

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

PREVALENCIA DE LINFOMAS NO HODGKIN EN PERSONAS  
VIH/sida. SERVICIO DE INFECTOLOGÍA HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE CARACAS – CENTRO DE ATENCIÓN A  
PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECTOCONTAGIOSAS  
PERÍODO 2000 – 2008.

Trabajo Especial presentado ante la Ilustre  
Universidad Central de Venezuela por el  
Odontólogo Michael Y. Nieto C. para optar  
al Título de Especialista en Cirugía Bucal.

Caracas, Mayo 2009.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

PREVALENCIA DE LINFOMAS NO HODGKIN EN PERSONAS  
VIH/ sida. SERVICIO DE INFECTOLOGÍA HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE CARACAS – CENTRO DE ATENCIÓN A  
PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECTOCONTAGIOSAS  
PERÍODO 2000 – 2008.

Autor: Od. Michael Y. Nieto C.

Tutor: Prof. Alexis Ghanem A.

Caracas, Mayo 2009

Aprobado en nombre de la Universidad Central de Venezuela por el siguiente jurado examinador:

Prof. Alexis Ghanem \_\_\_\_\_

C.I.:

Prof. Ines Maria Bravo \_\_\_\_\_

C.I.:

Prof. Martín Carballo \_\_\_\_\_

C.I.:

Observaciones: El jurado por unanimidad y en forma suficientemente razonada aprobó con la calificación de **Excelente**, al trabajo especial. De acuerdo con lo establecido en el Capítulo XI, Artículo 53 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la U.C.V.

Mayo, 2009.

ii

## DEDICATORIA

A quien esta en todos los momentos de nuestras vidas y nos brinda la luz en las situaciones difíciles, camina a nuestro lado para enseñarnos y guiarnos en el arduo recorrido de la vida logrando cumplir nuestros sueños.

### **A Dios Todopoderoso.**

**A mis padres** por su apoyo incondicional, por su comprensión en todo momento, por todo lo enseñado y por todo lo que me han dado con mucho esfuerzo, por haber logrado que hoy por hoy sea lo que soy como persona y como profesional.

**A mi Hermana Kata** por haber estado conmigo en cada momento difícil y ser la persona con la que comparto mis logros; y por último **a mis amigos** por ser pacientes y estar allí siempre presentes a pesar de la distancia.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por cada momento de nuestra existencia y ser la guía en cada paso que damos.

Al Prof. Alexis Ghanem tutor y amigo, por guiarme y ayudarme en la elaboración del trabajo de tesis.

A mis Profesores del Postgrado de Cirugía Bucal, por todas sus enseñanzas, buenos ejemplos y consejos.

A mis compañeros Laura, Mafer, Claudia, Jennifer, Magleny, Janet, Michele y Angel por ser mi familia estos dos años y medio, por ayudarme y compartir conmigo este postgrado.

A la Prof. Ines Maria Bravo y Prof. Vilma Tovar por su inmensa paciencia y su buena disposición a toda hora y su valiosísima colaboración.

## LISTA DE CONTENIDO

I.- Resumen	xi
II.- Introducción	1
III.- Revisión de la Literatura	3
1.- Características estructurales del VIH	4
1.1.- Genes estructurales	6
1.2.- Genes reguladores	8
1.3.- Secuencias repetitivas largas	9
2.- Mecanismo de infección a nivel celular	9
3.- Modos de transmisión	14
3.1.- Trasmisión sexual	14
3.2.- Transmisión parenteral	16
3.3.- Transmisión vertical	17
4.- Clínica de la infección VIH/sida	19
5.- Clasificación de la infección por VIH/sida	21

6.- Epidemiología	23
6.1.- Situación epidemiológica en Venezuela	27
7.- Terapia antirretroviral	29
8.- Características generales de los LNH asociados a sida	34
8.1.- LNH sistémicos asociados a sida	36
8.1.1.- Linfoma de Burkitt	37
8.1.2.- Linfoma Inmunoblástico	40
8.1.3.- Linfoma de células grandes	42
8.1.4.- Linfoma CG Anaplásico	43
8.1.5.- Linfomas no específicos	45
8.2.- Linfoma Primario del SNC	45
8.3.1.- Linfoma de efusión primario	47
8.3.2.- Linfoma plasmablástico de la cavidad bucal	52
IV.- Objetivos	58
i.- Objetivo General	58
ii.- Objetivos específicos	58

V.- Materiales y Métodos	60
1.- Lugar de la Investigación	60
2.- Tamaño de la muestra	60
3.- Definición de la población	60
4.- Instrumento de recolección de datos	62
5.- Método estadístico	64
VI.- Resultados	65
VII.- Discusión	75
VIII.- Conclusiones	83
IX.- Recomendaciones	85
X.- Referencias Bibliográficas	86

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estructura del VIH	7
Figura 2: Mecanismo de replicación del VIH	13
Figura 3: Panorama mundial de la infección por VIH	26
Figura 4: Linfoma de Burkitt	38
Figura 5: "Burkitt's like lymphoma"	39
Figura 6: Linfoma Inmunoblástico	41
Figura 7: Linfoma de células grandes	42
Figura 8: Linfoma de células grandes Anaplásico	44
Figura 9: Linfoma de efusión primario	49
Figura 10: Linfoma de efusión primario	50
Figura 11: Linfoma de efusión primario	51

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de la Infección por VIH/sida	23
Tabla 2: Distribución por género de los casos de LNH	66
Tabla 3: Distribución por edad de los casos de LNH	67
Tabla 4: Distribución de casos de LNH según orientación sexual	69
Tabla 5: Distribución según tratamiento antirretroviral recibido	70
Tabla 6: Contaje de células CD4 de pacientes LNH	71
Tabla 7: Carga viral en pacientes con LNH	72
Tabla 8: Distribución según clasificación clínica	73
Tabla 9: Distribución según localización anatómica	74

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución por género de los casos de LNH	66
Gráfico 2: Distribución por edad de los casos de LNH	68
Gráfico 3: Distribución de casos de LNH según orientación sexual	69
Gráfico 4: Distribución según localización anatómica	74

## I. RESUMEN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial. Hasta el momento solo se han demostrado y documentado tres formas de transmisión: La transmisión sexual, por acto sexual desprotegido; transmisión parenteral, a través de jeringas contaminadas compartidas en el uso de drogas intravenosas, transfusiones sanguíneas provenientes de personas infectadas o accidentes laborales en los profesionales de la salud; y por último la transmisión vertical de madre a hijo. Según muchos estudios, en la actualidad las formas más comunes de transmisión son la sexual desprotegida y al compartir agujas entre consumidores de drogas intravenosas. Conocemos que las personas infectadas por VIH pueden presentar un grupo de manifestaciones asociadas a esta enfermedad, entre estas manifestaciones encontramos la de tipo tumoral donde resaltan el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin.

Desde 1997 la literatura establece que el diagnóstico de sida precede el inicio del LNH en aproximadamente el 57% de los pacientes, pero en un 30% el diagnóstico de sida se hace en el momento del diagnóstico de LNH.

Patológicamente, los linfomas relacionados con el sida están compuestos de un estrecho abanico de tipos histológicos que consisten casi exclusivamente en tumores agresivos a base de células B. Estos comprenden el linfoma de células grandes difusas; el inmunoblástico B; y el de células pequeñas no hendidas, de Burkitt o semejante.

Desde 1983 la incidencia de todos los subtipos de Linfomas No Hodgkin ha aumentado, el incremento fue mayor en los LNH de alto grado, que incluyen a la mayoría de los linfomas asociados con el sida. En 1985 y 1987, los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos revisaron la definición de sida para incluir a pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana que tenían LNH de células B agresivo.

Los LNH de alto grado son mas frecuentes en los hombres; entre 1988 y 1999 la incidencia de estos tipos de tumores se triplicó en los varones y se duplicó en las mujeres.

Los linfomas extraganglionares (quienes se asocian con peor pronóstico) se incrementaron rápidamente de un 3% a un 6,9% en contraposición con los ganglionares cuyo aumento fue del 1,7% al 2,5% según un estudio realizado por Nardor en 1996. Todos estos linfomas difieren de los linfomas no relacionados con el VIH en sus características moleculares, presuntos mecanismos patogénicos, tratamiento y resultados clínicos.

. El pronóstico de los pacientes con linfoma relacionado con el sida ha estado asociado con la etapa (grado de la enfermedad, afección extraganglionar y afección de la médula ósea), la gravedad de la inmunodeficiencia subyacente (medida por el conteo de linfocitos CD4 en la sangre periférica), el nivel funcional y el diagnóstico previo del sida (historia clínica de infección oportunista o sarcoma de Kaposi). El contaje de las células CD4+ y la carga viral han sido utilizados en los últimos años como los exámenes de laboratorio más importantes para evaluar la evolución de la enfermedad. Debido a la actual polémica en cuanto al posible aumento de la incidencia de LNH en personas VIH/sida y el uso de terapia antirretroviral combinada iniciamos este trabajo de investigación.



## **II. INTRODUCCIÓN**

La relación entre inmunodeficiencia y el riesgo de tumores malignos está ampliamente documentada e igualmente sabemos que existe riesgo de desarrollar ciertos cánceres entre pacientes con alteraciones en su inmunidad celular o humoral.

La aparición de tumores malignos entre pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) representa uno de los más difíciles, más discutido y además un gran desafío en cuanto al cuidado de estos pacientes en este momento. Se dice que de un 30 a un 40% de estos pacientes infectados con HIV son propensos a desarrollar cáncer durante su enfermedad. La incidencia de ciertos cánceres como el sarcoma de Kaposi ha disminuido desde la introducción de terapias antirretrovirales más fuertes. Sin embargo otros tumores malignos asociados con sida, como el linfoma no Hodgkin (LNH) o cáncer de cuello uterino no parecen ser afectados por dichas terapias. Al mismo tiempo otros tipos de cáncer que no se conocían por estar asociados a sida, parecen tener una incidencia más alta entre infectados por VIH comparados con

pacientes no infectados; como por ejemplo cáncer anal, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón y ciertos cánceres de piel.

Se ha observado que la terapia antirretroviral combinada suprime los niveles plasmáticos del VIH tipo 1. Mientras estos tratamientos han logrado disminuir notablemente la progresión de la infección y las muertes por VIH, las consecuencias a largo plazo de la supervivencia prolongada bajo dichos tratamientos esta siendo estudiada. El riesgo aumentado de contraer cáncer es una preocupación particular ya que éstos son una de las causas principales de muerte en este grupo de pacientes.

Los cánceres mayormente asociados con VIH, el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin, han mostrado un comportamiento diferente. Estudios en el tiempo indican que la incidencia de sarcoma de Kaposi y linfoma cerebral primario han disminuido, pero sugieren que las terapias actuales no han tenido un efecto igual en los linfomas no Hodgkin sistémicos.

### III. REVISIÓN DE LA LITERATURA

La era sida comenzó oficialmente el 5 de junio de 1981, cuando el Centro para Control de Enfermedades de los Estados Unidos convocó una conferencia de prensa donde describió cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* aparecido en la ciudad de Los Ángeles. Al mes siguiente se reportan varios casos de Sarcoma de Kaposi. Las primeras constataciones de estos casos fueron realizadas en San Francisco por Gottlieb en 1981.

La mayoría de estos pacientes eran hombres que mantenían sexo con hombres, sexualmente activos, muchos de los cuales sufrían de otras enfermedades crónicas que más adelante se identificaron como infecciones oportunistas. Las pruebas sanguíneas que se les realizaron a estos pacientes mostraron que carecían del número adecuado de un tipo de células sanguíneas llamadas Linfocitos T CD4+.

Distintos equipos comenzaron a buscar un virus asociado a los casos conocidos de inmunodeficiencia adquirida. En 1983 el Instituto Pasteur de Paris un equipo dirigido por J.C. Chermann, F. Barré – Sinousi y L. Montagnier encontró un candidato al cual

denominaron Virus Asociado a Linfadenopatía. En 1984 el equipo de R. Gallo, descubridor del único retrovirus humano conocido hasta entonces, confirmó el descubrimiento, llamando a este virus “Human T lymphotropic Virus Type III” (virus linfotrópico humano, con las siglas HTLV-III). Se produjo la subsecuente disputa sobre la prioridad en la que quedó claro que Gallo había descrito el virus después de haber recibido muestras de los franceses; como parte de la resolución del conflicto el virus adquirió su denominación definitiva de Human Immunodeficiency Virus (HIV) que en castellano se expresa como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existen dos virus diferenciados que causan SIDA en los seres humanos; el VIH-1 y el VIH-2 siendo la actual pandemia resultado de la extensión del grupo VIH-1.

## **1.- CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DEL VIH.**

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un retrovirus perteneciente a la subfamilia Lentiviridae. La partícula de VIH tiene forma esférica y mide entre 100 y 120 nm de diámetro; su estructura presenta una envoltura externa, formada

por una doble capa lipídica que proviene de la célula infectada, una nucleocápside central denominada *core* que contiene el material genético y algunas enzimas necesarias para la replicación viral que no están presentes en la células eucarióticas. <sup>63</sup>

El genoma del VIH está constituido por dos cadenas idénticas de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de polaridad positiva, con una longitud de 9.800 pares de bases, básicamente está formado tres genes estructurales denominados de la siguiente manera: gen *env*, que determina la síntesis de las proteínas de la cubierta; gen *gag*, que codifica las proteínas de la nucleocápside; gen *pol*, que es la región que codifica la transcriptasa reversa <sup>64</sup> y aproximadamente seis genes reguladores. A ambos lados de estos genes se encuentran secuencias repetitivas de nucleótidos, que contienen los promotores y otras señales necesarias para la transcripción, denominadas secuencias repetitivas largas (LTR), y que le permiten la integración al genoma celular. <sup>68, 1</sup>

## 1.1.- Genes Estructurales

El gen *env* codifica las proteínas que integran la envoltura viral; el ARN mensajero del mismo codifica una proteína de 160kD que por medio de proteólisis es dividida en dos subunidades de 120kD y 41kD respectivamente, denominadas gp120 y gp41; estas glicoproteínas forman la superficie viral caracterizada por presentar 72 espículas o botones que contienen trímeros o tetrámeros.<sup>86, 42, 36</sup> La gp120 sobresale de la membrana, por ello es llamada de superficie externa y contiene el sitio de unión para el receptor específico del virus que es la molécula de CD4+ presentes en la membrana de los linfocitos T cooperadores; la gp41 que la atraviesa, se denomina proteína transmembrana y está implicada en el proceso de fusión de membranas entre el virus y la célula.<sup>68</sup>

El gen *gag* codifica una proteína de 55kD que al ser procesada por una proteasa viral se divide en proteínas de menor tamaño que forman la nucleocápside o *core*; las proteínas que lo conforman son: p24, p17, p9 y p6. Dentro de estas proteínas destaca la proteína p24, pues constituye mayoritariamente la estructura del *core*.<sup>60</sup> La p17 forma la matriz del virus; la p9 y p6 se asocian al ARN viral, esta última es una

