



**CANDIDOSIS BUCAL EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA  
BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: ESTUDIO DE CASO  
COHORTE**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL**

**P R E S E N T A**

Jocelyn Álvarez Rodríguez

**Comité tutorial:**

Co-Directora: Dra. I. Gabriela Anaya Saavedra  
Co-Directora: Dra. Velia A. Ramírez Amador  
Asesora: Dra. Ma. Esther Irigoyen Camacho  
Asesora: Dra. Jessica Lissete Maldonado Mendoza

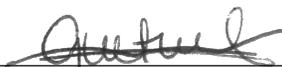
Ciudad de México, septiembre del 2023

La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad de CONAHCYT y cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el registro 5020

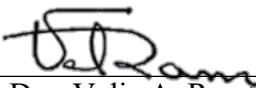
El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
de la Unidad Xochimilco aprobó la ICR que presentó:

**JOCELYN ÁLVAREZ RODRÍGUEZ**

**Comité Tutorial:**



Co-Directora: Dra. I. Gabriela Anaya Saavedra



Co-Directora: Dra. Velia A. Ramirez Amador

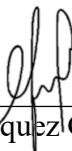


Asesora: Dra. Ma. Esther Irigoyen Camacho



Asesora: Dra. Jessica Lissete Maldonado Mendoza

**Jurado:**



Mtra. Marcela Vázquez Garduño (Presidenta)



Mtra. Estela de la Rosa García (Secretaria)



Dra. Katya Pulido Díaz (Vocal)



Dr. Marcos Agustín Muñoz Lino (Vocal)

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	I
ÍNDICE DE CUADROS .....	II
ÍNDICE DE FIGURAS .....	II
RESUMEN .....	1
1. MARCO TEÓRICO .....	2
1.1 Infección por VIH/SIDA.....	2
1.1.1 Epidemiología mundial y de México.....	2
1.1.2 Etiología.....	2
1.1.3 Vías de transmisión .....	3
1.1.4 Estadificación clínica de VIH/SIDA.....	4
1.2 TARc.....	5
1.3 Lesiones bucales asociadas al VIH/SIDA.....	9
1.4 Candidosis.....	10
1.4.1 Patogénesis de la infección bucal por <i>Candida albicans</i> .....	11
1.4.2 Activación inmune por <i>Candida albicans</i> .....	14
1.4.3 Candidosis bucal en PVV .....	16
1.4.4 Factores predisponentes de CB en PVV bajo TARc.....	17
1.4.5 Tratamiento de Candidosis bucal.....	18
1.5 Efectos secundarios de TARc .....	19
1.5.1 Hiperglicemia en PVV bajo TARc y su asociación con CB.....	19
1.5.2 Hiperlipidemia en PVV bajo TARc y su asociación con CB .....	20
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	22
3. OBJETIVOS .....	24
5.1 Objetivo general .....	24
5.2 Objetivos específicos .....	24
4. MATERIAL Y MÉTODO .....	25
4.1 Diseño del estudio .....	25
4.2 Criterios de inclusión .....	25
4.3 Criterios de exclusión .....	25
4.4 Criterios de eliminación .....	25
4.5 Población de estudio .....	26
4.6 Procedimientos clínicos .....	27
4.7 Variables de estudio .....	28
4.7.1 Variables dependientes .....	28
4.7.2 Variables independientes .....	28
4.8 Análisis estadístico .....	28
5. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS .....	29
6. RESULTADOS .....	30
7. DISCUSIÓN .....	36

8.	CONCLUSIONES.....	42
9.	REFERENCIAS .....	44
10.	ANEXOS.....	60

## ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
Alsp3	aglutininas de secuencia similar con un papel para la secuencia 3
ARN	Ácido ribonucleico
CCR5	Chemokine receptor 5 (receptor de quimiocina tipo 5)
CD4+	Linfocitos con grupo de diferenciación 4 (por sus siglas en inglés Cluster of differentiation 4)
CEC	Clínica Especializada Condesa
CECI	Clínica Especializada Condesa Iztapalapa
CP	Candidosis Pseudomembranosa
CV	Carga viral
EphA2	receptor 2 de efrina tipo A
FDA	Federal Drug Administration (Administración Federal de Medicamentos)
gp	Glicoproteínas
HDL	High density lipoprotein
ICI	Inhibidor de cadena integrasa
IL	Interleucinas
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
INNTI	Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos
INTI	Inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa
LBA	Lesiones bucales anteriores
LDL	Low density lipoprotein
PVV	Personas que viven con VIH/SIDA
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TARc	Terapia antirretroviral combinada
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b>	Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.....	32
<b>Cuadro 2.</b>	Principales indicadores sanguíneos en la población de estudio, de acuerdo con la presencia o ausencia de CB.....	33
<b>Cuadro 3.</b>	Razones de momios del modelo de regresión logística múltiple para para estadio clínico (SIDA), tiempo de uso de TARc, sexo y tabaquismo en pacientes con CB y controles.....	34
<b>Cuadro 4.</b>	Razones de momios para casos con CB y controles obtenidos del modelo de regresión logística múltiple para resultados de los elementos de la química sanguínea. Los valores se presentan como variables continuas y utilizando puntos de corte.....	35

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Esquema de patogénesis de <i>C. albicans</i> .....	13
<b>Figura 2.</b>	Activación inmune por <i>C. albicans</i> .....	15
<b>Figura 3.</b>	Procedimiento de selección de estudio caso cohorte.....	26

## RESUMEN

**Introducción:** La candidosis bucal (CB), la lesión bucal más frecuente en las personas que viven con VIH (PVV), tradicionalmente relacionada con inmunosupresión, no ha disminuido a pesar de la administración de terapia antirretroviral combinada (TARc). Actualmente, dado que se contabiliza un mayor número de casos acumulados de personas con VIH, el tiempo de diagnóstico y de administración de TARc deben ser considerados como factores de riesgo para el desarrollo de comorbilidades como la CB.

**Objetivo:** Identificar los factores de riesgo involucrados con la presencia de CB en las PVV que reciben TARc en cuatro centros de referencia para el VIH de la Ciudad de México, en el periodo comprendido entre 2000 y 2019.

