus (HIV) and cytomegalovirus". *Ann Intern Med* 1990, 112: 234-5.
- 396- Laurence J, Siegel FP, Schatter E, Gelman IH, Morse S. "Acquired immunodeficiency without evidence of infection with human immunodeficiency virus type 1 and 2". *Lancet* 1992; 340: 273-4.
- 397- Winkler JR, Murray PA, Grassi M, Hammerle C. "Diagnosis and management of HIV-associated periodontal lesions". *J Am Dent Assoc* 1989; 119 (suppl.): S25-34.
- 398- Scully C, Path MRC, Laskaris G, Pindborg J. "Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions". *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1991; 71: 158-66.
- 399- Des Jarlais DC, Friedman SR, Marmor M, et al. "Development of AIDS, HIV seroconversion, and potential co-factor for T4 cell loss in a cohort of intravenous drug users". *AIDS* 1987; 1: 105-11.
- 400- Galli M, Lazzarin A, Saracco A, et al. "Clinical and immunological aspects of HIV infection in drug addicts". *Clin Immunopathol* 1989; 50: 5.166-76.
- 401- Weber R, Ledergerber B, Opravil M, et al. "Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone". *BMJ* 1990; 301: 1362-5.
- 402- Margolick JB, Munoz A, Vlahov D, et al. "Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection". *JAMA* 1992; 267: 1631-6.
- 403- Alcabes P, Schoenbaum EE, Klein RS. "Correlates of the rate of decline of CD4+ lymphocytes among injection drug users infected with human immunodeficiency virus". *Am J Epidemiol* 1993; 137: 989-1000.
- 404- Munoz A, Carey V, Saah AJ, et al. "Predictors of decline in CD4+ lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 396-404.
- 405- Sheppard HW, Lang W, Ascher MS, et al. "The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+T cell levels". *AIDS* 1993; 7: 1159-66.
- 406- Graham NMH, Piantadosi S, Park LP, Phair JP, Rinaldo CR, Fahey JL. "CD4+ lymphocyte response to zidovudine as a predictor of AIDS-free time and survival time". *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993; 6: 1258-66.
- 407- Choi S, Lagakos SW, Shooley RT, Volverding PA. "CD4+ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine". *Ann Intern Med* 1993; 118: 674-80.
- 408- Royce R, Winkelstein WJr. "HIV infection, cigarette smoking and CD4+ T lymphocyte counts: preliminary results from the San Francisco Men's Health Study". *AIDS* 1990; 4: 327-33.
- 409- Burns DN, Kramer A, Yellin F, et al. "Cigarette smoking: a modifier of human immunodeficiency virus type 1 infection". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 76-83.
- 410- Craib KJ, Schechter MT, Le TN, et al. "Effect of cigarette smoking on CD4 count and progression to AIDS in a cohort of homosexual men". VII International Conference on AIDS. Florence 1991.
- 411- Park LP, Margolick JB, Giorgi JV, et al. "Influence of HIV-1 infection and cigarette smoking on leukocyte profiles in homosexual men". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1124-30.