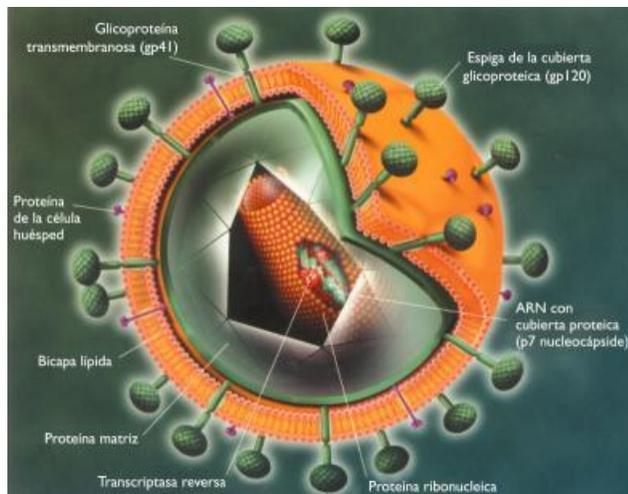
proteína vital en la encapsidación del genoma y contribuye con la formación de partículas virales maduras. <sup>111</sup>

El gen *pol* codifica la síntesis de la transcriptasa reversa responsable del proceso de retrotranscripción del genoma viral; de la misma forma codifica dos enzimas: la integrasa responsable de la integración del provirus al genoma celular, y la proteasa enzima que participa adicionalmente en el proceso de integración y el procesamiento de precursores pre-proteicos que formarán la estructura del virión. <sup>1</sup>

### Figura 1

#### Estructura del VIH

Fuente: [www.aids-sida.org](http://www.aids-sida.org)



## 1.2.- Genes Reguladores

Hasta el momento se conocen seis genes que intervienen en la regulación genética del VIH, de los cuales tres son primordiales para la replicación viral *nef*, *rev* y *tat*. El gen *nef* codifica una proteína de 27 kD esencial en la replicación viral, el mismo está fuertemente asociado al virión y aumenta la infectividad viral mejorando la eficacia de la retrotranscripción <sup>105</sup> el gen *tat* codifica una proteína de 14 kD que incrementa la transcripción del genoma viral mediante dos mecanismos: como iniciador de la transcripción y en la elongación del ARNm naciente <sup>1, 25</sup> el gen *rev* sintetiza una proteína de 20 kD esencial para la replicación viral e involucrada en el procesamiento y transporte del ARNm del VIH. <sup>25</sup>

Los tres genes restantes *vif*, *vpr* y *vpu*, colaboran en la transcripción del genoma viral o en la infectividad y maduración de los viriones, no obstante, la presencia de estos genes no es esencial para la producción de partículas virales infectivas. La delección del gen *vif* conduce a una importante disminución de la infectividad; la mutación del gen *vpr* produce una disminución en la replicación viral y la delección del gen *vpu* causa una disminución de las partículas virales y una acumulación

intracelular de estas, es por ello que se piensa que este gen está implicado en los procesos de maduración y liberación de los viriones.<sup>25</sup>

### **1.3.- Secuencias Repetitivas Largas LTR**

El VIH en su forma de provirus presenta en sus extremos regiones repetidas llamadas LTR que intervienen en la regulación de la transcripción viral, así, que varios factores de la célula interactúan con estas secuencias permitiendo la integración al genoma de distintas células específicas, como lo son linfocitos y macrófagos.<sup>1</sup>

## **2.- MECANISMO DE INFECCIÓN A NIVEL CELULAR**

La transmisión del virus requiere de la interacción de la partícula viral con la superficie celular, resultando en una fusión del virus a la célula.<sup>27</sup> Estas células incluyen a los linfocitos T CD4+ colaboradores/inductores, monocitos, macrófagos, células gliales cerebrales y células de Langherhans. Adicionalmente, estudios en células humanas *in vivo* e *in vitro*, han revelado un gran número de otras células susceptibles a la infección.<sup>63</sup>

Asimismo, una gran cantidad de grupos celulares, tienen la capacidad para ser infectadas por VIH, tales como: células 'natural killer' (NK), fibroblastos de la piel, línea de células trofoblásticas, células dendríticas foliculares, células epiteliales y renales, hepatocitos, astrocitos neurales y oligodendrocitos.<sup>112</sup>

El mecanismo de infección tiene lugar cuando la entrada del virus a la célula es favorecido por la interacción de dos tipos de receptores; inicialmente la gp120 interactúa con una proteína que es un receptor específico común para todos los subtipos de VIH localizado en la superficie del linfocito CD4+ y en células de estirpe mononuclear - fagocítica; recientemente se ha determinado que este receptor no es único sino que se trata de una familia de proteínas que se corresponden con ciertos receptores de quimioquinas.<sup>38, 35</sup>

Las quimioquinas son mediadores de la inflamación involucradas en los procesos de migración y activación leucocitaria; las cuales son producidas principalmente por monocitos, polimorfos nucleares y linfocitos CD4+ y CD8+. Otras estirpes celulares tales como: fibroblastos, células endoteliales y estomacales están implicadas en la producción de las mismas. Estos mediadores inmunológicos interactúan con receptores ubicados en la membrana celular cuya clasificación depende de

su capacidad para unir diversas quimioquinas en CC y CXC; dentro de los numerosos receptores que han sido descritos, algunos se comportan como correceptores para el VIH, siendo los más importantes CCR5 y CXCR4. <sup>38, 35</sup>

El receptor CCR5 une las CC-quimioquinas RANTES, MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$  y es el principal receptor de cepas del VIH monocitotrópicas; el receptor CXCR4 tiene como ligando natural la quimioquina SDF1 y es el principal receptor de las cepas linfotrópicas. Existen cepas de tropismo dual o ampliado que tienen la capacidad de entrar a la célula a través de múltiples correceptores como los son CCR2 o CCR3.<sup>22</sup>

Toda vez que la envoltura viral y la membrana celular entran en contacto a través de los receptores, la envoltura viral se fusiona, a través de la gp-41, a la membrana citoplásmica en la que existe un receptor de fusión, <sup>27, 63</sup> esto permite la liberación del genoma viral en el citoplasma celular y la eliminación de la cápside del genoma vírico. Seguidamente, por la acción de la enzima transcriptasa reversa, las cadenas de ARN viral son retrotranscritas en ADN circular de doble cadena que duplica los LTR situados en ambas extremidades. Este ADN permanece en el citoplasma o pasa al núcleo celular, integrándose en el genoma, denominándose provirus, en este

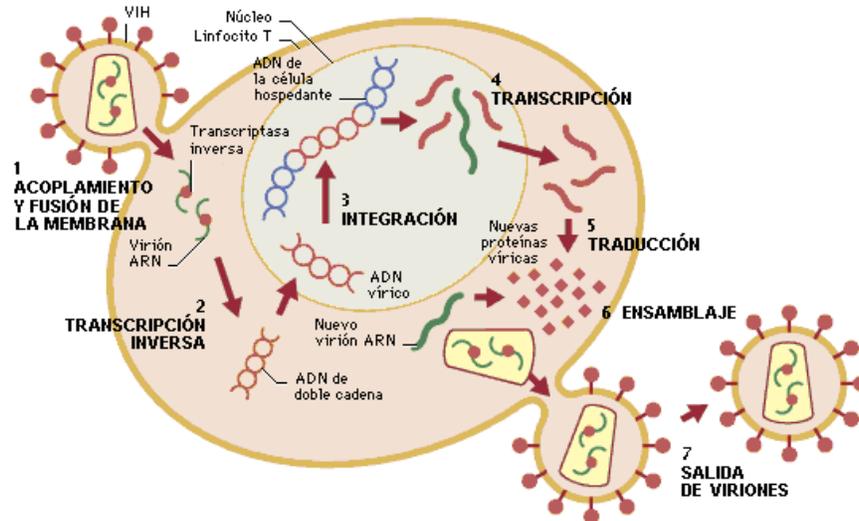
proceso de integración intervienen una integrasa viral. El provirus integrado, puede comportarse de forma variable, de tal modo, que puede permanecer latente, replicarse de forma lenta y con bajo nivel o presentar una replicación rápida, provocando la lisis celular.<sup>37, 64</sup> Esta parte del ciclo biológico del VIH es denominada fase temprana.

El provirus se transcribe en ARNm precoz, para la síntesis de proteínas reguladoras, y tardío para la síntesis de proteínas estructurales. La transcripción completa del genoma viral requiere la proteína viral Tat que actúa elevando del orden de  $10^2$ - $10^3$  veces la tasa de transcripción del genoma viral, permitiendo la síntesis del ARN viral, por lo tanto Tat actúa como un transactivador directo en cooperación con otros factores celulares favoreciendo la elongación completa del ARN viral.<sup>25</sup>

El ARNm es sintetizado transportado y procesado en transcritos de inferior tamaño, ambas actividades se llevan a cabo en presencia de la proteína Rev que adicionalmente participa en el ensamblaje de los ARNm con la maquinaria de la síntesis proteica y acelera la síntesis de proteínas virales por los polisomas.<sup>105</sup>

**Figura 2**

**Mecanismo de replicación del VIH**



Para la maduración de los viriones intervienen genes que codifican para poliproteínas que luego se escinden por acción de una proteasa viral, o son glicosiladas, o también pueden ocurrir ambos procesos, para configurar glucoproteínas funcionales que se desplazan a la membrana citoplásmica; en donde serán ensambladas englobándose dos copias de ARN genómico con las respectivas proteínas virales, para luego salir por gemación adquiriendo la envoltura de la célula permitiendo la constitución de una partícula viral madura, finalizando así el ciclo de infección y completando la fase tardía del ciclo biológico de este virus.<sup>63, 64</sup>

### **3.- MODOS DE TRANSMISIÓN.**

La transmisión puede ser por medio de diferentes vías: sexual, y no sexual como las vías parenteral y perinatal; según estos modos de transmisión implican el establecimiento de varios grupos concretos de alto riesgo. Los mismos involucran a: hombres que mantienen relaciones homosexuales, usuarios de drogas intravenosas (UDI), trabajadores sexuales, receptores de donaciones sanguíneas, individuos heterosexuales que tienen sexo sin protección e hijos de madres positivas al VIH.<sup>65, 82</sup>

#### **3.1.-Transmisión sexual**

Para el año 1996, la transmisión sexual constituía más del 75% de la infección por VIH en todo el mundo. La transmisión entre hombres ha sido el modo de diseminación sexual predominante, se ha asociado con un alto número de parejas sexuales y con la frecuencia del coito anal receptivo. A medida que aumentan las tasas de infección por VIH en hombres con conducta bisexual, se infectan un mayor número de mujeres con VIH a través de la exposición heterosexual. El riesgo de

infección en las mujeres es en la transmisión heterosexual (coito vaginal y anal), el mismo se incrementa en las mujeres que practican el coito anal.<sup>65</sup>

En Europa occidental la transmisión es principalmente durante el curso de relaciones sexuales peligrosas, y 50% de los nuevos casos corresponde a mujeres.<sup>110</sup>

En los Estados Unidos más de la mitad de todas las nuevas infecciones por el VIH diagnosticadas (53%) corresponden a hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH).<sup>110</sup>

En América Latina y el Caribe la transmisión se da principalmente a través del coito heterosexual. En países como México, Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador y Perú, se ha confirmado un incremento de la misma en HSH que viven en algunas regiones de ese país. Si bien en un principio la epidemia se concentraba principalmente entre HSH, con el tiempo pasó a la población en general, entre la que se registra un número creciente de mujeres que se infectan.<sup>110</sup>

### **3.2.- Transmisión parenteral.**

Muchas personas han sido infectadas por el virus al practicárseles transfusiones de sangre infectada. La detección de VIH en donadores de sangre es muy eficaz para prevenir la transmisión del virus, pero al parecer su eficacia no es del 100%. El compartir agujas u otros utensilios relacionados con las drogas da lugar a la transmisión del virus entre los toxicómanos que se administran drogas intravenosas, en estos individuos la frecuencia de la infección aumenta a una tasa más rápida que en otras poblaciones de alto riesgo. <sup>65</sup>

En Bielorrusia la mayoría de las nuevas infecciones por el VIH se notifican en la capital, Minsk, y sus alrededores. Aquí, la epidemia se concentra principalmente entre usuarios de drogas inyectables, puesto que una alta prevalencia de VIH se encuentra en esta población con cerca del 31% de los casos. <sup>110</sup>

En USA 18% de los nuevos diagnósticos se produjeron entre usuarios de drogas inyectables, mientras que en Europa accidental cerca del 6% de estos nuevos casos. <sup>110</sup>

En América Latina y el Caribe el uso de drogas intravenosas ha experimentado un incremento lento en el tiempo;

es así como en Brasil y algunos países del cono sur se ha convertido en una práctica social en alza.<sup>110</sup>

Otros casos se presentan por exposición laboral, de esta manera queda implícito que el personal de salud se incluye dentro del grupo de riesgo para contraer VIH. Se ha establecido, que el riesgo medio de infección por el VIH tras exposición percutánea a sangre contaminada es del 0,3%, y tras una exposición de membranas mucosas del 0,09%. El riesgo puede ser mayor cuando en el accidente existe gran cantidad de sangre y/o elevada cantidad de virus en la misma.<sup>12</sup>

### **3.3.- Transmisión vertical.**

La transmisión vertical es la que se realiza de madre a hijo y puede ocurrir dentro del útero, en el periodo perinatal al momento del parto o después del nacimiento a través de la alimentación al pecho. La detección del virus en tejidos fetales y en la placenta apoya la hipótesis de que puede presentarse la infección in útero.<sup>65</sup>

En Junio de 1997, 37 niños menores de 15 años fueron diagnosticados VIH+ en la República de Irlanda, 32 de ellos

como resultado de la transmisión vertical. Se estima que 60-70% de los infantes se infectaron en el momento del parto y 30% en los primeros meses de gestación. La tasa de transmisión vertical varía entre el 15-40% en diversas áreas del globo terráqueo. <sup>78</sup>

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta efectividad (HAART) se ha logrado disminuir la tasa de transmisión vertical, esta afirmación es apoyada por una investigación realizada en Boston (USA); la misma demuestra que la tasa de transmisión vertical en mujeres que no tuvieron acceso al tratamiento ascendía a 20%, no obstante, disminuye significativamente al 1,2%, en mujeres sometidas a HAART. <sup>23</sup>

Se ha encontrado el VIH en la saliva aunque no se ha demostrado la transmisión a través de esta vía, también se ha aislado en lágrimas, líquido cefalorraquídeo y orina. Sin embargo los únicos líquidos que se ha demostrado están asociados con la transmisión del virus son sangre, semen, leche materna y secreciones vaginales. No se ha demostrado transmisión a través de contactos casuales. <sup>65</sup>

#### **4.- CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH/sida.**

Después de la infección por VIH, las personas afectadas entran inicialmente en una etapa denominada “Fase de Infección Aguda” (síndrome retroviral agudo, seroconversión), la cual usualmente persiste por unas pocas semanas, y se caracteriza por altos niveles de carga viral y un bajo conteo de células CD4+. <sup>26, 53</sup> Durante este período, los individuos cursan con diversos signos y síntomas, comúnmente acompañados de infecciones agudas por otros virus. Un individuo infectado recientemente, puede presentar dentro de la primera a la tercera semana posterior a la infección un cuadro similar a un síndrome mononucleósico en un 30%-70% de los casos , los síntomas consisten en: dolor de cabeza, dolor retro-orbital, dolores musculares, fiebre de alto y bajo grado, escalofríos, linfadenopatía generalizada, dolor de garganta, artralgia, erupción macular eritematosa no pruriginosa que involucra el tronco y luego las extremidades, pérdida de peso, náuseas, diarrea y meningitis; estas manifestaciones desaparecen paulatinamente en un período de una a dos semanas <sup>70, 102</sup> y a menudo puede pasar inadvertido. <sup>21</sup> No obstante, la

linfadenopatía y el letargo, son síntomas que pueden persistir por varios meses.