**Material y método:** Estudio casos y controles anidado, en el que se incluyeron en forma consecutiva las PVV que tenían al menos un mes recibiendo TARc. Se recolectaron datos demográficos y clínicos de las fichas de recolección diseñadas para el seguimiento de esta cohorte. Los datos fueron capturados en una base de datos (JMPv17) y se obtuvieron frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión. La asociación entre variables fue analizada mediante las pruebas de Chi-cuadrada, exacta de Fisher, U-Mann Whitney, y Anderson Darling, con un valor  $\alpha < 0.05$ . Se calcularon razones de momios e intervalos de confianza al 95%, y se diseñaron modelos de regresión logística múltiple.

**Resultados:** Se incluyeron 350 PVV, 304 (86.8%) hombres, con un promedio de edad de 41 (DE  $\pm 11.3$ ) años. El grupo de casos se conformó por 150 PVV con CB, y el grupo control por 200 PVV sin CB. Los casos, en quienes predominó la variante eritematosa (90%), tenían un promedio de edad (43.3% vs. 38.8%), y frecuencias de tabaquismo (47.3% vs. 22%), lesiones bucales previas (59.1% vs. 40.2%), y más de 5 años con TARc (14.7% vs. 6.5%) mayores que los controles. No se identificaron diferencias en los valores de linfocitos CD4 y carga viral entre ambos grupos. Las personas con valores de glucosa mayores a  $>126$  mg/dl y de colesterol LDL superiores a 135 mg/dl presentaron cuatro veces más riesgo de presentar CB.

**Conclusiones:** Actualmente, en personas con VIH, la inmunosupresión y la carga viral no son los únicos factores determinantes para el desarrollo de CB. Los resultados del presente estudio sugieren que la patogénesis de la candidosis bucal en este contexto es más compleja y no está exclusivamente ligada a la supresión inmunológica. Los factores relacionados con la presencia de CB señalan la importancia de abordar estrategias preventivas para el consumo de tabaco, así como de considerar la salud metabólica en relación con la salud bucal de las PVV, particularmente en aquellas que han estado bajo tratamiento antirretroviral por largos periodos.

**Palabras clave:** candidosis bucal; terapia antirretroviral; VIH; SIDA

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Infección por VIH/SIDA**

#### **1.1.1 Epidemiología mundial y de México**

Según estimaciones realizadas por ONUSIDA, en el 2022 se registraron 39 millones de personas infectadas en todo el mundo por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de los cuales 37.5 millones fueron adultos; sin embargo, de toda la población con VIH, el 53% fueron mujeres y niñas (ONUSIDA, 2023). En ese mismo año, se diagnosticaron 1.3 millones de casos nuevos y 29.8 millones de PVV tuvieron acceso a TARc, además 630,000 personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (ONUSIDA, 2023). En México, para el 2023, el número acumulado de casos asciende a 355,969; y tan solo en este año al cierre del primer trimestre, se diagnosticaron 4,222 personas positivas a VIH, 85% hombres (CENSIDA, 2023).

#### **1.1.2. Etiología**

El VIH-1 es el agente infeccioso más comúnmente registrado como causante del SIDA; se trata de un retrovirus de la familia de los *lentivirus* con genética variable que presenta cuatro grupos específicos (M, N, O y P); el grupo M se encuentra en el 90% de las infecciones en todo el mundo y tiene nueve subtipos filogenéticamente distintos (A, B, C, D, F, G, H, J y K) (Bbosa y cols., 2019). El virus está compuesto por una envoltura viral con glicoproteínas (gp), una cápside que contiene tres enzimas (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa) y un genoma conformado por ácido ribonucleico (ARN)

del VIH-1 (Kleinpeter y Freed, 2020). El ARN contiene nueve genes y se agrupan en: genes estructurales (*gag, pol, env*), genes reguladores (*rev, tat*) y genes accesorios (*vif, vpr, vpu y nef*) (Langer y Sauter, 2017). La infección comienza cuando un virión VIH-1 se une a una célula huésped con tropismo a receptores CD4+, receptor de quimiocina tipo 4 y receptor de quimiocina tipo 5 (Chen., 2019); un ejemplo de células con estos receptores son los linfocitos CD4+, los macrófagos y las células dendríticas (Shekatkar y cols. 2021). Este virus fusiona su envoltura conformada por gp41 y gp120, el cual, forma gp161 con la membrana de la célula huésped, de esta manera el virión vacía su cápside con el genoma viral al citoplasma de la célula huésped (Chen., 2019). Posteriormente, transcribe de forma inversa el ARN (ácido ribonucleico) a ADN (ácido desoxirribonucleico) bicatenario y luego se libera de la cápside mediante un desencadenamiento (Rankovic y cols., 2017). Después, permite la entrada del ADN viral al núcleo de la célula huésped mediante su poro, lo que favorece su integración en el genoma de dicha célula y finalmente se libera como un nuevo virión, que madurará y tendrá la capacidad de infectar nuevas células diana (Lusic y Siliciano, 2017).

### **1.1.3 Vías de transmisión**

La transmisión del VIH requiere contacto con un fluido corporal. Sus tres rutas principales de transmisión son: la vía sexual, (Ma G y cols., 2019), siendo el sexo anal el tipo de práctica sexual con mayor riesgo de contraer o transmitir el VIH debido a que el epitelio anal es muy delgado y permite que el VIH a través de líquidos corporales se incorpore en el cuerpo de la pareja (CDC, 2022); la vía sanguínea, durante transfusiones de sangre y al compartir jeringas durante el uso de drogas recreativas, y la vía perinatal o materno-infantil, mediante el embarazo, durante el parto y/o la lactancia (CDC, 2022).

#### **1.1.4 Estadificación clínica de VIH**

Existen tres etapas después de la infección por VIH en un individuo no tratado, las cuales presentan síntomas clínicos y marcadores biológicos que son usados en el diagnóstico y monitoreo de esta mediante pruebas de laboratorio (Parekh y cols., 2019). La primera etapa, la fase aguda, se caracteriza por una rápida replicación y diseminación del virus en el huésped; ocurre entre la 2a y 4a semanas después de la infección; clínicamente, el paciente presenta dolor de cabeza, fiebre, erupciones cutáneas, y linfadenopatía (Parekh y cols., 2019). Asimismo, denota en pruebas sanguíneas un pico del antígeno p24 (proteína vírica que compone la cápside del virus) cuyos niveles séricos se encuentran elevados al inicio de la infección (Parekh y cols., 2019).