- 412- Coates TJ, Mc Kusick L, Kuno R, et al. "Stress reduction training changed number of sexual partners but not immune function in men with HIV. *Am J Public Health* 1989; 79: 885-7.
- 413- Lysetsol CG, Hoover DR, Guccione M, et al. "Depression does not predict CD4 decline or future HIV outcomes in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)". IX International Conference on AIDS. Berlin, 1993.
- 414- Perry S, Fishman B, Jacobsberg L, et al. "Relationship over 1 year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus". *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 396-401.
- 415- Kaslow RA, Duquesnoy R, Van Raden M, et al. "A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection: a report from the multicenter AIDS cohort study". *Lancet* 1990; 335: 927-30.
- 416- Beral V, Peterman TA, Bekelman RL, et al. "Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection". *Lancet* 1990; 335: 123-8.
- 417- Keet IPM, Krijnen P, Koot M, Lange JMA, Miedema F, Goudsmit J, Coutinho RA. "Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters". *AIDS* 1993, 7: 51-7.
- 418- Schechter MT, Craib JP, Le NL, et al. "Susceptibility to AIDS progression appears early in HIV infection". *AIDS* 1990, 4: 185-90.
- 419- Pedersen C, Lindhardt BO, Lokke B, et al. "Clinical course of primary HIV-infection: consequences for subsequent course of infection". *BMJ* 1989, 299: 154-7.
- 420- Page K, Moss AR, Tindall B, et al. for the Tricontinental Seroconverter Study Group. "Risk factors for Kaposi's sarcoma in five cohorts of HIV seroconverters in four countries". IX International Conference on AIDS. Berlin, 1993; PO-C12- 2877.
- 421- Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, et al. "Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men". *N Engl J Med* 1987; 316: 61-6.
- 422- Van Griesven GJ, de Vroome EM, et al. "Risk factors for progression of human immunodeficiency virus (HIV) infection among seroconverted and seropositive homosexual men". *Am J Epidemiol* 1990; 132: 203-10.
- 423- Weiss SH, French J, Holland B, et al. "HTLV-III co-infection is significantly associated with risk for progression to AIDS among HIV+ intravenous drug abusers". V International Conference on AIDS. Montreal 1989.
- 424- Tor J, Llibre JM, Carbonell M, Muga R, Ribera A, Soriano V, et al. "Sexual transmission of hepatitis C virus and its relation with hepatitis B virus and HIV". *Br Med J* 1990; 301: 1.130-2.
- 425- García-Samaniego J, Enríquez a, Soriano V, Muñoz F. "Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en sujetos VIH positivos de diferentes grupos de riesgo". *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 357-8.
- 426- Horvath J, Raffanti S. "Clinical aspects of the interactions between HIV and the hepatotropic viruses". *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47.
- 427- Haverkos H, Lange W. "Serious infections other than HIV among intravenous drug abusers". *J Infect Dis* 1990; 161: 894-902.
- 428- Soriano V, Valencia E, Laguna F, González-Lahoz J. "High morbidity and mortality associated with non-AIDS defining conditions in HIV-infected patients in Spain". *Genitourin Med* 1994; 70: 355-6.
- 429- Escartín P, López G, García C. "El espectro de la hepatopatía en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 50 biopsias hepáticas". *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 201-5.

- 430- Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, Gutiérrez M, González-Lahoz J. "High morbidity and mortality with chronic viral liver disease in HIV-infected individuals in Spain". *J Infect* 1994; 28: 100-1.
- 431- Moore R, Hidalgo J, Sugland B, Chaisson R. "Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome". *N Engl J Med* 1991; 324: 1.412-6.
- 432- De Cock K, Govindarajan S, Chin K, Redeker A. "Delta hepatitis in the Angeles area: a report of 126 cases". *Ann Intern Med* 1986; 105: 108-14.
- 433- Lichtenstein D, Makadon H, Chopra S. "Fulminant hepatitis B and delta virus coinfection in AIDS". *Am J Gastroenterol* 1991; 87: 1.643-7.
- 434- Novick D, Farci P, Croxson T. "Hepatitis D virus and HIV antibodies in parenteral drug abusers who are HBsAg positive". *J Infect Dis* 1988; 158: 795-803.
- 435- De Pouplana M, Soriano V, García -Samaniego J, Enríquez A, Muñoz F, González-Lahoz J. "More severe course of delta hepatitis in HIV-infected patients". *Genitourin Med*. En prensa.
- 436- Horvath J, Raffanti S. "Clinical aspects of interactions between HIV and the hepatotropic viruses". *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47.
- 437- Perrillo R, Schiff E, Davis G. "A randomized controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisolone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B". *N Engl J Med* 1990; 323: 295-301.
- 438- Farci P, Mandas A, Coiana A, Eliana M, Desmet V, Van Eyken P et al. "Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a". *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
- 439- Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, Castro A, Martínez-Odrizola P, González J et al. "Efficacy and safety of alfa interferon for chronic hepatitis C in HIV-infected individuals". *J Infect* . En prensa.
- 440- Taillan B, Fuzibert J, Vinti H, Pesce A, Cassuto J, Dujardin P. "Interferon and delta hepatitis". *Ann Intern Med* 1988; 109: 760.
- 441- Yeh CK, Fox PC, Ship JA, et al. "Oral defence mechanisms are impaired early in HIV-1 infected patients". *J AIDS* 1988; 1: 361-6.
- 442- Atkinson JC, Yeh CK, Bermúdez D, Fox PC, Baum BJ. "Longitudinal evaluation of major salivary gland function in HIV-infected patients". *J Oral Pathol* 1989; 18: 469-70.
- 443- Marder MZ, Barr CE, Mandel ID. "Cytomegalovirus presence and salivary composition in acquired immunodeficiency syndrome". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 372-6.
- 444- Moniaci D, Greco D, Flecchia G, Raiteri R, Sinicco A. "Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-related oral lesions". *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 477-81.
- 445- Murray HW, Hillman JK, Robin BY, et al. "Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections: clinical manifestations and impaired gamma interferon production". *N Engl J Med* 1985; 313: 1504-10.
- 446- Rubio R. "Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection". *Cancer* 1994; 73: 2.400-7.
- 447- Najera I, Richman D, Olivares I, Rojas JM, Peinado M, Perucho M, et al. "Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of Human Immunodeficiency Virus Type 1 isolates". *AIDS Res Hum Retrovitudrd* 1994; 1479-88.
- 448- Fischl M, Stanley K, Collier A. "Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease". *Ann Intern Med* 1995; 122: 22-32.
- 449- Katlama C, for The European Lamivudine HIV Working Group. "Combination 3TC (Lamivudine) and ZDV (Zidovudine) vs Zidovudine monotherapy in ZDV naive HIV-1 positive