Posteriormente se produce una vigorosa respuesta inmune en contra del virus, activándose células T citotóxicas y anticuerpos <sup>87</sup> esta respuesta conduce a la resolución de la viremia inicial y a la restauración del conteo de células CD4+ cercanos a los niveles previos a la infección. <sup>69</sup> Dicha respuesta efectuada por células T citotóxicas, conferida por la respuesta humoral, permite que el virus se mantenga controlado por algunos años, lo que clínicamente se manifiesta como un período asintomático, que puede durar meses o años. Esta etapa se denomina “Fase de Enfermedad Precoz” (conteo T CD4+ mayores de 500 cel/mm<sup>3</sup>). <sup>65, 82, 53</sup> En la “Fase Intermedia” (CD4+ 200-500 cel/mm<sup>3</sup>), los individuos permanecen asintomáticos o con una sintomatología mínima, pueden padecer de episodios diarreicos, pérdida de peso sin razón aparente, se incrementa el riesgo de padecer de algunas infecciones de origen bacteriano, tales como: neumonía (*H. Influenzae*, *S. pneumoniae*), sinusitis y tuberculosis. <sup>65, 53, 94</sup>

El incremento de partículas de VIH es directamente proporcional al descenso de la subpoblación de células TCD4+ cooperadoras, cuando estas células llegan a reportar valores de

50-200 cel/mm<sup>3</sup> el paciente entra en la “Fase Tardía” de la enfermedad, presentando un alto riesgo de desarrollar infecciones oportunistas y tumores que definen caso sida; Tuberculosis, Neumonía por *P. Carinii*, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, asimismo pueden presentar afecciones neurológicas como encefalopatía VIH. <sup>65, 82, 53</sup>

Finalmente en la fase avanzada (CD4+ menor de 50 cel/mm<sup>3</sup>) el virus se replica a niveles muy altos, conduciendo a la destrucción final del sistema inmune. <sup>65, 82, 53, 79</sup> Es frecuente la presencia concomitante de varios procesos, siendo habituales las recidivas, de tal manera que la persona puede presentar linfoma cerebral primario, enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium intracellulare*, caquexia, procesos neurológicos. <sup>75, 94, 45</sup>

## **5.- CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH/sida.**

En enero de 1993, el Centro Europeo para la vigilancia del sida, en colaboración con la OMS, se diseñó un nuevo sistema de clasificación para la infección por VIH/sida; el mismo fue ampliado incluyendo el conteo total de linfocitos CD4+; se propusieron tres grupos, según el porcentaje total de linfocitos CD4+ que los individuos infectados por VIH presentarán. Los

sujetos infectados con un conteo mayor 500 cel/mL, están ubicados en el **GRUPO 1**, de 200 a 499 cel/mL entran en el **GRUPO 2** y cifras inferiores a 200 cel/mL, en el **GRUPO 3** (sida).

65, 82

Estos grupos se relacionan con la clínica, agrupándose en A, B y C, presentándose en cada una de ellas las siguientes características: la **ETAPA A**, es aquella donde se ubican todos los portadores del virus que se encuentran en estado asintomático, los cuales pueden presentar en estudios hematológicos, leve estado de anemia, trombocitopenia y neutropenia; en la **ETAPA B**, se observan síntomas como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, anorexia y Candidiasis orofaríngea; la **ETAPA C**, es la que incluye la mayoría de las entidades y síntomas que se presentan en la enfermedad, como lo son complicaciones neurológicas, infecciones oportunistas por hongos, bacterias o parásitos y neoplasias secundarias. Para denominar el estadio de los individuos que cursan con esta infección viral, se debe ubicar en los grupos correspondientes a la cantidad de CD4+ y al grupo que corresponde a la clínica del paciente. <sup>65, 82</sup>

Es por ello que gracias a esta clasificación, los pacientes son ubicados en dos códigos: el de letra que describe su

condición clínica y uno numérico que refleja su condición inmunológica<sup>92</sup>, como se aprecia en la tabla n° 1.

**Tabla 1:** Clasificación de la infección por VIH/SIDA

CD4+	ETAPAS CLÍNICAS		
	A	B	C
Grupo 1 >500 cel/mm <sup>3</sup>	Asintomático	Fiebre, sudoración nocturna, Candidiasis, Anorexia	Micosis profundas, Neoplasias, Neuropatías, etc.
Grupo 2 200-500 cel/mm <sup>3</sup>			
Grupo 3 200 <cel/mm <sup>3</sup>			

## 6.- EPIDEMIOLOGÍA

Más de 25 años después de la publicación del primer informe sobre un pequeño número de casos de una enfermedad mortal desconocida que afectaba a varones homosexuales para el año 2007 en Estados Unidos se contaba con cerca de 1.200.000 casos de infección por VIH, mientras que para el 2001

se contaba con 1.000.000 de casos. Y se estima que cerca de una cuarta parte todavía no ha sido diagnosticada ignorando que están infectados. El nuevo síndrome identificado ya hace más de 25 años se ha convertido en una de las epidemias más devastadoras en la historia de la humanidad cobrando la vida de más de 25 millones de personas en el mundo. <sup>110</sup>

La Situación de la epidemia *de* sida informa acerca de los últimos avances en la epidemia mundial de sida y se publica anualmente desde 1998. La edición de 2007 ofrece las estimaciones más recientes del alcance de la epidemia y de su costo humano, y explora nuevas tendencias en su evolución.

Las estimaciones aquí presentadas se fundan en trabajos realizados por analistas de los países en una serie de 11 talleres regionales de estimaciones del VIH organizados por el ONUSIDA y la OMS en 2007. El ONUSIDA y la OMS utilizan un proceso y una metodología que fueron revisados y avalados por una Consulta Internacional sobre las Estimaciones Epidemiológicas del sida convocada en forma conjunta por la Secretaría del ONUSIDA y la OMS el 14 y el 15 de noviembre de 2007 en Ginebra.

Sudáfrica es el país que registra el mayor número de infecciones por el VIH de todo el mundo. Los datos sobre la

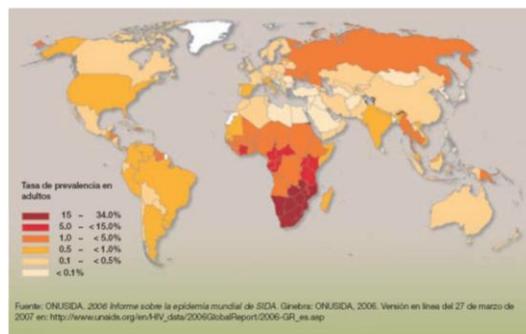
prevalencia del VIH recopilados en la última ronda de vigilancia de dispensarios prenatales sugieren que los niveles de infección por el VIH podrían estar en una etapa de estabilización. Recientemente ha habido preocupación respecto al rápido crecimiento del SIDA en Europa oriental y Asia central. La tasa de infección por VIH ha venido en aumento desde mediados de los 90. En Rusia los casos han aumentado de 390.000 casos para el año 2001 a 940.000 al 2007. En Ucrania se observó el mismo comportamiento de 210.000 casos para el 2001 a 440.000 para el 2007. En países como España el crecimiento ha sido menor; para el año 2001 se reportaron 120.000 casos y para el año 2007 un aumento a 140.000 casos y Francia presentó cifras iguales. Países como Alemania contaba con 44.000 casos para el 2001 y para el 2007 con 53.000 casos. <sup>110</sup>

La epidemia del VIH en América Latina se mantiene estable por lo general, y la transmisión del VIH sigue produciéndose en poblaciones de mayor riesgo de exposición, entre ellas, profesionales del sexo y HSH. Es importante resaltar igualmente que el segundo lugar de mayor incidencia de VIH es el Caribe, después de África. El número estimado de nuevas infecciones por el VIH en América Latina en 2007 fue 100.000 (47.000 - 220.000), lo que eleva a 1,6 millones (1,4 millones - 1,9 millones)

el número de total de personas que viven con el VIH en esta región. Según las estimaciones, aproximadamente 58.000 (49.000 - 91.000) personas fallecieron a causa del sida durante el 2006.<sup>110</sup>

Específicamente en Brasil hubo 660.000 casos para el año 2001 con un aumento a 730.000 casos para el 2007. En México igualmente se contaba con 180.000 casos para el 2001 con un aumento a 200.000 casos para el 2007. En Argentina igualmente de 100.000 casos a 120.000 casos en el mismo período de tiempo. En Colombia se vio igualmente un aumento de 140.000 casos a 170.000 casos del año 2001 al año 2007. En países del Caribe como Cuba hubo 2.400 casos para el 2001 aumentando a 6.200 para el 2007. En Haití actualmente se estiman 120.000 casos. Todos los patrones denotan crecimiento de esta población.<sup>110</sup>

**Figura 3:** Panorama mundial de la infección por VIH



## **6.1.- Situación epidemiológica en Venezuela.**

En Venezuela varios motivos condicionan la vigilancia epidemiológica y dificultan el análisis de la misma, estos son:

- El estigma social: ser portador del virus o padecer de sida constituye un gran trauma con consecuencias para la salud y la vida, esto se traduce en discriminaciones sociales cuyo resultado es la falta de especificación de la enfermedad en historias clínicas y actas de defunción.
- Confidencialidad de los datos: muchas personas que padecen la enfermedad solicitan confidencialidad como consecuencia del estigma social.
- Cantidad y calidad de personal: la falta de recurso humano entrenado en el registro de los datos necesarios para la vigilancia epidemiológica.
- Sub - registro de la información: a todas la razones antes mencionadas se suman: la poca concurrencia de seropositivos o enfermos de sida a los centros de salud

debido a que no pueden ofrecerles solución por la falta de suministro de medicamentos en el caso de los servicios públicos y el alto costo en los privados.<sup>12</sup>

En Venezuela para finales de 2001 se estimaba que 62.000 personas vivían con VIH, con una tasa de incidencia en adultos de 0,5%. Los datos publicados en este reporte demuestran que entre los años 1997 y 1998 la incidencia de la infección por VIH/SIDA en hombres (4.783) duplica a la cifra registrada de mujeres (2.796).<sup>12</sup>

Datos de la Dirección de Vigilancia Epidemiología del Ministerio de Salud y que no fueron publicados reportaban que la tasa de morbilidad en el año 2001 ascendía a 4,8 (1,990 casos), la misma presentó un descenso significativo para el 2002 descendiendo a 1,8 (440 casos). En el año 2001 el grupo etario más afectado era el ubicado entre los 25 y 44 años (837 casos), seguido por los individuos entre 15 y 24 años (325 casos).<sup>12</sup>

Según esa misma fuente, el total de individuos con infección por VIH reportados para el 2006 en Venezuela es de 960, la entidad federal con mayor prevalencia de la infección por VIH es el Distrito Capital con 147 casos; seguida por el estado Bolívar con 103 casos, y luego el estado Zulia con 97 casos

registrados, mientras el estado Miranda presentó 87 casos seguido por el estado Anzoátegui con 68 casos. No existen datos más recientes.

La prevalencia estimada en Venezuela de personas que viven con VIH/sida según el Informe de Avance para las Metas del Milenio; Grupo Técnico ONUSIDA esta entre 90.000 y 150.000 personas correspondiendo a un 0.72% de la población general.

## **7.- TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

La aparición continua de nuevos fármacos antirretrovirales que controlan la actividad replicativa del VIH y su utilización combinada, ha sustentado la idea de que los efectos de la infección por este virus pueden llegar a ser controlados, convirtiéndola, al menos en una enfermedad de evolución crónica.<sup>82</sup>

Otra cuestión muy importante es la capacidad que tiene el sistema para recuperar su función una vez controlada la infección., la destrucción del tejido linfoide unida a la pérdida de los clones específicos de los linfocitos Th frente al virus, sugería

que el tratamiento no podría restaurar la competencia inmune. No obstante, datos recientes muestran que una terapia antirretroviral potente produce una restitución clínica significativa, con incremento gradual de los linfocitos Th no comisionados y susceptibles de serles presentado nuevos antígenos. <sup>93, 57</sup>

De manera esquemática los fármacos antirretrovirales más importantes son:

**- Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (ITI).**

- Análogos de Nucleósidos (ITIN)

- Análogos No Nucleósidos (ITINN)

**- Inhibidores de la Proteasa (IP).**

Además existen nuevos fármacos antirretrovirales compuestos principalmente por los Inhibidores de Entrada e Inhibidores de Fusión.