La segunda etapa, conocida como de latencia clínica o periodo de ventana, se caracteriza por ser crónica, y en ocasiones asintomática (CDC, 2022). Durante ella, el virus se replica a niveles bajos y el sistema inmunológico del huésped comienza a producir anticuerpos, lo cual disminuye los niveles de antígeno p24, formando el complejo anticuerpo-antígeno p24 (CDC, 2022). Esta etapa (seroconversión) sin tratamiento, puede durar una década o más; al final de ella, la cantidad de copias del VIH en la sangre llamada carga viral (CV), aumenta y la persona puede pasar a la etapa 3 (SIDA) (CDC, 2022).

La tercera etapa o estadio 3 (SIDA), ocurre cuando el sistema inmunitario de una PVV se ve gravemente comprometido, es decir, cuando el recuento de células CD4+ es  $<200$  cel/mm<sup>3</sup>; y se presenta un incremento de la CV. Es entonces cuando la persona es afectada por infecciones oportunistas como candidosis esofágica, tuberculosis, neumonía, toxoplasmosis; o neoplasias como el sarcoma de kaposi, linfoma no Hodgkin, cáncer de

cuello uterino y otros diagnósticos clínicos como la encefalopatía (CDC, 2022). En ausencia de tratamiento, se presenta SIDA, que es una etapa clínica avanzada de VIH y generalmente se desarrolla de 8 a 10 años después de la infección inicial por el virus; sin embargo, con el diagnóstico y tratamiento tempranos del VIH, esto puede retrasarse muchos años (CDC, 2022).

## **1.2 Terapia antirretroviral**

Las PVV tienen un sistema inmunológico disfuncional y su tratamiento consiste en brindar TARc (Warren y cols., 2019). Actualmente, la FDA, por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration) ha aprobado ocho grupos de medicamentos antirretrovirales: inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa INTI; inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa INNTI; inhibidor de proteasa; inhibidor de cadena integrasa ICI; inhibidores de fusión; antagonistas CCR5, inhibidor posterior al apego dirigido a CD4+ y el Inhibidor de CYP3A (FDA, 2022) (*Anexo 1*). Los regímenes de TARc generalmente incluyen tres medicamentos antirretrovirales de al menos dos clases diferentes de inhibidores (generalmente dos INTI y un INNTI), o bien, un inhibidor de proteasa o ICI (Kleinpeter y Freed, 2020). Aunque actualmente se estudia la tolerancia de cuatro medicamentos antirretrovirales en la infección primaria (Burns y cols. 2021).

La TARc reduce la viremia a niveles indetectables y ha prolongado significativamente la supervivencia de la población (Warren y cols. 2019), incrementando la expectativa de vida de las PVV; sin embargo, debido a que la TARc es un régimen de por vida, crea un potencial de reacciones adversas a los medicamentos e impacta en la calidad de vida de los y las pacientes (*Anexo 2*) (Ghiasvand y cols., 2019).

De acuerdo con su mecanismo de acción, los INTI requieren una activación intracelular previa, se someten a fosforilación intracelular y el trifosfato activo inhibe la replicación viral a través de la competencia con purinas y pirimidinas naturales, evitando así la adición de más nucleótidos por transcriptasa inversa y, por lo tanto, terminando la replicación del ADN viral (Rai y cols., 2018). De los principales INTI, el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y el tenofovir alafenamida derivan de la adenosina, mientras que la emtricitabina y la lamivudina son análogos de la citosina. Por otro lado, el sulfato de abacavir es análogo de la guanosina, la zidovudina y la estavudina son análogos de timidina; finalmente, la didanosina se deriva de la inosina (Rai y cols., 2018). Todos los INTI tienen efectos secundarios específicos de clase y fármaco (*Anexo 2*) (Orkin y cols., 2018).

Actualmente, el TDF se utiliza en combinación con emtricitabina para la profilaxis previa a la exposición; la cual, es la ingesta de medicamentos para prevenir la infección del VIH (CDC, 2022). Ambos, TDF y emtricitabina reportan como efectos adversos cefalea, astenia, fiebre, náuseas y vómitos (Muller y Khalili, 2021). Sin embargo, el principal efecto secundario del TDF es la desmineralización ósea (de Pádua y cols. 2017) con una prevalencia del 1% al 2% (Shiau y cols., 2020). El TDF actúa sobre el receptor sensible al calcio, el cual conduce a la inhibición de la regulación del calcio sobre la secreción de la hormona paratiroidea, lo que se traduce en un cambio en el punto de ajuste del calcio sérico (Noe y cols., 2018).

El tenofovir alafenamida conduce a niveles más altos de colesterol LDL, por sus siglas en inglés (low density lipoprotein o lipoproteínas de baja densidad), y HDL (high density lipoprotein o lipoproteínas de alta densidad); así como, triglicéridos (Rai y cols., 2018).

La lamivudina se ha relacionado con aumento de lipoatrofia y lipohipertrofia (Quercia y cols., 2018). El abacavir tiene como efecto secundario fiebre, erupción cutánea, síntomas gastrointestinales e infarto de el miocardio (Eckhardt y Gulick, 2017). La zidovudina tiene un efecto mielosupresor que reduce la síntesis de ARNm de globina, por lo tanto, conduce a una baja producción de glóbulos rojos (Zerihun y cols. 2019), provocando anemia y granulocitopenia; además de, cefaleas, astenias, anorexia, náuseas, vómitos y lipodistrofia (Lagathu y cols., 2019). Actualmente, la didanosina y estavudina se usan ocasionalmente debido al perfil de efectos adversos que incluyen neuropatía y lipodistrofia (Rai y cols., 2018).

Los fármacos INNTI se denominan inhibidores alostéricos por que se unen a un bolsillo de unión de la transcriptasa inversa que influye en la geometría del sitio activo de ésta última e interfiere con la síntesis de ADN viral (Namasivayam y cols. 2019). Los INNTI de primera generación incluyen al efavirenz y la nevirapina (Rai y cols., 2018). El primero ha mostrado efectos adversos en 10% de los pacientes al inicio de su tratamiento, principalmente sobre el sistema nervioso central y la piel (Seden y cols., 2018); tales como, mareos, insomnio, cefalea y erupciones maculopapulares (Seden y cols., 2018). Mientras que el segundo incluye como efectos adversos la erupción cutánea, las náuseas, el dolor de cabeza y la hepatotoxicidad grave (Marinho y cols., 2019).