patients with CD4 count of 100-400 cells/mm<sup>3</sup> " (resumen). 2nd International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow, 1994. AIDS 1994; 8 (Supl 4): 6.

**450- González Lahoz J, Soriano V.** "Tratamiento antirretroviral". En: Cosín Ochaíta J, González Lahoz J, Soriano V, Sanz y Sanz J, et al, eds. Noticias de Salud. Monográficos nº 2: SIDA. Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid, 1994; 36-7.

**451- Castilla Catalán J, Gutiérrez Rodríguez A, Tello Anchueta O.** "Changes in AIDS incidence trends in Spain". AIDS 1994, 8: 1163-7.

**452.-"European Centre for Epidemiological Monitoring of AIDS: AIDS Surveillance in Europe".** Quaterly Report No 40. Saint Maurice: European Centre for Epidemiological Monitoring of AIDS; 1993.

**453.- Leal M.** "Retrovirus, droga y sexo: una reflexión más allá de la medicina". Grupo Estudio Hepatitis Vírica y SIDA. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Med Clin (Barc) 1995; 105: 255-6.

**454-Registro Nacional de SIDA.** Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia del SIDA en España. Informe trimestral nº 4, 1995. Situación a 30 de Diciembre de 1995.

## **VIII. INDICE DE TABLAS, GRAFICAS Y CUADROS**

## I. INTRODUCCION

- Tabla 1. Personal sanitario con infección VIH, confirmados y posibles por riesgo ocupacional.
- Tabla 2. Resumen del sistema de clasificación para la infección VIH de 1986.
- Tabla 3. Clasificación sistema de revisión para la infección VIH y vigilancia del SIDA definido para adolescentes y adultos.
- Tabla 4. Cifra de células CD4 correspondiente a cada estado de la infección VIH-1 y su duración.
- Tabla 5. Médula ósea en pacientes con infección por VIH
- Tabla 6. Lugares de acción de los principales agentes antirretrovirales
- Tabla 7. Características diferenciales más importantes en ZDV, ddI y ddC
- Tabla 8. Algoritmo terapéutico en infección por VIH
- Tabla 9. Proporción de personas VIH-seropositivas con datos estimados de progresión a la infección VIH
- Tabla 10. Proporción de personas VIH seropositivas con datos estimados de infección con progresión a SIDA