El tratamiento debe ser diseñado de forma individual y debe ser controlado atentamente determinando la carga viral de VIH en plasma.<sup>101</sup> Los niveles de carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4+ son factores predictores independientes de la evolución clínica. <sup>65,53</sup>

La terapia es recomendada para los pacientes con carga viral por encima de las 30.000 copias/ml o que tengan un recuento de DC4+ por debajo de  $350 \times 10^6$  ml. El tratamiento también es recomendado en pacientes con carga viral entre 5.000 y 30.000 copias/ml y un recuento de CD4+ entre 350 y  $500 \times 10^6$  ml. Mientras que podría ser considerado conveniente cuando, presentando una carga viral como la anterior, su recuento es de más de  $500 \times 10^6$  ml.<sup>71</sup> Debe iniciarse tratamiento en los pacientes sintomáticos (con sida, fiebre inexplicable, etc.) independientemente del recuento de CD4+ y carga viral.<sup>101</sup>

El inicio de la terapia antirretroviral debe ser consentido por el paciente, ya que las posibilidades de éxito van a depender no sólo de los parámetros virológicos, inmunológicos y clínicos de los que se parte, sino también del compromiso del paciente para aceptar las consecuencias de un esquema terapéutico complejo y lleno de inconvenientes.<sup>82</sup>

El conocimiento de la biología del virus y su capacidad para generar resistencias, contribuyó a modificar los conceptos terapéuticos en el sentido de que una combinación de fármacos permitirían evitar el escape de virus mutantes producido por la presión del antivírico. Por ello, una vez que se pudo disponer de

una batería de fármacos, se planteó la idea de administrarlos de forma conjunta y a partir de ese momento se pudieron conseguir resultados que daban más esperanzas de controlar la enfermedad. Una terapia agresiva puede, al menos parcialmente, restaurar la inmunidad específica.<sup>2</sup>

Los conceptos de terapia combinada exigen utilizar moléculas que se dirijan a dianas distintas del virus (transcriptasa reversa y proteasa vírica) o que no presenten resistencias cruzadas evidentes y la monoterapia con AZT quedó absolutamente descartada. La continua aparición de nuevas moléculas en estos tres grupos, consigue una rotación que en muchos casos permite mantener los niveles de carga viral indetectables.<sup>82</sup>

La terapia combinada con antirretrovirales, incluye el uso de dos ITIN junto con un IP o un ITINN.<sup>82</sup>

Sin embargo, nuevas drogas son introducidas constantemente y aún no está claro cuál de estas combinaciones es más efectiva que otra. La ventaja de TARGA es que los niveles de viremia pueden ser disminuidos hasta niveles indetectables y pueden ser evidenciados niveles variables de recuperación inmunológica. El resultado puede ser la caída de la

incidencia de infecciones oportunistas y regresión del Sarcoma de Kaposi, En Reino Unido la mortalidad por sida ha disminuido en más del 40% desde 1996.<sup>2</sup>

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) fue introducida en los países desarrollados a finales de 1996 y comienzos de 1997. Desde entonces la morbilidad y mortalidad por sida ha disminuido dramáticamente, pero el impacto de TARGA en las malignidades que definen al sida (como SK, LNH de células B de grado alto e intermedio y carcinoma cervical) no está bien definido. Sin embargo, datos recientes indican que la incidencia de SK ha disminuido consistentemente desde la introducción de TARGA, mientras que los efectos de estos tratamientos en la incidencia de LNH asociado a sida han sido menos consistentes.<sup>28</sup>

De esta manera en la era de TARGA, el LNH asociado a sida y su tratamiento sigue representando un problema no resuelto, porque TARGA puede no ser suficiente para el desarrollo de LNH o al menos, algunas categorías patológicas de LNH.<sup>8</sup>

## **8.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN ASOCIADOS A SIDA**

La incidencia de LNH asociado a sida, es cerca de 100 veces sobre las cifras esperadas. La incidencia total de LNH en sida se estima entre 4% y 10%.<sup>8</sup> Alrededor del 10% de todos los casos de LNH en Estados Unidos y Europa están relacionados con sida.<sup>28, 8, 90</sup>

Los LNH asociados a sida muestran varias características que difieren de aquellas que muestran los LNH en la población general. Desde el punto de vista clínico, los LNH asociados a sida tienen presentación extraganglionar frecuente, un curso clínico agresivo y mal pronóstico.<sup>61</sup> Desde el punto de vista histopatológico, estos linfomas se caracterizan por un patrón de crecimiento difuso, pleomorfismo celular, morfología de alto grado y derivación de células B. Además ellos parecen presentar generalmente mayor cantidad de figuras mitóticas, restos celulares incrementados, y una tendencia aumentada a desarrollar necrosis. Estos síntomas implican un alto índice de proliferación y una tasa de crecimiento rápido, consistente con el curso clínico agresivo de los linfomas y el mal pronóstico.

Este espectro de LNH asociados a sida incluye:<sup>56</sup>

8.1.- Linfoma Sistémico.

8.1.1.- Linfoma de Burkitt. (LB)

8.1.2.- Linfoma Inmunoblástico. (LIB)

8.1.3.- Linfoma de Células Grandes. (LCG)

8.1.4.- Linfoma de Células Grandes Anaplásicas.  
(LCGA)

8.1.5.- Linfomas no específicos.

8.2.- Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central  
(LPSNC).

8.3.- Dos entidades raras:

8.3.1.- Linfoma de Efusión Primaria. (LEP)

8.3.2.- Linfoma Plasmablástico de la Cavidad Bucal.  
(LPCB)

## **8.1.- LINFOMAS NO HODGKIN SISTÉMICOS ASOCIADOS A SIDA**

Cerca del 80% de todos casos los LNH asociados a sida surgen sistémicamente. Tiene relevancia considerar que los linfomas pueden presentarse en sitios ganglionares o extraganglionares.<sup>95</sup> Los sitios más comunes de presentación extraganglionar son tracto gastrointestinal, hígado y médula ósea.<sup>56</sup> La gran mayoría de los LNH sistémicos asociados a sida pertenecen a 3 linfomas de células B de alto grado: Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma Inmunoblástico (LIB) y Linfoma de Células Grandes (LCG).

Los linfomas de bajo grado y los LNH de células T, quienes ocasionalmente se pueden observar en pacientes infectados por VIH no son considerados tumores asociados a sida, porque su incidencia no ha incrementado desde el comienzo de la epidemia de sida. El incremento ocurre selectivamente en los tumores de células B de alto grado.<sup>56</sup>

Cada una de estas categorías histopatológicas muestra características clínicas diferentes, incluyendo asociación específica con algún estado clínico, sitios de afectación

extraganglionar e incluso tal vez diferencias en pronóstico y sobrevida.<sup>56</sup>

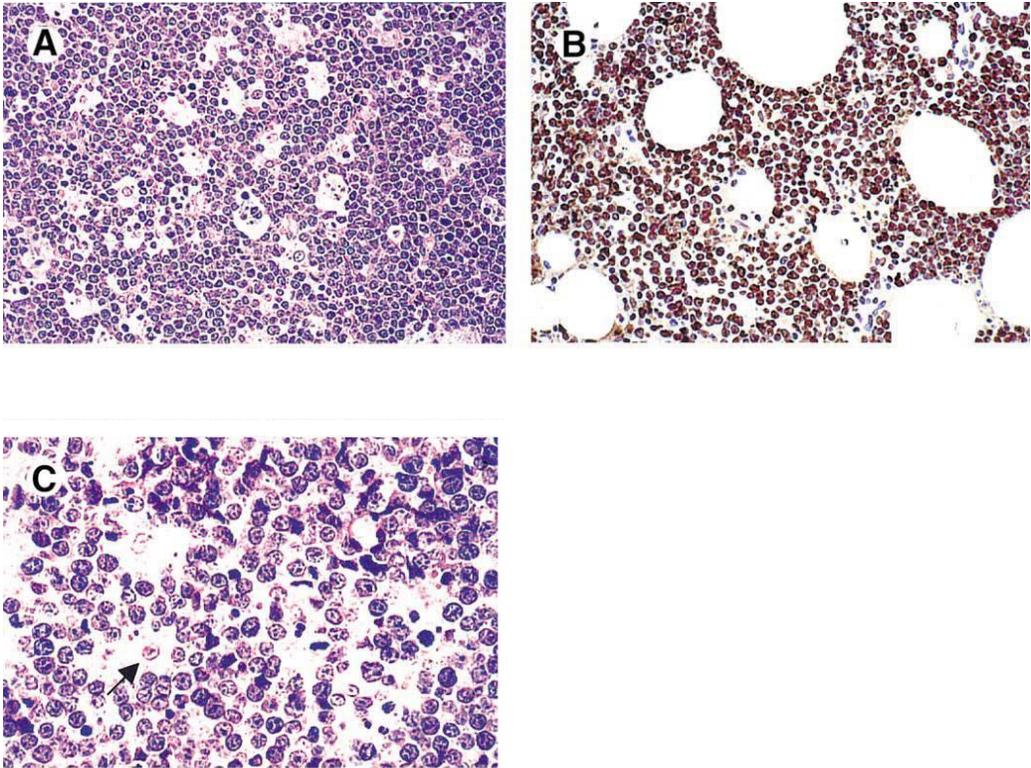
Antes del advenimiento de la TARGA cerca del 40% de los casos eran linfomas de Burkitt, y el resto de los casos estaba dividido en casi dos partes iguales entre linfomas inmunoblástico y de células grandes. Esta distribución contrasta con el LNH convencional que ocurre en la población no infectada; donde el linfoma de Burkitt y el inmunoblástico comprenden solo el 10% de todos los casos de Estados Unidos y Europa. En efecto, el linfoma de Burkitt parece ocurrir al menos 1000 veces más frecuentemente en individuos con sida que en la población general.<sup>56</sup>

### **8.1.1.- Linfoma de Burkitt.**

El LB asociado a sida incluye aquellos casos que muestran las características de LB clásico (africano) como fue definido por la OMS originalmente en 1969 y el también llamado “Burkitt’s like lymphoma” reconocido como una entidad provisional en la clasificación de la Revised European – American Classification of Lymphoid Neoplasm en 1994.<sup>47</sup>

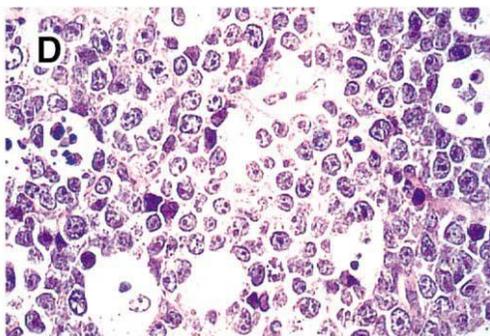
De acuerdo con la definición original de la OMS el patrón histológico del LB se caracteriza por infiltración homogénea de células de tamaño intermedio con un patrón de “cielo estrellado” debido a los histiocitos reactivos. Las células tumorales tienen núcleo redondeado y uniforme y usualmente muestran de 2 a 5 nucleolos pequeños, el citoplasma es pequeño y basófilo.<sup>28</sup>

**Figura 4:** Linfoma de Burkitt

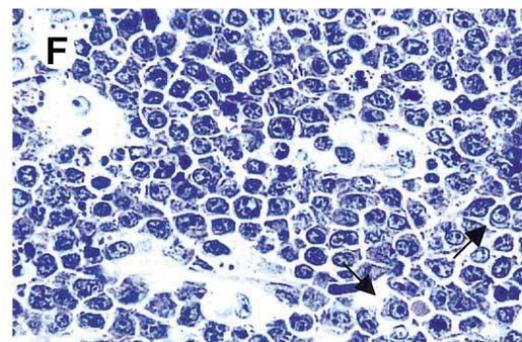
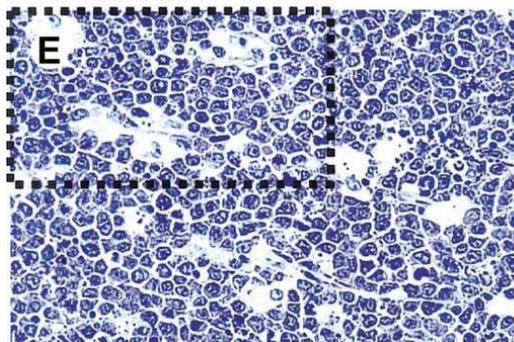


El LB clásico expresa CD20 y CD10 y frecuentemente presentan infección por virus Epstein-Barr (VEB) sin expresión latente a la proteína de membrana 1 (LMP1).<sup>28</sup>

Los llamados “Burkitt’s like lymphoma” son inmunofenotípicamente e histológicamente similares al LB, de hecho expresan CD10 y CD20 y pueden presentar patrón de “cielo estrellado” y una alta tasa de proliferación; la diferencia está en que el primero presenta mayor variabilidad en cuanto a tamaño y forma celular, además, algunas células muestran diferenciación plasmocitoide con los núcleos ubicados más excéntricamente.<sup>28</sup>



**Figura 5:** “Burkitt’s like lymphomas”



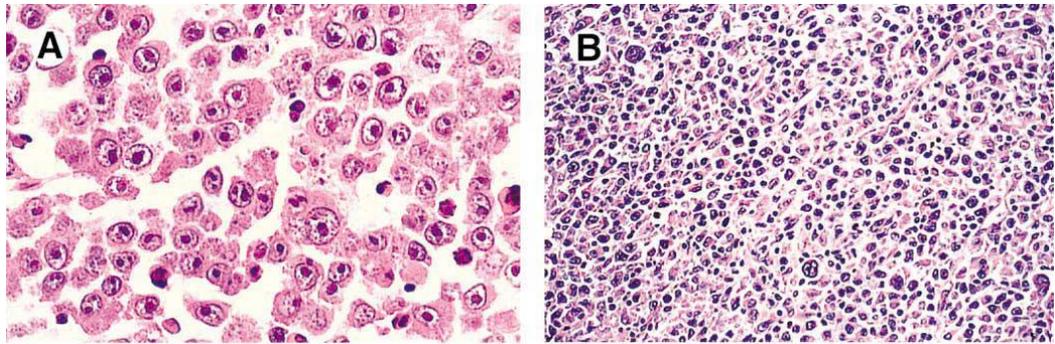
Es importante decir que la descripción antes señalada por sí sola no puede caracterizar el grupo de los “Burkitt’s like lymphomas” y diferenciarlos de los LB clásicos. La opinión actual, en acuerdo con la OMS, es que los “Burkitt’s like lymphomas” incluyen aquellos linfomas que morfológicamente se asemejan a los LB pero tienen más pleomorfismo o células grandes que los LB clásicos, y que también tienen la translocación t(8;14) (q24;q32) o sus variantes o reacomodación de *c-MYC*. Si el análisis citogenético o Southern Blot no están disponibles, entonces debe estar presente una alta proliferación, como ocurre en el LB clásico, en el cual casi todas las células neoplásicas están activamente proliferando.<sup>56</sup>

### **8.1.2.- Linfoma Inmunoblástico.**

Las células neoplásicas del LIB contienen citoplasma abundante, profundamente basófilo, algunas veces con diferenciación plasmocitoide. El núcleo es redondeado, oval u ovoide y generalmente contiene un nucléolo prominente solitario y en posición central. Son abundantes las figuras mitóticas y restos nucleares dispersos. Las células del LIB son más grandes

que aquellas presentes en LB o LCG. Algunos LIB presentan pleomorfismo celular y son llamados “LIB pleomórfico”. Estos casos están comprendidos de células tumorales grandes y pleomórficas que contienen un citoplasma abundante; un núcleo grande, redondeado de regular a altamente irregular y uno o mas nucléolo que pueden semejar a células de Reed-Sternberg.<sup>61</sup>

**Figura 6:** Linfoma Inmunoblástico

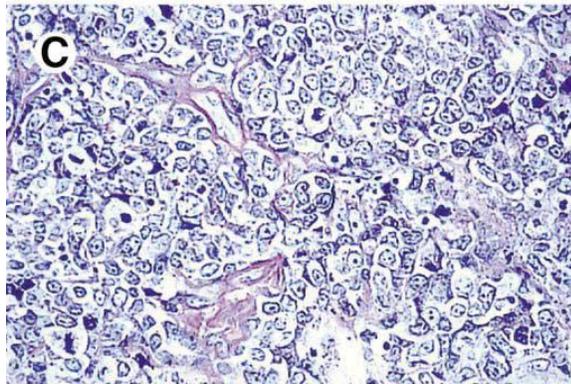


Las células tumorales del LIB expresan CD20, es común encontrar infección por VEB con expresión de LMP1. En una fracción de los casos de LIB, sus células pueden expresar CD30.<sup>49</sup>

### 8.1.3.- Linfoma de Células Grandes

El tercer tipo de LNH sistémico asociado a sida más común es el LCG. Los LCG son usualmente polimórficos. Sin embargo la mayoría de las células neoplásicas tienen citoplasma de escaso a moderadamente abundante. No muestran evidencia de diferenciación plasmocitoide, y su núcleo es usualmente redondo y regular y contiene uno o más nucleolos distinguibles cerca de la membrana nuclear (centroblastos).