El INNTI de segunda generación es la rilpivirina (Rai y cols., 2018) y sus efectos secundarios son cefalea, astenia y mareos (Libre y cols. 2018).

Los fármacos ICI bloquean la integración del genoma viral en el genoma del huésped (Waller y Sampson, 2018); raltegravir y elvitegravir fueron los primeros ICI aprobados por la FDA (Gualtero y cols., 2019), seguidos por los ICI de segunda generación como dolutegravir, bictegravir, y cabotegravir, (Kolakowska y cols., 2019). Los perfiles de

toxicidad para esta clase de medicamentos son: aumento de peso, síntomas gastrointestinales, cefaleas, reducción de la concentración, ansiedad, irritabilidad, mareos, insomnio y depresión (Kolakowska y cols., 2019). Dolutegravir bloquea la absorción tubular de la creatinina en las células tubulares proximales del riñón, lo que lleva a un aumento de la creatinina sérica (Kolakowska y cols., 2019). Elvitegravir induce resistencia a la insulina, y glucemia provocando cambios en el metabolismo de la glucosa (Kolakowska y cols., 2019).

Los inhibidores de proteasa bloquean la actividad de las enzimas mediante el reemplazo del sitio activo de la proteasa aspártica del VIH-1 (Zhu y cols., 2019). Actualmente hay 10 fármacos utilizados en el tratamiento contra el VIH-1 con este mecanismo de acción (Zhu y cols., 2019). La primera generación de ellos incluye saquinavir, ritonavir, indinavir y amprenavir (Mudgal y cols. 2018). Los efectos secundarios más comunes de estos medicamentos son las alteraciones del metabolismo de lípidos, carbohidratos y glucosa (Eckhardt y Gulick, 2017). Ritonavir tiene efectos como la diarrea (50%), las náuseas (10%) y los vómitos (7%); además, inhibe transportadores de glucosa, provocando hiperglucemia (Eckhardt y Gulick, 2017). Mientras que medicamentos de segunda generación como lopinavir, atazanavir, tipranavir y darunavir inducen resistencia a la insulina, tubulopatía proximal, hemorragia intracraneal, hepatitis descompensada; erupción cutánea, diarrea y nasofaringitis (Mudgal y cols., 2018; Lv., y cols. 2015).

Los fármacos Inhibidores de fusión como la enfuvirtida, bloquean la unión de la proteína gp120 del envoltorio del VIH a los receptores CD4+ (Kimberlin y cols. 2023). Como efectos adversos, principalmente causan triglicéridos y colesterol total sérico elevados (Tsai y cols. 2017).

Los antagonistas de CCR5 como el maraviroc, evitan la interacción entre gp120 y CCR5 (Kleinpeter y Freed, 2020), sus efectos secundarios son la hepatotoxicidad e hipotensión postural (Eckhardt y Gulick, 2017).

Recientemente, el Ibalizumab es el primer inhibidor posterior al apego dirigido a CD4+ (Blair y cols. 2020); el cual, es indicado por la FDA para su uso en adultos con infección multirresistente (Blair y cols. 2020). Su mecanismo de acción consiste en prevenir los cambios conformacionales en el complejo gp120-CD4+ que permiten la unión y fusión del correceptor, (Blair y cols. 2020); y tiene como efectos secundarios diarrea, mareos, fatiga, náuseas, pirexia y erupción cutánea (Blair y cols. 2020).

Los fármacos inhibidores de CYP3A como el Cobicistat, se usa para aumentar la exposición sistémica del elvitegravir, atazanavir, darunavir y a terapias antirretrovirales metabolizadas por las enzimas CYP3A (Sherman y cols. 2015). Sus efectos adversos son ictericia y erupción cutánea (FDA, 2022).

### **1.3 Lesiones bucales asociadas al VIH**

Las lesiones bucales han sido consideradas desde el inicio de la enfermedad como indicadores para la detección y progresión de la infección por VIH (Shiboski y cols., 2009; Patton y cols. 2013). El grupo de alianza de investigación bucal del VIH clasificó las lesiones bucales en seis grupos de acuerdo con su etiología, en infecciones fúngicas, virales, bacterianas, condiciones idiopáticas, enfermedades de glándulas salivales y neoplasias (Shiboski y cols., 2009). Dentro de las infecciones fúngicas se enlista a la candidosis pseudomembranosa (CP), candidosis eritematosa y queilitis angular (Shiboski y cols., 2009). Las infecciones virales son leucoplasia vellosa, lesiones bucales asociadas al virus del papiloma humano (VPH), herpes labial y herpes intraoral (Shiboski y cols.,

2009). Mientras que la enfermedad periodontal es considerada como infección bacteriana; en cuanto a las condiciones idiopáticas son la estomatitis aftosa recurrente y las úlceras inespecíficas (Shiboski y cols., 2009). Las enfermedades de glándulas salivales son hipofunción salival y agrandamiento de la glándula parótida; finalmente, como neoplasias se menciona al sarcoma de kaposi, el linfoma no Hodgkin y carcinoma escamocelular (*Anexo 3*) (Shiboski y cols., 2009).

Durante los años siguientes, el diagnóstico, tratamiento y el espectro de infecciones oportunistas en las PVV cambiaron a medida que se introdujo la TARc (Patton y cols., 2013). La TARc estimula la recuperación de la función inmunológica, haciendo que las PVV sean más resistentes al desarrollo de infecciones oportunistas al mismo tiempo que disminuyen las lesiones bucales asociadas al VIH tales como el CP, lesiones del VHS, sarcoma de kaposi y leucoplasia vellosa (Patton y cols., 2013). Sin embargo, han incrementado las lesiones bucales por VPH (Ramírez Amador y cols. 2019), e hiperpigmentación bucal (de Almeida y cols. 2017; Lam-ubol y cols. 2019); además de que se mantiene a la CB como la lesión bucal más frecuente en las PVV con uso de TARc y sin uso de TARc (Ramírez Amador y cols. 2020; Suryana y cols. 2020).