## II. MATERIAL Y METODO

- Tabla 1. Análisis estadístico descriptivo
  
- Cuadro 1. Material Humano
- Cuadro 2. Exploración Oral
- Cuadro 3. Datos inmunológicos y llamativos
  
- Gráfica 1. Análisis de la variable Sexo y Lesión Oral

## IV. RESULTADOS

- Gráfica 1. Distancia en meses entre la visita basal y la final
  
- Tabla 2. Análisis de la variable Edad
- Tabla 3. Análisis de la variable Sexo
- Tabla 4. Análisis de la variable Peso
- Tabla 5. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 6. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 7. Análisis de la variable Comp. Sexual
- Tabla 8. Análisis de la variable Comp. Sexual



- Tabla 9. Análisis de la variable Causa Sintomático
- Tabla 10. Análisis de la variable Causa Sintomático
- Tabla 11. Análisis de la variable Infecciones Víricas
- Tabla 12. Análisis de la variable Infecciones Víricas, Hepatitis
- Tabla 13. Análisis de la variable Lesiones Orales

•Lesiones Orales:

- Tabla 14. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 15. Análisis de la variable T-LES y T-INF
- Tabla 16. Análisis de la variable Grupo de riesgo
- Tabla 17. Análisis de la variable Lesiones Orales
- Tabla 18. Análisis de la variable Infecciones Víricas
- Tabla 19. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 20. Análisis de la variable Causa Sintomático
- Tabla 21. Análisis de la variable Progresión de la enfermedad
- Tabla 22. Resultados de la Clasificación de lesiones orales
- Tabla 23. Resultados de la Clasificación de lesiones orales

• Lesión A descriptiva:

- Tabla 24. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 25. Análisis de la variable T-LES y T-INF
- Tabla 26. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 27. Análisis de la variable Hepatitis
- Tabla 28. Análisis de la variable Tratamiento

•Lesión A analítica:

- Tabla 29. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 30. Análisis de la variable Grupo de Riesgo

•Lesión B descriptiva:

- Tabla 31. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 32. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 33. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica

•Lesión B analítica:

- Tabla 34. Análisis de la variable Lesiones Orales

•Lesión C descriptiva:

- Tabla 35. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 36. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 37. Análisis de la variable de la Clasificación Inmunológica

•Lesión D descriptiva:

- Tabla 38. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 39. Análisis de la variable T-LES y T-LES

•Lesión D analítica:

- Tabla 40. Análisis de la variable Comportamiento Sexual
- Tabla 41. Análisis de la variable Tratamiento

•Lesión E descriptiva:

- Tabla 42. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 43. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 44. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 45. Análisis de la variable Grupo de Riesgo
- Tabla 46. Análisis de la variable Lesiones Orales
- Tabla 47. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 48. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica

•Lesión E analítica:

- Tabla 49. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 50. Análisis de la variable Droga
- Tabla 51. Análisis de la variable Fumador
- Tabla 52. Análisis de la variable Sintomático
- Tabla 53. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 54. Análisis de la variable Causa Sintomático

•Lesión F descriptiva:

- Tabla 55. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 56. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 57. Análisis de la variable Higiene
- Tabla 58. Análisis de la variable Grupo de Riesgo

•Lesión F analítica:

- Tabla 59. Análisis de la variable Sintomático
- Tabla 60. Análisis de la variable Tatuajes
- Tabla 61. Análisis de la variable Sintomático

•Lesión G descriptiva:

- Tabla 62. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 63. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 64. Análisis de la variable Tratamiento
- Tabla 65. Análisis de la variable Clasificación Inmunológica

•Lesión G analítica:

- Tabla 66. Análisis de la variable Edad y Peso
- Tabla 67. Análisis de la variable T-INF y T-LES
- Tabla 68. Análisis de la variable Tatuajes

**IV. III. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

- Tabla 69. Datos de laboratorio recopilados
- Tabla 70. Datos de laboratorio recopilados
- Tabla 71. Distancia entre la visita basal y la final
- Gráfica 2. Distancia entre la visita basal y la final
- Tabla 72. Descriptiva basal de datos de laboratorio recopilados