**Figura 7:** Linfoma de Células Grandes



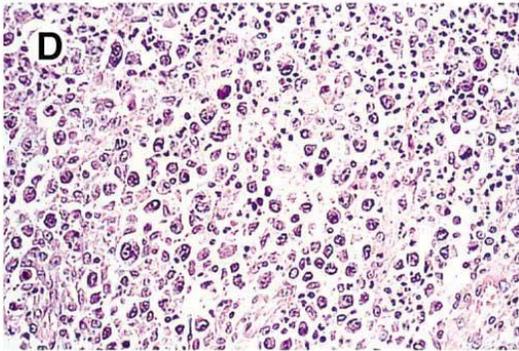
Algunos LCG contienen proporciones variables o están compuestos enteramente de células neoplásicas que contienen un núcleo multilobulado. Sea cual sea su característica

morfológica expresan inmunofenotípicamente CD20. En un número de casos, una fracción de células tumorales pueden expresar CD10 y/o CD30.<sup>49</sup>

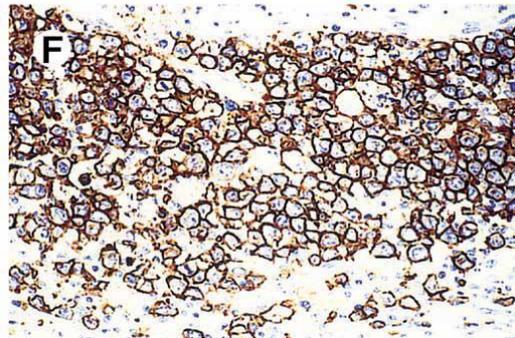
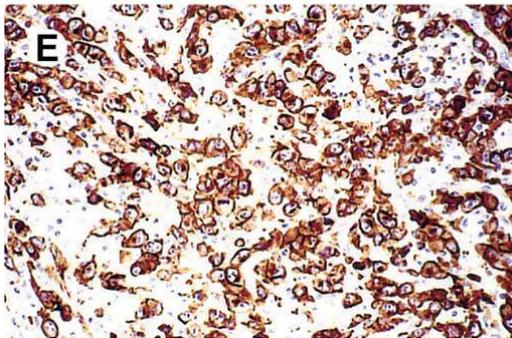
#### **8.1.4.- Linfoma de Células Grandes Anaplásico.**

Adicionalmente a las 3 categorías principales de linfomas sistémicos, los LNH sistémicos asociados a sida también incluyen LCGA. Un diagnóstico de LCGA positivo a CD30 es basado en el análisis correlativo de características inmunofenotípicas e histopatológicas. Las características morfológicas incluyen infiltración de células pleomórficas grandes (usualmente más grandes que en el típico LCG) con citoplasma abundante y núcleo de forma irregular que contiene uno o más nucléolos prominentes. Las células gigantes multinucleadas comúnmente recuerdan células de Reed-Sternberg. Células plasmáticas y macrófagos están presentes en la mayoría de los casos. La tasa mitótica es alta y con mitosis atípica. Sobre todo, la expresión del antígeno CD30 por todas o casi todas las células neoplásicas es requerida para el diagnóstico de LCGA CD30+. Los tipos de LNH que muestran las

características de alto grado, es decir, LIB pleomórfico o LCG con morfología de célula grande centroblástica no dividida, pueden ser diferenciados en base a la positividad de CD30, el cual es expresado por solo una fracción de las células tumorales en estos linfomas. Los LCGA que expresan inmunofenotipo indeterminado y q en su mayoría contienen VEB han sido generalmente incluidos dentro de LCG y LIB por muchos patólogos.<sup>49,56</sup>



**Figura 8:** Linfoma de Células Grandes Anaplásico



### **8.1.5.- Linfomas No Específicos.**

A pesar de las diferentes características y medios de diagnóstico de los LNH sistémicos asociados a sida, necesita ser enfatizado que la clasificación precisa de estos linfomas en estas 3 categorías principales puede ser muy difícil en el marco del sida debido a la gran heterogeneidad morfológica de los LNH asociados a sida, la presencia de características transicionales, y la frecuente presencia de necrosis de los tejidos. Esos casos están actualmente clasificados dentro de los linfomas no específicos (LNE). Esto ocurre más frecuentemente en casos de sida que en los casos de LNH convencionales.<sup>43, 28</sup>

### **8.2.- LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

Antes de la introducción de la TARGA, cerca del 20% de los LNH asociados a sida eran LPSNC. Y el riesgo relativo de estos linfomas entre los pacientes infectados por VIH era 1000 veces mayor que en la población no infectada.<sup>56</sup> La mayoría de

estos pacientes eran jóvenes profundamente inmunocomprometidos quienes tenían una enfermedad por VIH bastante avanzada. Sin embargo, desde la introducción de la TARGA, muchos reportes han demostrado una baja incidencia de linfoma cerebral primario.<sup>28</sup>

En cuanto a las características morfológicas podemos decir que el LPSNC asociado a sida es representado por tumores en el SNC. Ocurren generalmente en el hemisferio cerebral, pero también ocurren en el cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal. Los LPSNC asociados a sida son grandes, usualmente mayor a 3 cm, y frecuentemente multifocales, de bordes no definidos y superficie granular.<sup>56</sup>

Microscópicamente, el LPSNC contiene áreas extensas de necrosis. A diferencia de los heterogéneos LNH sistémicos asociados a sida los linfomas que afectan el SNC representan un grupo más uniforme. Estos linfomas muestran histología de células grandes e inmunoblásticas, su origen son las células B y uniformemente contienen VEB y expresan LMP1.<sup>28</sup>

La vasta mayoría de los LNH asociados a sida y los LPSNC expresan superficie monotípica de inmunoglobulina y/o antígenos asociados al linaje de células B y muestran reacomodación del

gen de Inmunoglobulina clonal confirmando su naturaleza monoclonal. La única excepción a todo lo encontrado en la literatura general fue lo estudiado por McGrath y colaboradores quienes reportaron que un tercio de todos los LNH asociados a sida que ocurrían en una región de San Francisco eran de naturaleza policlonal. Su conclusión se basó en la inhabilidad para detectar la reacomodación de la cadena pesada de inmunoglobulina clonal en especímenes biopsiados por hibridación Southern Blot, y en algunas instancias por reacción en cadena de transcriptasa-polimerasa. Estos “linfomas policlonales” con morfología de células grandes, contenían agregados variables de células B, células T y macrófagos; y ausencia de VEB y reacomodación del gen MYC. En la opinión del investigador, estas lesiones tenían un pronóstico más favorable que los otros LNH asociados a sida.<sup>56</sup>

### **8.3.1.- LINFOMA DE EFUSION PRIMARIA**

Sólo después del descubrimiento del VHH-8 en 1995 fue reconocido el LEP como una entidad distinta gracias a su asociación consistente con VHH-8.<sup>20</sup> Por esto LPE es una

enfermedad recién descubierta que no es aún conocida ampliamente. Es una enfermedad tumoral no reconocible fácilmente por su comportamiento inusual. De acuerdo a investigaciones clínicas, patológicas y moleculares, las características distintivas del LEP son crecimiento líquido en cavidades serosas, ausencia de masas tumorales sólidas e infección por VHH-8.<sup>20</sup>

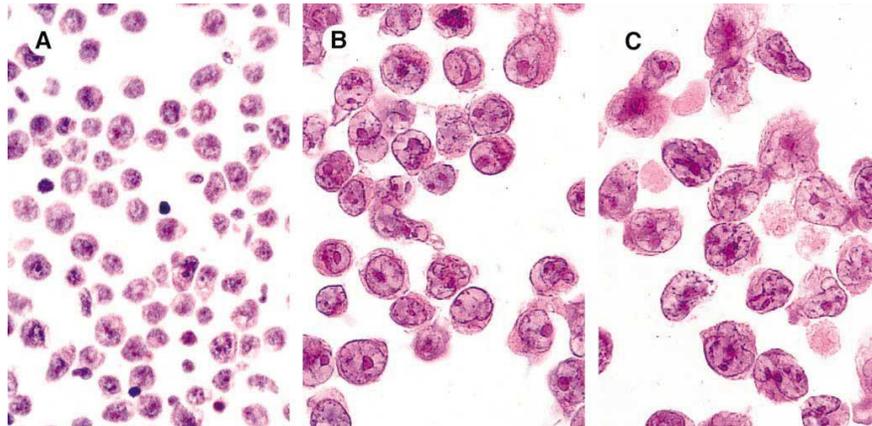
El LEP es una entidad rara representando aproximadamente el 3% o menos de los LNH asociados a sida. Investigaciones epidemiológicas han aclarado que LEP muestra predilección por pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo también puede desarrollarse en pacientes sin VIH o en inmunodeficiencia iatrogénica.<sup>20</sup>

En cuanto a la morfología, las células tumorales de LEP muestran pleomorfismo y heterogeneidad en el tamaño y la forma de sus núcleos, pudiendo ser irregulares y pudiendo mostrar diferenciación plasmocitoide.<sup>20</sup>

El espectro morfológico de las células tumorales se extiende desde células de apariencia inmunoblástica hasta células grandes anaplásicas. La mayoría de las células malignas de LEP muestran características citomorfológicas que parecen

abarcando las del LIB y LCGA. Estas células son grandes (a veces muy grandes), redondas u ovoides. Contienen un citoplasma de moderado a abundante y un núcleo que puede ser redondo y regular hasta altamente irregular y pleomórfico. Los núcleos pueden contener de uno a varios nucleolos grandes y prominentes. La mayoría de las células muestran características plasmocitoides.<sup>20</sup>

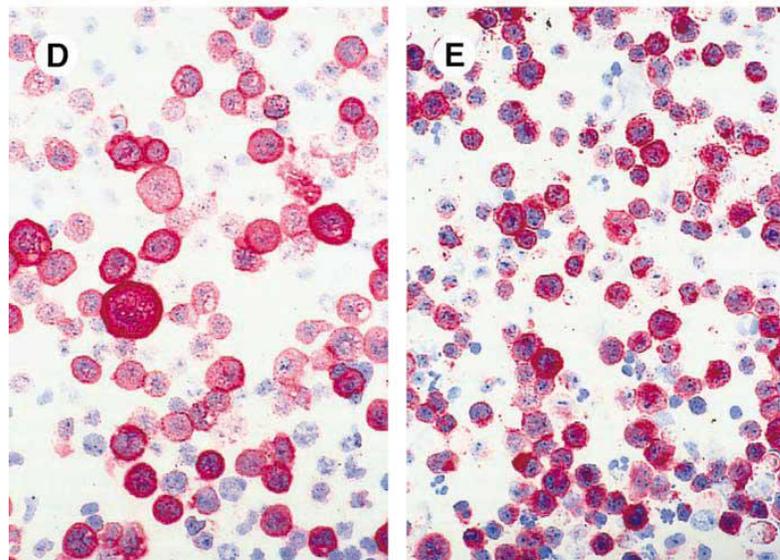
**Figura 9:** Linfoma de Efusión Primaria



Algunas células pueden ser binucleadas o multinucleadas y semejar células de Reed-Sternberg. En cuanto a inmunofenotipo la expresión de CD45 confirma la derivación hematolinfocítica de la célula tumoral, la cual exhibe un inmunofenotipo

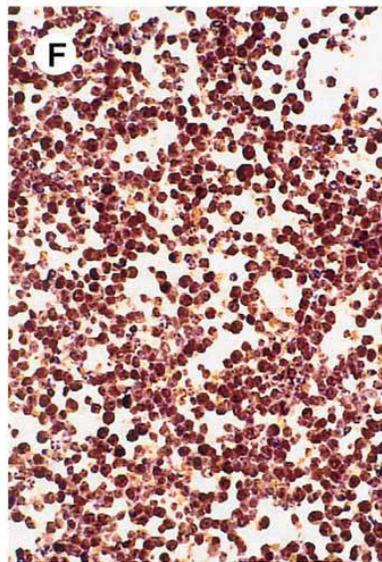
indeterminado desde que pierden la expresión de antígenos asociados de células T y de células B. las células tumorales de LEP expresan CD30, CD38, CD71 y antígeno de membrana epitelial (EMA). Además, las células tumorales expresan también muchos marcadores de células plasmáticas incluyendo CD138, VS38c, y MUM-1/IRF4.<sup>20, 61</sup>

**Figura 10:** Linfoma de Efusión Primaria



Para su diagnóstico, todas las características mencionadas arriba no son suficientes para una identificación incuestionable de LEP, porque la característica esencial es detectable sólo a nivel molecular con la detección de la infección de VHH-8 el cual

ocurre en todos los casos y es esencial para el diagnóstico de LEP.<sup>20</sup>



**Figura 11:**

Linfoma de Efusión Primaria

Tampoco debe ser confundido con linfoma de efusión secundaria el cual no expresa VHH-8 y simula características citológicas, fenotípicas y genotípicas del tejido primario del cual derivan.<sup>28</sup>

También es importante mencionar que sumado a la infección por VHH-8, el LEP también es frecuentemente infectado por VEB, particularmente en casos relacionados con sida ya que en la mayoría de los VIH negativos hay ausencia de VEB.<sup>28</sup>

**Genética Molecular y Citogenética:** A pesar de su fenotipo indeterminado, el LEP está representado por

poblaciones de células B monoclonales, como es documentado por los estudios inmunogenéticos. En conjunto las características inmunogenéticas e inmunofenotípicas del LEP sugiere que este linfoma representa la contraparte maligna de una célula B que ha pasado la etapa madura de su desarrollo y está diferenciándose a célula plasmática.<sup>15,16</sup> Los estudios moleculares realizados hasta la fecha no han revelado reacomodación de BCL-1, BCL-2, BCL-6 o c-MYC que pueden ser detectados en otros tipos de linfomas de células B agresivos.<sup>20</sup> Algunos estudios utilizando técnicas de citogenética avanzada han señalado cambios numéricos y estructurales que pueden ser recurrentes en diferentes casos, a saber trisomía 12 (completa o parcial, trisomía 7 y aberraciones cromosómicas de las bandas 1q21 – 25, incluyendo inversiones o trisomías.<sup>16</sup>

### **8.3.2.- LINFOMA PLASMABLÁSTICO DE LA CAVIDAD**

#### **BUCAL**

El LPB casi siempre ocurre en pacientes infectados por VIH y se localiza además preferentemente en la mucosa de la

cavidad bucal.<sup>31</sup> El LPB no está limitado sólo a los pacientes infectados por VIH, sino también puede ser visto en pacientes postrasplantados.<sup>51</sup> La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad localizada, pero el linfoma tiende a involucrar el abdomen, retroperitoneo, tejidos blandos y médula ósea. Todos los casos reportados de LPB asociado a sida son extraganglionares.<sup>31</sup>

Los tumores son localizados en la mucosa de la cavidad bucal, y en varias ocasiones puede verse que infiltra el hueso subyacente visto en examen radiográfico. Todos los LPB asociados a sida muestran ser muy agresivos clínicamente y el pronóstico es muy pobre (sobrevida de 1 a 16 meses) a pesar de quimioterapia con o sin radioterapia combinada.<sup>31</sup>