### **1.3.1 Candidosis bucal**

*Candida* es un hongo de división *Ascomycota*, de clase y orden *Endomycetales* y familia *Saccharomycetaceae* (Skrzypek y cols. 2017). Este hongo es polimorfo (Padder y cols. 2018), es decir, cambia entre las formas de levadura e hifas, estas últimas son importantes para la penetración e invasión de tejidos (Calderón-Noreña y cols. 2015). Se considera un patógeno comensal y oportunista en los seres humanos, que mantiene su equilibrio mediante las acciones del sistema inmunológico innato y la microbiota

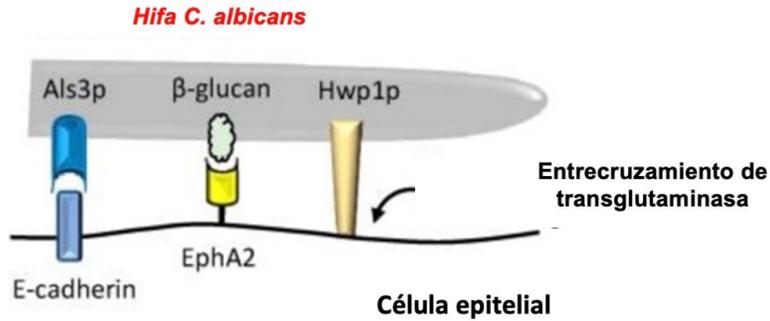
residente (Bojang y cols. 2021). Se ha descrito que existen más de 200 especies diferentes de *Candida*, de ellas, 20 pueden causar enfermedades en seres humanos como la candidosis sistémica del torrente sanguíneo, candidosis mucocutánea, genitourinaria, vulvovaginal y orofaríngea (Seyoum y cols. 2020; Szabó y cols. 2021). Aunque *Candida albicans* es la especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia en dichas enfermedades, también se han detectado especies de *Candida no albicans* (Dadar y cols. 2018) patógenas tales como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* (Sato y cols. 2017); siendo la *C. glabrata*, como la principal *Candida no albicans* involucrada en el desarrollo de CB en PVV (Goulart y cols. 2018).

#### **1.3.1.1 Patogénesis de la infección bucal de *Candida albicans***

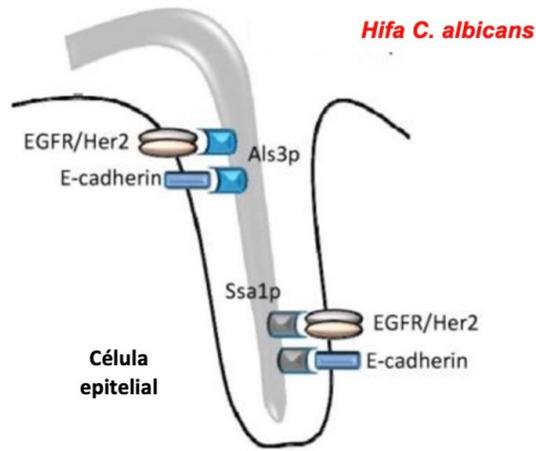
Las células epiteliales de las superficies mucosas son el primer punto de contacto con *C. albicans* y constituyen la primera línea de defensa, aunque la patogenicidad fúngica depende del tipo de tejido mucoso, existen principios y factores de virulencia comunes (Naglik y cols. 2017), tales como la adherencia al epitelio, la expresión de adhesinas en la superficie celular, la formación de biopelículas, la destrucción del tejido del huésped mediante la secreción de enzimas proteolíticas, la evasión de las defensas del huésped y mecanismos de invasión (Vila y cols. 2020).

Las interacciones iniciales entre *C. albicans* y las células epiteliales se basan en una serie de fuerzas atractivas y repulsivas, incluidas las fuerzas pasivas de van der Waals y las interacciones hidrofóbicas; las cuales, son vitales para el inicio de la adhesión (Nikou y cols. 2019). Además de las interacciones no específicas, existen las interacciones específicas que incluyen a las aglutininas de secuencia similar con un papel para la secuencia 3 (Alsp3) que interactúa con E cadheina,  $\beta$ -glucano con el receptor 2 de efrina

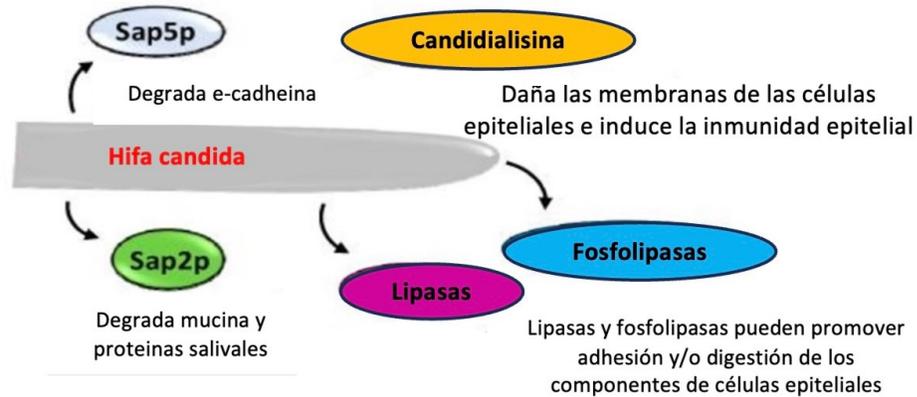
tipo A (EphA2) (Ramírez-Amador y cols. 2020) y la proteína 1 de la pared hifal- Hwp1, que actúan como sustrato para las enzimas transglutaminasa del huésped para la formación de hifa (Naglik y cols. 2017) (tigmotropismo) (Martin y cols. 2021); lo cual, permite que el hongo invada las uniones intercelulares (Vila y cols. 2020). Posteriormente la Als3, y la proteína de choque térmico- Ssa1p, promueven la endocitosis de *C. albicans* en células epiteliales a través de E-cadherina y el complejo (receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) / factor de crecimiento epidérmico humano 2) (HER2) (Naglik y cols. 2017). Después de la penetración de *C. albicans*, dependiendo del efecto físico del crecimiento filamentoso, las enzimas excretadas intracelularmente (aspartil proteinasas y fosfolipasas) pueden destruir las membranas celulares invadiendo el tejido del huésped y obteniendo nutrientes, además de la secreción de una toxina peptídica citolítica llamada candidalísina la cual también daña el epitelio (Vila y cols. 2020) (Figura 1).