•Lesión oral

- Tabla 73. Descriptiva basal de datos de laboratorio recopilados
- Tabla 74. Homogeneidad de parámetros
- Tabla 75. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo A

-Tabla 76. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 77. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 78. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo B

-Tabla 79. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 80. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 81. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo C

-Tabla 82. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 83. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 84. Cambios en parámetros

•Lesión oral grupo D

-Tabla 85. Descriptiva basal de datos de laboratorio

•Lesión oral grupo E

-Tabla 86. Descriptiva basal de datos de laboratorio

-Tabla 87. Homogeneidad de parámetros

-Tabla 88. Cambios en parámetros

#### IV.IV. TRATAMIENTO

-Tabla 89. Análisis de la variable Tratamiento

-Tabla 90. Análisis de la variable Tratamiento

#### IV. VI. EVOLUCION

-Tabla 91. Análisis de T-INF y T-LES

-Tabla 92. Análisis de la variable Categorías Inmunológicas

-Tabla 93. Edad y Peso en Progresadores Lentos

-Tabla 94. Edad y Peso en Progresadores Rápidos

-Tabla 95. Edad y Peso en Estables Persistentes

#### V. DISCUSION

-Tabla 1. Estudios de no progresión en la infección VIH-1

-Tabla 2. Porcentaje de progresión a SIDA a los 3 años (Moss et al.)

-Tabla 3. Predictores de progresión de la infección VIH

-Gráfica 1. Grupo de riesgo en nuestros pacientes VIH

-Gráfica 2. Progresadores Lentos

-Gráfica 3. Progresadores Rápidos

-Gráfica 4. Estables Persistentes

- Gráfica 5. Clasificación Inmunológica lesiones A, B, C, D
- Gráfica 6. Valores Hematológicos
- Gráfica 7. Lesiones orales A, B, C, D
- Gráfica 8. Sintomático y Causa Sintomático en lesión oral
- Gráfica 9. Distribución de Infecciones Bacterianas
- Gráfica 10. Lesión oral. Grupos de Riesgo y Comp. Sexual
- Gráfica 11. Tratamiento antirretroviral en lesión oral
- Gráfica 12. Gráfica lesiones A, B, C, D
- Gráfica 13. Resultados estadísticos de nuestras variables (I)
- Gráfica 14. Resultados estadísticos de nuestras variables (II)
- Gráfica 15. Cambios en parámetros VIH-1
- Gráfica 16. Valores de laboratorio
- Gráfica 17. Tabaco/Droga/Alcohol en lesiones A
- Gráfica 18. Tabaco/Droga/Alcohol en lesiones B
- Gráfica 19. Tabaco/Droga/Alcohol en lesiones C
- Gráfica 20. Distribución de Infecciones Víricas
- Gráfica 21. Tratamiento VIH según el estado inmunológico

**XIX. INDICE DE  
FOTOGRAFIAS**

**-Fotografía 1.** Candidiasis generalizada que se hace patente en encía adherida y no adherida. Página 195

**-Fotografía 2.** Leucoplasia Velloso característica en borde de lengua que, se acompaña de Candidiasis de suelo de boca. Se observa perfectamente la diferencia de brillo de ambas lesiones. Página 200

**-Fotografía 3.** Lesión negro-violácea en el límite de paladar duro y blando característico de un Sarcoma de Kaposi inicial. Página 201

**-Fotografía 4.** Sarcoma de Kaposi. Lesión exofítica negruzca que ocupa todo el paladar y se acompaña de dos formas evolutivas en la piel. Página 201

**-Fotografía 5.** Sarcoma de Kaposi. Lesión exofítica “menos oscura” que en el paladar y piel como corresponde a la localización lingual poco frecuente. Página 202

**-Fotografía 6.** Gingivitis telangiectásica y periodontitis habitual en la boca de un drogadicto vía parenteral. Página 204

**-Fotografía 7.** Gingivitis lineal junto con periodontitis y otras alteraciones múltiples en un drogadicto. Página 204