La incidencia real de esta nueva entidad es aun desconocida. En las series de LNH asociado a sida observadas en una institución el LPB asociado a sida fue de 2,6%.<sup>31</sup>

En cuanto a su morfología este linfoma crece en forma difusa y desde el punto de vista histopatológico tiene apariencia de “cielo estrellado” con magnificación de bajo poder. Las células son grandes y tienen citoplasma abundante y basófilo con un núcleo localizado de forma excéntrica. El núcleo es redondeado

u ovoide y tienen un solo nucléolo prominente o varios nucleolos. Las figuras mitóticas y evidencia de necrosis están presentes.<sup>31,15</sup>

Su inmunofenotipo se caracteriza por marcada reactividad con VS38c y CD138 en todos los casos, ausencia completa de CD45 y CD20 en la mayoría de los casos y débil expresión de CD45 o CD20 en proporciones variables en los casos restantes. Expresión variable de CD79a y de IgG intracitoplasmática en el 50% de los casos.<sup>31,15</sup>

En resumen, la morfología con características blastoides e inmunofenotipo de estos linfomas sugieren que las células tumorales mantienen las características blastoides de inmunoblastos pero tienen el perfil antigénico adquirido de las células plasmáticas, de allí la definición de linfoma plasmablástico.<sup>56</sup>

#### **8.4.- Ruta Molecular de los LNH asociados a sida Sistémicos y LPSNC**

8.4.1.- Linfoma de Burkitt asociado a sida: La ruta molecular asociada con LB asociado a sida comprende la activación del c-MYC, inactivación del gen p53 e infección por

VEB. Todos los LB asociados a sida tienen una translocación cromosómica recíproca entre las bandas 8q24 y 1 del locus del gen de inmunoglobulina. La infección por VEB ocurre en el 30% de los casos de LB asociados a sida y esta infección es generalmente monoclonal, consistente con la hipótesis de que el virus ha estado presente en la célula progenitora del tumor desde las fases tempranas de su expansión clonal y de esta manera contribuir al desarrollo del linfoma. A pesar de esto, el rol preciso del VEB en la patogénesis del LB asociado a sida sigue siendo controversial. La mutación y eliminación del gen supresor tumoral p53 ocurre en el 60% de los casos de LB asociado a sida, cifra elevada comparada con el LB endémico o esporádico el cual es del 30%.<sup>3</sup>

8.4.2.- Linfoma de células grandes asociado a sida y linfoma inmunoblástico: El riesgo de LCG asociado a sida y LIB aumenta sustancialmente mientras disminuye la función inmune, y los pacientes afectados muestran una inmunodeficiencia más severa que aquellos con LB asociado a sida. La patogénesis molecular del LCG sistémico asociado a sida y del LIB es compleja y más heterogénea que la del LB.<sup>61</sup> La infección por VEB ocurre en el 40% de los LCG y en el 90% de los casos de LIB.<sup>3</sup> El LIB asociado a sida positivo para VEB frecuentemente

presenta el antígeno de transformación codificado del VEB LMP1 y en algunos casos también EBNA-2 sugiriendo que el virus juega un papel en el desarrollo del linfoma.<sup>56</sup> La alteración molecular del proto-oncogen BCL-6 es asociada con una fracción significativa de LCG asociado a sida. La expresión de BCL-6 esta restringida fisiológicamente a las células B de centros germinales y estudios en ratones han demostrado que es necesario este proto-oncogen para la formación de centros germinales. Reacomodación del BCL-6 es detectado en 20% de los LCG asociados a sida y en aproximadamente 40% de los casos de los pacientes inmunocompetentes.<sup>15</sup>

8.4.3.- Linfoma del SNC asociado a sida: Los LSNC asociados a sida están predominantemente, si no exclusivamente, representados por LCG y LIB y asociados con estados avanzados de infección y una función interrumpida del sistema inmune y niveles muy bajos de CD4 en sangre periférica.<sup>56</sup> Virtualmente todos los LSNC asociados a SIDA presentan infección por VEB. Sin embargo los LSNC asociados a sida asociados con la expresión del antígeno LMP-1 solo son los de tipo LIB, sugiriendo un rol oncogénico directo del virus con la patogénesis de éste desorden. Mutación de las regiones regulatorias 5` del gen BCL-6 son relativamente comunes en

LSNC asociado a sida sugiriendo que éstos linfomas pueden derivar de células B relacionadas con centros germinales.<sup>58</sup> Después de todo, aunque el VEB es importante para el desarrollo del LSNC asociado a sida, la monoclonalidad consistente de estos tumores sugiere que están involucradas alteraciones genéticas.<sup>58</sup>

## **IV. OBJETIVOS**

### **i. Objetivo General**

Determinar la Prevalencia de linfomas en personas con infección por VIH/sida atendidos en el Hospital Universitario de Caracas y Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) de la Facultad de Odontología UCV en el período 2000 – 2008 y correlacionarla con su conteo de células CD4 y Carga Viral.

### **ii. Objetivos Específicos**

- Conocer la Prevalencia de Linfoma no Hodgkin de los pacientes atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas y en el Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) de la Facultad de Odontología UCV en el período 2000 – 2008.

- Conocer la distribución por edad, género, orientación sexual, vía de contagio y localización anatómica de los Linfomas no Hodgkin.
- Conocer el estado inmunológico de los pacientes expresado en su conteo de células CD4 y su carga viral.
- Correlacionar la presencia de linfoma con el estado inmunológico del paciente expresado en su conteo de linfocitos T CD4.
- Correlacionar la presencia de linfoma con la carga viral.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio se realizó tomando como referencia la información presente en las historias clínicas del Hospital Universitario de Caracas y del Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) de la Facultad de Odontología UCV, de pacientes atendidos en el período 2000 - 2008.

### **1. Lugar de la Investigación:**

Servicio de Infectología H.U.C. y Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) de la Facultad de Odontología UCV.

### **2. Tamaño de la Muestra:**

Corresponde al total de número de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin y VIH/sida atendidos en dichos servicios.

### **3. Definición de la Población:**

Fueron seleccionadas las historias clínicas de los pacientes atendidos por los servicios Infectología de Hospital Universitario de Caracas y atendidos en el Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) de

la Facultad de Odontología UCV en el período enero del año 2000 a diciembre del año 2008, que presentaron como diagnóstico Linfoma no Hodgkin concomitante con VIH/sida.

i. Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidos en el Servicio de Infectología del HUC y Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) de la Facultad de Odontología UCV con diagnóstico de VIH/sida y LNH entre los años 2000 - 2008 en cuyas historias clínicas se encuentre completa la información requerida.

ii. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de VIH/sida atendidos fuera de este período de tiempo.
- Pacientes atendidos por este servicio sin diagnóstico de VIH/sida y/o Linfoma no Hodgkin.
- Pacientes con la información requerida incompleta en historia clínica.

#### 4. Instrumento de Recolección de Datos:

Para la revisión retrospectiva de los registros clínicos y de laboratorio de todas las historias clínicas revisadas con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, se elaboró un instrumento de recolección de datos y de cada historia clínica se registró cada una de las variables a investigar. Las variables recolectadas son:

- a. Edad: además de registrar la información de forma específica, se agrupó la población por rangos de edades de la siguiente manera: de 0 a 20 años, de 21 a 30 años, de 31 a 40 años, de 41 a 50 años y de 51 a 60 años.
- b. Género: Se asignó la letra F para la variante de género femenino y la letra M para la variante del género masculino.
- c. Orientación sexual: cuyas tres variantes fueron heterosexual, homosexual y bisexual.
- d. Vía de contagio: entre las que destacan la sexual y la parenteral.
- e. Fecha de Dx VIH/sida: se registro el año en el cual fue diagnosticada dicha enfermedad.

- f. Contaje de CD4: registrando la información contenida en la prueba de laboratorio más reciente anexada a la historia clínica.
- g. Carga viral: registrando el valor reflejado en la prueba de laboratorio más reciente anexada a la historia clínica.
- h. Terapia antirretroviral: registrando los medicamentos administrados por parte del paciente
- i. Tiempo de tratamiento: manifestando el tiempo durante el cual el paciente ha estado bajo tratamiento antirretroviral.
- j. Ubicación de la Lesión: fueron agrupadas las lesiones en cabeza y cuello, región abdominal y región torácica.
- k. Tipo Histológico: Donde se registró el resultado de análisis histopatológico presente en las historias clínicas.
- l. Clasificación clínica: Según el estadio clínico y su contaje de células CD4 fueron agrupados en A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3.

5. Método Estadístico: Para estudiar la prevalencia de linfoma se hizo uso de la aplicación de medidas de tendencia central y prueba de asociación de variables (Porcentajes, Medias, Varianzas y desviaciones estándar) respectivamente.

## **VI. RESULTADOS**

De la población total atendida en por el servicio de Infectología del Hospital Clínico Universitario entre los años 2000 y 2008 estimada en 843 pacientes se encontró un total de 29 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin concomitante con VIH según su departamento de estadística; de los cuales fueron tomados 17 casos que cumplían con los criterios de inclusión. Los casos restantes no fueron incluidos en el estudio por no presentar uno o más datos importantes necesarios para el estudio o debido a que no aparecieron las historias clínicas en los archivos. En el Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas se encontró que entre los años 2000 y 2008 hubo un total de 2237 casos un total de 5 casos, de los cuales todos cumplieron con los criterios de inclusión; sumando un total de 22 casos para el estudio.

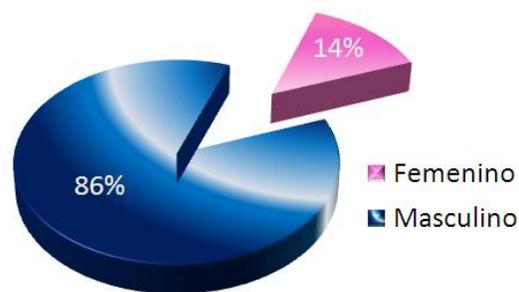
El total de pacientes atendidos en ambas instituciones asciende a 3080 pacientes en dicho período de tiempo, y el total de casos de LNH asociados a sida observados fue de 34 casos, conformando un 1,10% de estos pacientes.

Uno de los datos faltantes más comúnmente fue el tipo histológico del LNH. A pesar de que en la gran mayoría de los casos este punto estuvo ausente, estos pacientes igualmente fueron incluidos en el estudio por presentar el resto de la información completa. El tipo histológico visto en 8 de los casos fue LNH de Células Grandes.

**Tabla 2:** Distribución por Género de los casos de LNH

Género	CANTIDAD	%
Femenino	3	14
Masculino	19	86
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

**Gráfico 1:** Distribución por Género de los casos de LNH

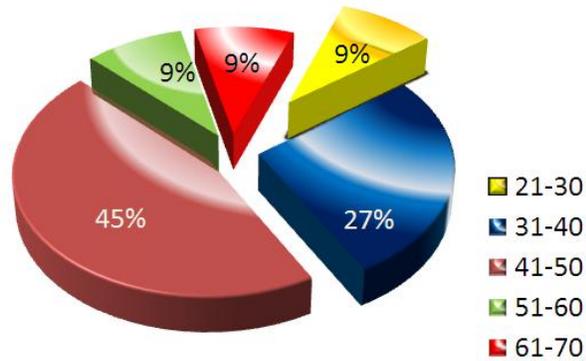


En cuanto a la distribución por género se encontró que de los 22 pacientes incluidos en el estudio, 19 fueron del género masculino representado por el 86% de la muestra. Mientras que del género femenino sólo se encontró 3 casos representado con el 14%. Podría decirse que la relación hombre – mujer es 6:1.

**Tabla 3:** Distribución por Edad de los casos de LNH

<b>EDAD</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>%</b>
<b>21 - 30</b>	<b>2</b>	<b>9</b>
<b>31 - 40</b>	<b>6</b>	<b>27</b>
<b>41 - 50</b>	<b>10</b>	<b>45</b>
<b>51 - 60</b>	<b>2</b>	<b>9</b>
<b>61 - 70</b>	<b>2</b>	<b>9</b>
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>
<b>Promedio</b>	<b>43,41</b>	

**Gráfico 2:** Distribución por Edad de los casos de LNH

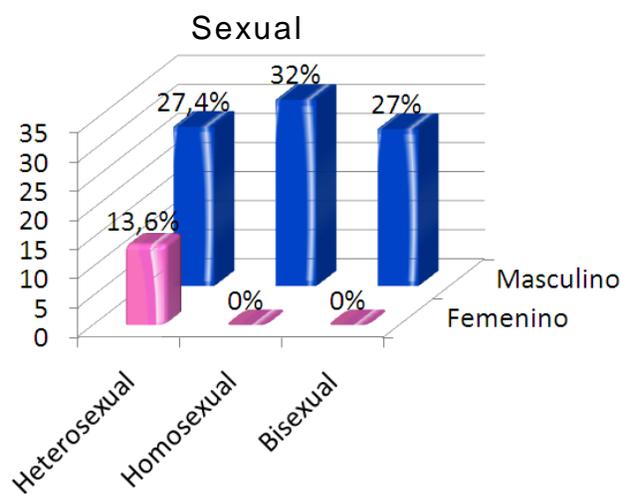


En cuanto a la distribución por edad no se encontró casos por debajo de los 20 años. La mayoría de los casos encontrados y representado con el 45% están ubicados en el grupo comprendido entre 41 y 50 años con 10 casos; seguido por el grupo etario de 31 a 40 años con 6 casos representado con el 27% y el resto de los grupos etarios con solo dos casos.

**Tabla 4:** Distribución de los casos de LNH según la Orientación Sexual

Orientación Sexual						
	CANTIDAD	%	Femenino	%	Masculino	%
Hetero	9	41	3	100	6	32
Homo	7	32	0	0	7	37
Bi	6	27	0	0	6	32
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

**Gráfico 3:** Distribución de los casos de LNH según la Orientación Sexual



Según la orientación sexual se encontró el 41% de los casos en el grupo de orientación heterosexual, seguido por un 32% con conducta homosexual y 27% con orientación bisexual.

En los casos de las conductas homosexuales y bisexuales el 100% estuvo representado por pacientes del sexo masculino; mientras que el género femenino en su 100% se ubicó en el grupo heterosexual.

**Tabla 5:** Distribución de los casos de LNH según el tipo de tratamiento recibido

<b>Tratamiento Antirretroviral</b>	
<b>TARGA</b>	<b>18</b>
<b>No Recibió</b>	<b>4</b>

En la muestra estudiada se encontró que de los 22 casos estudiados 4 de ellos nunca recibió tratamiento antirretroviral, mientras que 18 de los casos representado con el 81,8% si recibió tratamiento antirretroviral específicamente tratamiento antirretroviral combinado (TARGA).