### B. Endocitosis inducida



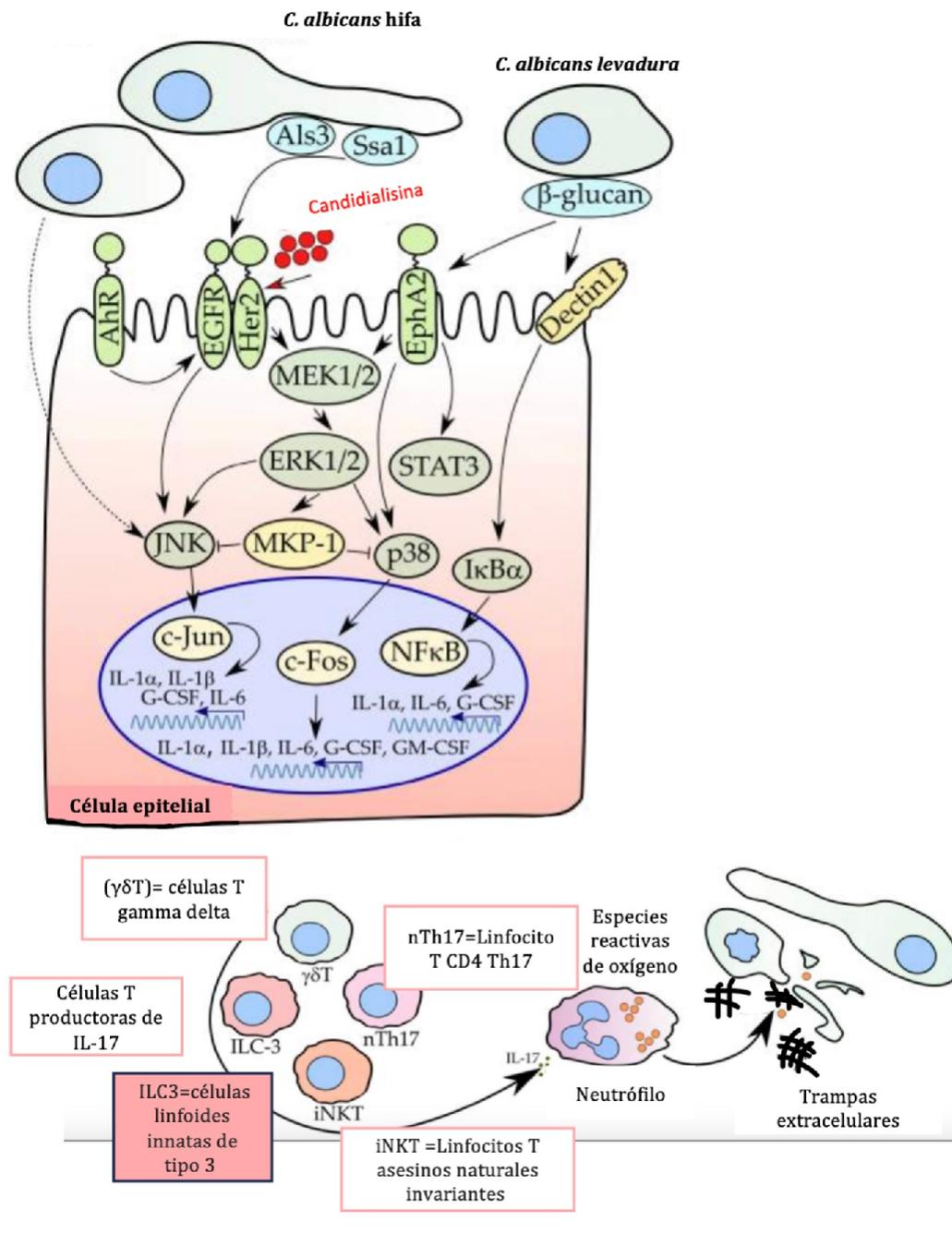
### C. Penetración activa



**Figura 1. Esquema de patogénesis de *C. albicans*** A. El hongo se adhiere a las células epiteliales a través de numerosos receptores de células huésped, incluidos el EphA2 (a través de  $\beta$ -glucano), la E-cadherina (a través de Als3p) y las transglutaminasas con la superficie epitelial (por la Hwp1p). B. Als3p y Ssa1p interactúan con los receptores de E-cadherina y EGFR/Her para potenciar la endocitosis inducida. C. Numerosos factores secretados por *Candida spp.* son capaces de interactuar con las células epiteliales, incluidas las enzimas hidrolíticas y las toxinas (Adaptado y modificado de Richardson y cols. 2018).

### **1.3.1.2 Activación inmune por *Candida albicans***

El contacto huésped-patógeno en las células epiteliales, se suscita a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) e interactúan con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en *C. albicans* (Pavlova y Sharafutdinov, 2020); posterior a la activación de PRR existe estimulación de la vía del factor nuclear kappa B (NFkB), que a su vez depende de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) que activa *mkp1* y *c-fos*, lo cual ayuda a la transformación de comensal a patógeno (Pavlova y Sharafutdinov, 2020). Además, la vía de señalización de MAPK, induce respuestas inmunes reclutando neutrófilos y CD4+ Th17 (Nikou y cols. 2019), estos últimos, al activarse producen IL-17 para continuar reclutando neutrófilos y células fagocíticas, como macrófagos y células dendríticas (Ho J y cols. 2019); estas, reconocen a *C. albicans* a través de su PAMP (Pavlova y Sharafutdinov, 2020). Finalmente, los neutrófilos liberan moléculas de especies reactivas de oxígeno (ERO) (Pavlova y Sharafutdinov, 2020) (Figura 2).



**Figura 2. Esquema de Activación inmune por *Candida albicans*.** Se identifica el reconocimiento inicial del patógeno *C. albicans* por parte de la célula epitelial. Por parte de la candidialisina existe la activación via c-Fos. Las células activadas de tipo 17 producen IL-17 para reclutar neutrófilos en el sitio de la invasión del patógeno. Los neutrófilos liberan moléculas de especies reactivas de oxígeno y trampas extracelulares de neutrófilos y proporcionan protección a las células huésped, especialmente durante las primeras horas de infección (Adaptado y modificado de Pavlova A, Sharafutdinov I. y cols. 2020).

#### **1.4 Candidosis bucal en PVV**

La CB sigue siendo la lesión bucal más común en PVV, incluidos los pacientes bajo TARc (26,2%) (El Howati y Tappuni, 2018). Esta infección micótica se ha descrito como un indicador de la progresión por la infección de VIH-1 por que se ha relacionado con la disminución del recuento de células T (CD4 +) (Indrastiti y cols. 2020), además es un indicador de aumento de la CV (Taverne-Ghadwal y cols. 2022) e indicador de pronóstico del SIDA (Ambe y cols. 2020). Se han reportado prevalencias de CB en PVV que van desde el 42% (Ambe y cols. 2020) hasta el 59% (Khedri y cols. 2018). Los factores predisponentes de la CB en PVV además del inmunocompromiso sistémico (Mohammed y cols. 2019) son la edad, la higiene bucal y el tabaquismo (Suryana y cols. 2020).

Existen varias presentaciones clínicas y distintos sistemas para clasificarlas; los cuales incluyen a la CP aguda, la CB eritematosa aguda, la CB eritematosa crónica y la queilitis angular (Vila y cols. 2020). La CP aguda es una lesión de color blanco que puede desprenderse al raspado dejando una superficie mucosa eritematosa, se presenta en recién nacidos y pacientes inmunodeprimidos. Se asocia con inhaladores de esteroides, ungüentos y se presenta cuando hay una nueva caída en el recuento de CD4+ <200 células/ $\mu$ l en PVV (Hellstein y Marek, 2019).

La CB eritematosa generalmente ocurre en individuos con recuentos de CD4+ que van de 200 a 500 cel/mm<sup>3</sup> (Shekatkar y cols. 2021); en su forma aguda puede estar asociada al uso de antibióticos por tiempo prolongado. Clínicamente se observa como una mucosa eritematosa, de forma localizada o generalizada, que presenta ardor y aumento de la sensibilidad (Hellstein y Marek, 2019). Por su parte, la CB eritematosa crónica ocurre

como una extensión de la forma aguda, y puede observarse en PVV y en pacientes con dentadura postiza generalmente de forma asintomática (Vila y cols. 2020).

La queilitis angular afecta los ángulos o comisuras de la boca presentándose como eritema, maceración, fisuras o costras, unilateral o bilateralmente (Vila y cols. 2020).

En personas sin VIH, la CB eritematosa puede encontrarse en individuos con diabetes tipo 2 (DT2) no controlada (Nouraei y cols. 2021; Trentin y cols. 2017; Zomorodian y cols. 2016), anemia ferropénica, deficiencia de vitamina B12 (Millsop y cols. 2016), cáncer escamocelular en orofaringe y tracto aerodigestivo superior (Debta y cols. 2022), leucemia mieloide aguda (Yang E y cols., 2021), lupus eritematoso sistémico (Fangtham y cols. 2014), e hiposalivación (Sakaguchi y cols. 2017).

#### **1.4.1 Factores predisponentes de CB en PVV bajo TARc**

Existen distintos factores predisponentes para la aparición de CB en las PVV bajo TARc como el uso de tabaco, consumo de alcohol, higiene bucal deficiente, uso prolongado de antibióticos, envejecimiento (Suryana y cols. 2020) y el impacto del apego y desapego al uso de la TARc (Shekatkar y cols. 2021).

El uso del tabaco se confirmó como factor predisponente independiente de CB en PVV con un aumento de 250% de riesgo mayor en comparación con los que nunca han fumado y 190% de riesgo de desarrollar nuevos casos de CB en comparación con los exfumadores (Chattopadhyay y Patton, 2013). En un estudio reciente evidenciaron que el hábito de fumar aumentaba la colonización por *Candida albicans* mediante la activación de la vía del factor nuclear derivado de eritroide 2, que a su vez reduce la secreción de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y IL-18) y de esta manera atenúan la inmunidad antifúngica de la mucosa bucal y promueven la CB (Osman y Papon, 2021).

Por otro lado, referente a la ingesta de alcohol, Suryana y cols. observaron que de 448 pacientes que incluyeron en su estudio, 158 (35%) ingerían alcohol y presentaron CB (Suryana y cols. 2020). También la higiene bucal deficiente se ha relacionado con el desarrollo de CB en PVV; Ambe y cols. observaron que el riesgo de desarrollar la infección aumenta un 89% en personas que se cepillan la boca una vez al día, en contraste con aquellos que se cepillaron dos veces en el mismo lapso (12 %) (Ambe y cols. 2020). Además, el uso de  $\geq 7$  días de antibióticos se consideró factor de riesgo para desarrollo de CB, el (37%) 167/448 de las PVV que incluyeron, presentaron la infección cuando fueron tratados con antibiótico por  $\geq 7$  días (Suryana y cols. 2020). Finalmente, el mismo estudio reportó que aquellas PVV entre  $\geq 34$  años y  $\geq 45$  años de edad estaban más predispuestas a desarrollar CB ( $p=0.03$ ) (Suryana y cols. 2020; Goulart y cols. 2018). Una mala adherencia a TARc también es un factor de riesgo que favorece la aparición de efectos secundarios, principalmente cuando se omiten dosis (Solomon y cols. 2018). De acuerdo con el estudio de Salomon y cols., las PVV bajo TARc con mala adherencia tienen 3 veces más probabilidades de desarrollar una infección oportunista en comparación con los pacientes con buena adherencia al tratamiento, principalmente, cuando olvidan  $<2$  de 30 dosis o  $<3$  de 60 dosis (Solomon y cols. 2018).

#### **1.4.2 Tratamiento para la candidosis**

Los medicamentos antifúngicos se clasifican en: inhibidores de síntesis de ergosterol, alteradores de la membrana fúngica, inhibidores de la síntesis de la pared celular de hongos, inhibidores de biosíntesis de esfingolípidos, inhibidores de síntesis de los ácidos nucleicos, inhibidores de síntesis de proteínas e inhibidores de biosíntesis de microtúbulos (Campoy y Adrio, 2017). Las infecciones por CB generalmente se tratan

con una de cuatro clases de fármacos antifúngicos: a) Polienos, que se dirigen a la membrana celular, b) Azoles, que se dirigen a la biosíntesis de ergosterol, c) Equinocandinas, que se dirigen a la pared celular, y d) Los análogos de pirimidina, que se dirigen a la biosíntesis de ácidos nucleicos, de estos, los azoles y predominantemente el fluconazol son los más utilizados (Ramírez- Amador y cols., 2020).