**Tabla 6:** Contaje de células CD4 de pacientes con LNH

<b>CD4 (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>%</b>
<b>0 – 200</b>	<b>15</b>	<b>68</b>
<b>201- 500</b>	<b>7</b>	<b>32</b>
<b>&gt;500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>
<b>Promedio</b>	<b>157,86</b>	

En este tópico se encontró que el 45% de los pacientes presentó un contaje de células CD4 inferior a 100 por cm<sup>3</sup>; seguido por un 23% que presentó cifras entre 101 y 200 células por cm<sup>3</sup>; sumando ambos grupos un 68% con un contaje de células CD4 inferior a 200 por cm<sup>3</sup>; seguido por 32% para el grupo de 201 a 500 células/cm<sup>3</sup>. No hubo casos de LNH con contaje CD4 superior a 500 células/cm<sup>3</sup>. El promedio de linfocitos T CD4 fue de 157 células/cm<sup>3</sup>.

**Tabla 7:** Carga Viral de pacientes con LNH

<b>Carga Viral (copias)</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>%</b>
<b>Menos de 50</b>	<b>3</b>	<b>13</b>
<b>51 – 10.000</b>	<b>4</b>	<b>17</b>
<b>10.001 – 100.000</b>	<b>5</b>	<b>22</b>
<b>Más de 100.001</b>	<b>11</b>	<b>48</b>
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>100</b>
<b>Promedio</b>	<b>130965,27</b>	

En el estudio de esta variable se observó que la mayoría de los casos representado con el 48% presentó una carga viral superior a las 100.001 copias, seguido por el 22% que presentó cifras entre 10.001 y 100.000 copias. El 13% de los casos presentó cifras indetectables.

**Tabla 8:** Distribución según Clasificación Clínica

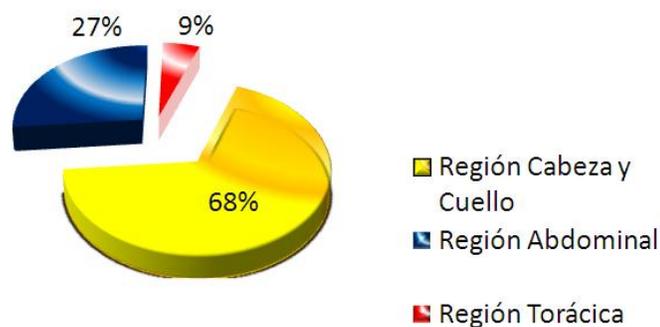
<b>Clasificación Clínica</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>%</b>
<b>A1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>A2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>A3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>B1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>B2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>B3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>C1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>C2</b>	<b>5</b>	<b>23</b>
<b>C3</b>	<b>17</b>	<b>77</b>
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

En la distribución según la clasificación clínica se observó que el 77% de los casos se ubicó en la categoría C3 y el 23% restante en la categoría C2. Ambas categorías características de etapa sida, estando a su vez ausente las categorías restantes.

**Tabla 9:** Distribución según la localización anatómica del LNH

Localización	CANTIDAD	%
Región Cabeza y Cuello	15	68
Región Abdominal	6	27
Región Torácica	1	5
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100</b>

**Gráfico 4:** Distribución según la localización anatómica del LNH



En cuanto a la localización anatómica del linfoma no Hodgkin el 68% se ubicó en la región de cabeza y cuello, seguido por un 27% en la región abdominal y un 5% de los casos ubicados en la región torácica.

## VII. DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia bien sea congénita o adquirida está asociada con un riesgo aumentado a linfoma no Hodgkin y a otros tipos de cáncer e históricamente los linfomas asociados a sida han incluido LNH de células B sistémico (linfoma inmunoblástico y de Burkitt) y linfoma primario cerebral y actualmente un tipo de linfoma conocido como linfoma de efusión primario el cual es asociado al herpesvirus humano tipo 8 ha sido fuertemente asociado con infección por VIH (Dal Masso y Franceschi, 2003).

La primera droga aprobada para el tratamiento del sida en 1987 fue la Zidovudina, un inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido. En 1995 el primer inhibidor de proteasa (saquinavir) se hizo disponible y a principios de 1996 la combinación de inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos comenzaron la era de la TARGA. Pocos meses después, fue introducido el primer inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido (nevirapine) permitiendo una variedad de opciones de tratamiento. Los primeros lineamientos en el uso de TARGA fueron publicados en 1996 (Carpenter, 1996) y

actualizados con la introducción de nuevas drogas. (Carpenter, 2000). El TARGA se convirtió rápidamente en el cuidado estándar en los países más desarrollados para pacientes infectados por VIH con conteo bajo de células CD4 y concentraciones de ARN para VIH superiores a las 5000 copias por mL. (Moore, 1996). Desde entonces la mortalidad por sida ha disminuido considerablemente en estos países así como la frecuencia de infecciones oportunistas (Mocroft, 1998; Palella, 1998).

Pero el efecto de la TARGA en la incidencia de cáncer en personas infectadas por VIH no está bien definida, especialmente los LNH además de que los efectos a largo plazo de la TARGA siguen siendo desconocidos. (Dal Masso y Franceschi, 2003).

Las tendencias en el tiempo de las incidencias de las neoplasias en general asociadas a VIH han sido investigadas comparando los períodos antes y después de la introducción de la TARGA. Muchos estudios realizados en Estados Unidos, Europa y Australia señalan un descenso significativo en la incidencia de LNH entre 1992 y 1996; y entre 1997 y 1999 de 6,2 a 3,6 por cada 1000 personas al año. . (Dal Masso y Franceschi, 2003).

Sin embargo emergen diferencias significativas cuando el análisis es realizado de manera separada para los tres tipos de LNH. El riesgo relativo fue de 0.42 para Linfoma Primario del SNC (el tipo de LNH asociado con inmunosupresión más severa), 0.57 para Linfoma Inmunoblástico y 1.18 para Linfoma de Burkitt (Dal Masso, Franceschi y Serraino, 2001).

Niveles diferentes de CD4 han sido encontrados con los diferentes tumores, y pudiera ser importante para explicar el efecto diferente que pudieran tener los TARGA sobre los LNH y los sarcomas de Kaposi. El conteo promedio de CD4 en el diagnóstico de LNH sistémico en el período 1994 - 1997 (61 células/mL para el linfoma inmunoblástico y 117 células/mL para el linfoma de Burkitt) fue mas de 2 veces mayor que la media de CD4 para sarcoma de Kaposi (30 células/mL) y linfoma primario del SNC (24 células/mL). (Jones, 1999). Entonces la reconstitución inmune parcial inducida por la TARGA puede ser suficiente para prevenir el sarcoma de Kaposi y linfoma primario del SNC, pero no los otros tipos de linfoma. (Palella, 1998).

Entre 1994 y el año 2000 fueron observados aumentos en Europa del norte (de 3,4% a 5,3%) Europa central (de 4,8% a 6,7%) y Europa del Sur (de 2,8% a 4,8%). En Australia entre 1993 y el 2000 la proporción de LNH aumento igualmente de

4,4% a 6,3% (Dore, 2002) Y estudios similares han reportado aumentos en la incidencia en estas misma zonas geográficas.

En cuanto a los países en desarrollo la única data disponible ha sido proveniente de países africanos, donde el riesgo para LNH en individuos seropositivos sigue poco claro. (Dal Masso, 2001). En esta investigación los casos de LNH comprendieron un 1,10% de los casos de VIH atendidos.

En términos de Género, los linfomas relacionados con sida son más comunes en hombres que en mujeres. Y más comunes en la raza blanca. (Beral, 1991). El resultado de nuestro estudio arrojó un 86% para el género masculino y un 14% para el femenino resultando una relación 6:1, correspondiendo igualmente con que la mayoría de personas infectadas por VIH pertenecen a este grupo de pacientes.

La edad más frecuente de aparición de LNH relacionado con VIH, según la mayoría de los estudios, varía según un patrón de distribución bimodal (Beral, 1991; Levine, 2006), siendo el primer pico de aparición en la adolescencia (de 10 a 19 años de edad), con un segundo pico en la edad adulta (de 50 a 59 años). En datos recolectados en los Estados Unidos, los pacientes jóvenes son más propensos a presentar linfoma de Burkitt,

mientras que el de tipo inmunoblástico es visto en pacientes de mayor edad. (Beral, 1991).

En nuestros resultados en cuanto a los grupos etarios se obtuvo cifras que no concuerdan con la mayoría de la literatura. Debido a que el 72% de las personas que presentó LNH asociado a sida se ubicó entre los 31 y 50 años; además de no haberse presentado ningún caso en pacientes menores a los 20 años de edad.

Hay que destacar que 20 casos de los estudiados, representado por el 91%, refirieron la vía sexual como forma de contagio, como afirman la gran mayoría de los reportes, pudiendo estar asociado con la edad de comienzo de la actividad sexual. Un caso refirió contagio por transfusión sanguínea y uno por uso de jeringas contaminadas.

En cuanto a la orientación sexual autores como Levine en el 2006 afirman que los LNH ocurren con mayor frecuencia en hombres homosexuales y bisexuales al igual que otras neoplasias como el sarcoma de Kaposi. En nuestro estudio el 59% de los casos se encontró en este grupo de pacientes, siendo igualmente importante resaltar la probable tendencia en aumento

de infección por VIH en personas heterosexuales en su totalidad del género femenino; representado por un 41%.

Los estados de inmunodeficiencia *per se* pueden estar asociados con el desarrollo de linfoma, como se evidencia por su incremento en los pacientes con inmunodeficiencias congénitas (Frizzera, 1980; Purtillo, 1977); en aquellos con trastornos autoinmunes (Zulman, 1978; Burke, 1977); y en pacientes sometidos a trasplante de órganos con inmunosupresión iatrogénica (Penn, 1990; Swinner, 1990). El significado de la inmunosupresión en el desarrollo de linfoma asociado a sida, puede estar apoyado en el hecho de que es más probable que ocurra en pacientes con grados profundos de linfocitopenia CD4, como lo demostró Besson y colaboradores en el 2001 (Francia) y Grulich en el 2000 (Australia), concluyendo que el riesgo de linfoma asociado a sida incrementaba con el descenso progresivo del conteo de células CD4.

En nuestro estudio el 68% de los pacientes presentó un conteo de células CD4 inferior a 200 células/cm<sup>3</sup>. Encontrándose que el 45% de los pacientes presentó un conteo de células CD4 inferior a 100 células/cm<sup>3</sup>. Asociando la presencia de LNH con inmunosupresión y un estado tardío y avanzado de la

enfermedad. Coincidiendo con lo concluido en los estudios nombrados anteriormente.

En cuanto a la carga viral Autores como Bonnet en el 2006 sugieren que los niveles de ARN viral es un factor de riesgo posible para la aparición de LNH asociado a sida en la era de los TARGA, independientemente de la inmunodeficiencia. El resultado que arroja nuestro estudio indica que el 64% de los pacientes presentó una carga viral superior a las 10.000 copias. Siendo el promedio de carga viral en estos pacientes de 130.965 copias, relacionándose quizá a la poca adherencia al tratamiento o aparición de cepas resistentes debido a que el 81% de los pacientes estaba bajo TARGA según los datos suministrados.

Levine en 2006 también afirma que los linfomas son una manifestación tardía asociada a infección por VIH, siendo más probable que ocurra cuando existe una inmunosupresión importante, con células CD4 inferior a  $200/\text{mm}^3$ , categoría clínica 3, y como se pudo observar en los resultados el 77% de los casos se ubicó en esa categoría (C3) resaltando de esta manera el estado inmunológico severamente afectado. Sin excluir la posibilidad de que también puedan estar presentes en la categoría 2; como también pudo ser observado en el 23% de los casos (categoría C2).

Los sitios anatómicos de presentación inicial del LNH asociado a sida suelen ser múltiples y de manera extraganglionar, y según Seneviratne en el 2001 el sitio inicial de presentación de cerca del 20% de los pacientes es médula ósea el cual esta asociado con un a baja supervivencia. Otros autores como Levigne en el año 2006 dan una frecuencia del 10 al 25% al tracto gastrointestinal, dentro del cual ubican a la cavidad bucal y el hígado sitios en los cuales es de relativa frecuencia. En nuestro estudio fueron agrupadas las lesiones en tres grupos anatómicos: región de cabeza y cuello, la cual presentó un mayor número de lesiones (68%), seguido de la región abdominal con un 27% y la región torácica con un 5%.

El tipo histológico mayormente encontrado en los 8 casos que nos facilitaron el dato fue el LNH de Células Grandes, que según la International Agency for Research on Cancer/WHO corresponde al tercer tipo histológico más común después del Linfoma de Burkitt y Linfoma Inmunoblástico.

## VIII. CONCLUSIONES

El presente estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin asociado a sida de los pacientes atendidos en el Servicio de Infectología Hospital Universitario de Caracas – Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas durante el período comprendido entre los años 2000 y 2008 nos permite concluir:

1.- De la totalidad de los casos de VIH estudiados en este periodo de tiempo, los casos de LNH asociado a sida corresponde al 1,10% de los pacientes.

2.- Los LNH asociados a sida mostraron predilección por el sexo masculino en una proporción 6:1 con respecto al femenino.

3.- Los LNH tienen una mayor prevalencia en hombres que mantienen sexo con hombres en edad adulta.

4.- La vía de contagio prevaeciente en los pacientes estudiados fue la sexual.

5.- Las lesiones de linfoma no Hodgkin aparecieron con mayor frecuencia en las regiones de cabeza y cuello siendo ésta nuestra zona de interés.

6.- La presencia de linfoma no Hodgkin asociado a sida se relaciona con contajes bajos de linfocitos CD4 en cifras que no exceden los 500 células/cm<sup>3</sup>, relacionándose a su vez con una inmunosupresión severa y un estado avanzado de la enfermedad.

7.- La presencia de linfoma no Hodgkin asociado a sida igualmente se relaciona con una alta carga viral; siendo la cifra promedio encontrada en estos pacientes de 130.965 copias.

8.- El tipo histológico visto en estos pacientes fue mayoritariamente LNH de Células Grandes.

## **IX. RECOMENDACIONES**

1.- Se recomienda de manera preponderante hacer énfasis en la recolección completa de datos en las historias clínicas, así como la solicitud de pruebas de laboratorio e histopatológicas para estudios posteriores.

2.- Para estudios posteriores en este tema se recomienda de igual manera realizar estudios previos a la introducción de la TARGA así como también estudios comparativos haciendo contrastar éstos resultados con otro tipo de población como pacientes sin LNH bajo TARGA o personas VIH negativos.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALCAMÍ J. Características del VIH. Mecanismo de la infección a nivel celular. En: Velasco Ortega ed. Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España
2. AUTRAN B, Carcelain G. Effects of Antiretroviral Therapy on immune reconstitution. 6<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infections; jan 1999; Chicago, III Abstract.
3. BALLERINI P, Gaidano G, Gong JZ, et al: Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome–related non- Hodgkin’s lymphoma. Blood 81:166-176, 1993
4. BARRY M Gibbons S. Protease Inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. Clin Pharm 1997. 32; 194-209.
5. BEDARD J Characterization of the anti-HIV properties, resistance profile and safety of dOTC. 12 AIDS World Conference; June 1997 Geneva.

6. BERAL V, Peterman T, Berkelman R, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1991;337:805-809.
7. BESSON C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-2344
8. BIGGAR RJ: Epidemiology of malignancies in HIV/AIDS, in Feigal EG,
9. BIGGAR RJ, Rosenberg PS, Cote T. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma following the diagnosis of AIDS. *Int J Cancer* 1996;68:754-758.
10. BOROTO-ESODA K, a novel nucleoside inhibitor of HIV-1 replication, is active against drug-resistant isolates of HIV-1 from patients failing standard nucleoside therapy. 39<sup>th</sup> interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Sept, 1999.
11. BRAMBILLA D, Reichelderfer P. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. *AIDS* 1999;13:2269-2270.

12. BRAVO, Ines M: Lesiones Bucales en Pacientes VIH/sida y su Relación con la Carga Viral y el Contaje de la Subpoblación de Células CD4+. Trabajo especial de grado. Mayo de 2003.
13. BUCY R, Rockett R. Initial Increase in Blood CD4+ lymphocytes after HIV antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 1999;103: 1391-1398. BURKE JS, Butler J, Fuller LM. Malignant lymphomas of the thyroid: A clinical-pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer* 1977;39:1587-1602.
14. BUTTLER FM, CHINDIA ML, VAGHELA VP, MANDALIA K. Oral manifestations of HIV/AIDS in a Kenyan provincial hospital. *East Afr Med J* 2001 Aug 78:8 398-401.
15. CARBONE, Antonino: AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphomas: From Pathology and Molecular Pathogenesis to Treatment. Centro di Riferimento Oncologico. Aviano, Italy 2002.
16. CARBONE A, Gloghini A, Larocca LM, et al: Expression profile of MUM1/IRF4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of

human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood* 97:744-751, 2001

17. CARPENTER CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. *JAMA* 1996; 276: 146–54.
18. CARPENTER CC, Cooper DA, Fischl MA et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381–90.
19. CARPENTER C, Cooper D. Antiviral Therapy in Adults. *JAMA* 2000; 283:381-392.
20. CESARMAN E, Chang Y, Moore PS, et al: Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 332:1186-1191, 1995
21. CARR AD, COOPER DA. Primary HIV infection. En: Sande MA, Volverding P A. *The Medical Manegement of AIDS*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997; 89-106.

22. COCCHI F, DeVICO AL, GARZINO-DEMO A *et al.* Identification of Rantes, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270: 1811-1815.
23. COOPER ER, CHARURAT M, MOFENSON L, HANSON IC, PITT J, DIAZ C, *et al.* Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Apr 29:484-94.
24. COTE TR, Biggar RF, Rosenberg PS, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: Incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 1997;73:645-650.
25. CULLEN BR. Does HIV-1 Tat induce a change in viral initiation kinetics?. *Cell* 1993; 73: 417-420.
26. DAAR E. S., MOUGDIL T., MEYER R., HO D. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-4.

27. DALGEISH A. G., BERVELEY P. C. CLAPHAM P. R .*et al.* The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor fro the AIDS retrovirus. *Nature* 1984;312: 667-673.
28. DAL MASO L, Serraino D, Franceschi S: Epidemiology of AIDS-related tumours in developed and developing countries. *Eur J Cancer* 37:1188-1201, 2001
29. DEEKS S, Hecht F. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic. *AIDS* 1999;13:F35-F43.
30. DEEKS S, Smith M. HIV-1 Protease Inhibitors: a review for clinicians. *JAMA* 1997; 277: 145-153.
31. DELECLUSE HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al: Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: A new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 89:1413-1420, 1997
32. DELEHANTY J a Phase I/II randomized controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. Chicago 1999.

33. DEMETER L, Hughes M. Predictor of virologic and clinical responses to IDV+AZT+3TC or ZDT+3TC. 5<sup>th</sup> Conference on retroviruses and opportunistic infections. Feb 1998.
34. DORE GJ, Li Y, McDonald A, et al, for the National HIV Surveillance Committee. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 388–95.
35. DRAGIC T, LITWIN V, ALLAWAY GP *et al.* HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-673
36. EARL P. L., DOMS R. W., Y B. MOSS. Oligomeric structure of the human immunodeficiency virus virus type 1 envelope glycoprotein. *Proc. Natl. Ac.-*
37. EMBRETSON J, ZUPANCIC M, RIBAS JL *et al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993; 362: 358-362.
38. FENG Y, BRODER CC, KENNEDY PE *et al.* HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-

transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996;  
272: 872-877

39. FINZI D, Blankson J Siliciano JD et al Latent Infection of CD4+ T Cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1 even in patients on effective combination therapy. Nat Med 1999; 5: 512-517.
40. FLEXNER C, HIV-protease inhibitors. N Eng J Med 1998;338: 1281-1292.
41. FRIZZERA C, Rosai J, Dehner LP, et al. Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiency: New findings based on an updated histologic classification of 35 cases. Cancer 1980;46:692-699.
42. GELDERBLOM H. R., OZEL M., HAUSMANN E. H. S., WINKEL T, PAULI G., AND M.A. KOCH. 1988. Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV), immunolocalization of structural proteins and virus-cell relation. Micron Microsc 1988; 19:41-60. ad. Sci. USA 1990;87: 648-52
43. GOEDERT JJ, Cote´ TR, Virgo P, et al: Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 351:1833-1839, 1998

44. GRULICH AE, Wan X, Law MG, et al. B cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. AIDS 2000;14:144-140.
45. GRUNFELD C, SCHAMBELAM M. The wasting syndrome: pathophysiology and treatment. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi G, eds. Text-book AIDS Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 45-53.
46. HAMMER S, Squires K. Randomized Trial of ABC, NFV, in combination with EFV and ADV as salvage therapy in patients with virologic failure receiving IDV. 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; January 31- February 4, 1999; Chicago. Abstract 490.
47. HARRIS NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European- American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361-1392, 1994
48. HAVLIR D, McLaughlin M, A pilot study to evaluate the development of resistance to nevirapine in asymptomatic HIV – infected patients with CD cell counts >500 cell/mm<sup>3</sup>.

AIDS Clinical Trial Group 208. *J Infect Dis* 1995;172:1379-1383.

49. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses (vol 67). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, 1996
50. JACOBSON LP, Yamashita TE, Detels R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (suppl 1): S34–41.
51. JAFFE ES, Harris NL, Stein H, et al (eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001
52. JONES JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 21(Suppl. 1), S11–S17.

53. KASPER, Dennis y Col: Harrison. Manual de Medicina Interna. Mc Graw – Hill Interamericana. 16va. Edición. Mexico, 2006.
54. KAUFMANN D, Pantaleo G. CD4+ Cell counts in HIV infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART).
55. KEMPF D, Rode R. Duration of Viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 RNA infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. AIDS 1998; 12:F9-F14.
56. KNOWLES DM, Pirog EC: Pathology of AIDS-related lymphomas and other AIDS-defining neoplasms. Eur J Cancer 37:1236-1250, 2001
57. KOMANDURI KV, Viswanathan MN. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. Nat Med 1998; 4: 953-956.
58. LAROCCA LM, Capello D, Rinelli A, et al: The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the

disease and is consistent with histogenético derivation from germinal center-related B-cells. *Blood* 92:1011-1019, 1998.

59. LEDERGERBER B, Egger M. Clinical progression and virological failure on HAAT in HIV-1 patients. *Lancet* 1999; 353:863-868.
60. LEIS J., BALTIMORE D., BISHOP J. M., COFFIN J., FLEISSNER E., GOFF S. P., OROSZLAN S., ROBINSON H., SKALKA A. M., TEMIN H. M., Y V. VOGT. Standardized and simplified nomenclature for proteins common to all retroviruses. *J. Virol.*1988; 63: 1808-1809.
61. LEVINE AM: Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: Clinical aspects. *Semin Oncol* 27:442-453, 2000
62. LEVINE AM, Biggar R (eds): *AIDS-Related Cancers and Their Treatment*. New York, NY, Marcel Dekker, 2000, pp 25-58
63. LEVY J. A. Pathogenesis of HIV infection. *Microbiolo. Rev.* 1993; 57:183-289.
64. LIÉBANA UREÑA J. *Microbiología Oral*. McGraw-Hill Interamericana. 1° edición. México

65. LITTLE, James y Donald Fallace: Tratamiento Odontológico del Paciente Bajo Tratamiento Médico. 5ta edición. Ediciones Harcourt. Madrid,2001.
66. LYLES R, Muñoz A. Natural History of HIV-1 viremia after seroconversion in the multicenter AIDS cohort study. 6<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infections; jan 1999; Chicago, Ill Abstract.
67. MAWAD, Tania: Manifestaciones bucales y su relación con la respuesta inmunológica de las células TCD3 – CD4 – CD8 – CD16 – CD56 en pacientes VIH/sida. Trabajo especial de grado. Junio 2007.
68. McCUNE JM. Viral latency in HIV diseases. Cell 1995; 82: 183-188
69. McMICHAEL A. J., WALKER B. D. Cytotoxic T lymphocyte epitopes: implication for HIV vaccines. AIDS 1994;8:155-74.
70. McMILLAN A., BISHOP P. E., AW D., AND J. F. Peutherer. Immunohistology of the skin rash associated with acute HIV infection. AIDS 1989;3:309-12.

71. MELLORS J, Munoz A. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946.
72. MOCROFT A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998, 352, 1725–1730
73. MOORE RD, Chiasson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; **13**: 1933–42.
74. MOORE K, Lloyd P. Bioequivalence of combivir tablet and epivir plus retrovir tablets. 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago. Abstract 671.
75. MOSS AR, BACHETTI P. Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 55-61.
76. MPPS. Dirección de Vigilancia Epidemiológica DEAE. Infección por VIH por entidad federal según grupo de edades. Venezuela 2006.

77. NEUMANN A, Tubiana R. HIV-1 rebound during interruption of HAART has not deleterious effect on reinitiated treatment. AIDS 1999;13:677-683.
78. NOURSE CB, BUTLER KM. Perinatal transmission of HIV and diagnosis of HIV infection in infants: a review. Ir J Med Sci 1998 Jan-Mar 167:28-32.
79. NOWAK M. AIDS Pathogenesis: from models to viral dynamic in patients. AIDS 1995;10:1:S1-5.
80. ONUSIDA/OMS. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA. Diciembre de 2007.
81. ONUSIDA. Panorama mundial de la epidemia. Informe de la epidemia VIH/SIDA. 2002.
82. ORTEGA, E: Odontoestomatología y sida. Un enfoque multidisciplinario. Publicaciones Médicas Barcelona. Barcelona, 2002
83. PALELLA FJ, Delaney KM, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998, 338, 853–860.

84. PENN I. Tumors of the immunocompromised patient. *Annu Rev Med* 1988;39:63-73.
85. PENN I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:1767-1769.
86. PETERLIN B.M., LUCIW P.A. Molecular biology of HIV. *AIDS* 1988;2(1 suppl): 529-40.
87. PHILLIPS R.E., ROWLAND-JONES S. NIXON D.F., *et al.* Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature* 1991;354:453-9.
88. POTTAGE J, Thampson M. Potent antiretroviral efficacy of low dose FTC, initial results from a phase I/II clinical trial. 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. Feb 1998; Chicago.
89. PURTILO DT. Opportunistic non-Hodgkin's lymphoma in X-linked recessive immunodeficiency and lymphoproliferative syndromes. *Semin Oncol* 1977;4:335-343.

90. RABKIN CS: AIDS and cancer in the era of highly active abtiretroviral therapy (HAART). Eur J Cancer 37:1316-1319, 2001
91. RABOUD JM, Montaner J. Suppression of plasma viral load below 2 coopies/mL is required to achieve a long term response to therapy. AIDS 1998; 12: 1619-1624.
92. RIVERO A, SANTOS J. Clínica de la infección por VIH En: Velasco Ortega ed. Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.
93. ROSENBERG ES, Billingsley JM, Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. Science 1997; 278:1447-1450.
94. SAAG MS. Natural history of HIV-1 diseases. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi G, eds. Text-book AIDS Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 45-53.
95. SAPP P. J.; Contemporary oral and maxillofacial pathology; Mosby; St. Louis Missouri; 199,217,221;1997.
96. SCHOOLEY R, Myers R. A double blind, placebo controlled study of TDF for treatment of HIV infection. 39<sup>th</sup>

Interscience Conference on antimicrobial Agents and chemotherapy; Sept 1999. San Francisco.

97. SFAF. San Francisco Aids Foundation. Fusion Inhibitors as a new kind of drug. 2005
98. SENEVIRATNE L, Tulpule A, Espina BM, et al. Clinical, immunologic and pathologic correlates of bone marrow involvement in 291 patients with AIDS related lymphoma. Blood 2001;98:2358-2363.
99. SERRAINO D, Boschini A, Carrieri P, et al. Cancer risk among men with, or at risk for, HIV infection in southern Europe. AIDS 2000, 14, 553–559.
100. SWINNER LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. N Engl J Med 1990;323:1723-1728.
101. TANTISIRIWAT, Woraphot y Pablo Tebas: Infección por VIH y sida. Manual Washington de Terapéutica Médica. Departamento de Medicina, Escuela de medicina de la Universidad de Washington. St. Louis, Missouri, 2001.

102. TINDALL B Y COOPER DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. AIDS. 1991; 5:1-4.
103. TOVAR V, GUERRA ME, BRAVO-SOSA IM, ALBORNOZ E, LAMBERTINI A, IBARRA G, BRITO A. Manifestaciones bucales e infecciosas oportunistas más frecuentes encontradas en 208 pacientes con infección por VIH/SIDA. Acta Odontológica Venezolana 2002; 40 (3): 122-25.
104. TOVAR V, GUERRA ME, BRAVO-SOSA IM, ALBORNOZ E, LAMBERTINI A, IBARRA G, BRITO A. Manifestaciones bucales e infecciosas oportunistas mas frecuentes encontradas en 208 pacientes con infección por VIH/SIDA. Acta Odontológica Venezolana 2002; 40 (3): 122-25.
105. TRONO D. HIV accessory proteins: leading roles for the supporting cast. Cell 1995; 82. 189-192.
106. UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, Junio 2000.
107. UNAIDS: AIDS Epidemic Update, December 2000

108. UNAIDS: AIDS Epidemic Update, December 2001
109. UNAIDS, UNICEF, PAHO, WHO. Venezuela epidemiological facts sheets, on HIV/AIDS and sexually transmitted infections. Update 2002.
110. UNAIDS: AIDS Epidemic Update, December 2007
111. VELASCO E, BULLÓN P. Clasificación de las lesiones orales asociadas a la infección por VIH. En: Velasco Ortega ed. Odontoestomatología y Sida: un enfoque multidisciplinario. 2002 Publicaciones Médicas ESPAXS, Barcelona España.
112. WARNER NA. Clinical detection and diagnosis of human immunodeficiency virus infection in practice. *Microbiology*. 1996;9(5):276-281
113. XIONG X Flores C. In vitro characterization of the anti-human cytomegalovirus activity of PMEA (adefovir). *Antiviral Res* 1997; 36: 131-137.
114. ZANG L, Ramratnam B, Tenner-Racz Ket al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Eng J Med* 1999; 340:1605-1613

115. ZULMAN J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal D cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299:1215-1220.