## **1.5 Efectos secundarios de la TARc**

### **1.5.1 Hiperglicemia en PVV bajo TARc y su asociación con CB**

Actualmente en las PVV, la edad avanzada (Moreira y cols. 2018), la presencia de sobrepeso/obesidad (Njuguna y cols. 2018) y el uso prolongado de la TARc, son factores de riesgo comúnmente asociados para el desarrollo de hiperglicemia (Chetty y Pillay, 2021). Los valores de hiperglicemia sérica en ayunas son  $>126$  mg/dL (ADA, 2023). La TARc influye en el desarrollo de hiperglicemia y DT2. En las PVV, los individuos que toman inhibidores de proteasa (ritonavir y lopinavir) tienen al menos 21 veces más probabilidades ( $p < 0,0001$ ) de ser personas que viven con DT2 que los que toman la combinación de dosis fija (TDF / emtricitavina /efavirenz) (Bam y cols., 2020). Los inhibidores de proteasa interactúan con el tejido adiposo, al generar especies reactivas de oxígeno, lo cual modifica la secreción, diferenciación y las actividades autofágicas de las adipocitocinas (proteínas producidas por el tejido adiposo); además, disminuyen la secreción de insulina, induciendo apoptosis de las células beta pancreáticas, generando a largo plazo, resistencia a la insulina (Echecopar y cols., 2017). También se ha descrito que, dentro de los INNTI, el efavirenz reduce el potencial transmembrana mitocondrial alterando los adipocitos, causando adipogénesis alterada, aumento de la lipólisis,

liberación de ácidos grasos libres y citocinas inflamatorias; lo que finalmente deriva al incremento de liberación de ácidos grasos y a la resistencia a la insulina (Karamchand y cols. 2016). La hiperglucemia es también uno de los factores que desencadena la aparición de la colonización por *Candida albicans* (Mohammed y cols. 2021), ya que la glucosa le permite a *C. albicans* proliferar, proporcionándole energía, remodelando su pared celular, ayudando a su adherencia y fortaleciendo la biopelícula (Mohammed y cols. 2021).

### **1.5.2 Hiperlipidemia en PVV bajo TARc y su asociación con CB**

La hiperlipidemia se caracteriza por niveles elevados de algunos o todos los lípidos o lipoproteínas en sangre (Stewart y cols., 2020). Los niveles elevados y de riesgo para enfermedades cardiovasculares son para colesterol total (CT) > 200 mg/dL, para LDL > 130 mg/dL y para HDL <40 mg/dl (Grundy y cols., 2019). Las PVV bajo TARc han reportado una asociación con dislipidemia (59%) y se asocian principalmente con los antirretrovirales (ITIN, ITINN e IP) (Fiseha y cols. 2021). Los IP y los ICI (dolutegravir y raltegravir) pueden ejercer un impacto directo sobre la adipogénesis contribuyendo al aumento de peso y al desarrollo de trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina y la dislipidemia (Gorwood y cols. 2020). Los inhibidores de proteasa, con excepción del ATV, causan elevación del colesterol total (CT) y de los triglicéridos debido a un aumento de la producción de LDL y al catabolismo deficiente del ácido graso (Muya y cols. 2019). Con respecto a los INNTI, el efavirenz se asocia con la dislipidemia mediante la activación de receptor nuclear de pregnano X, que a su vez interfiere en el primer paso oxidativo en la biosíntesis del colesterol (Gwag y cols. 2019). Adicionalmente, entre los INTI, la lamivudina y la didanosina han reportado un

incremento de CT y LDL (Eroles AM y cols. 2021). Con respecto a la inflamación y la CB, la hipercolesterolemia perjudica la eliminación de trampas extracelulares de los neutrófilos (Dhawan y cols. 2021). Adicionalmente, las células endoteliales dañadas pueden secretar varias citocinas y quimiocinas que promueven un mayor reclutamiento de leucocitos, de esta manera, los LDL son fagocitados por los macrófagos tisulares, formando células espumosas que producen más mediadores inflamatorios y especies reactivas de oxígeno (Collado y cols. 2021). Estas últimas, amplifican la respuesta inflamatoria y pueden causar un daño adicional independiente del propio patógeno (Archambault y cols. 2019). Actualmente, se han comprobado niveles elevados de varios marcadores inflamatorios solubles, como el factor necrosis tumoral  $\alpha$ , la IL-1, la IL-6, el IFN $\gamma$ , y niveles circulantes elevados de quimiocinas, incluida la proteína quimioatrayente de monocitos-1/CCL2, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 $\alpha$ /CCL3, MIP-1 $\beta$ /CCL4, y proteína inducible por IFN $\gamma$ -10 en hipercolesterolemia (Hansen y cols.2019). En la actualidad, no existen estudios que identifiquen la probabilidad de CB en PVV bajo TARc con hipercolesterolemia (CT, LDL y HDL).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La CB desde su asociación en las PVV, es la lesión bucal más frecuente en esta población y se ha relacionado con estados de inmunodeficiencia durante décadas; sin embargo, las PVV en la actualidad se enfrentan a un panorama distinto en comparación con los inicios de esta infección.

A través del advenimiento de la TARc, las PVV han prolongado su expectativa de vida, diversos autores refieren que el consumo crónico de antirretrovirales como ritonavir, lopinavir y efavirenz, promueven hiperglucemia y por ende se ha documentado que un consumo prolongado en estos individuos permite el desarrollo de DT2. Además, otros medicamentos como dolutegravir, raltegravir, efavirenz, lamivudina, didanosina y la mayoría de los inhibidores de proteasa, tienen como efecto secundario hiperlipidemia; que puede progresar en distintos tipos de dislipidemias. Estos cambios metabólicos por uso crónico, aunados a cambios por el envejecimiento propio de las PVV, factores de riesgo que comúnmente se conocen como el uso del tabaco y el posible historial de lesiones bucales anteriores, pueden contribuir a la aparición actual de CB en las PVV bajo TARc. En consecuencia, en el presente estudio de casos y controles anidado se seleccionarán PVV que han desarrollado CB como casos, y se emparejarán con individuos positivos a VIH sin CB, con el propósito de identificar posibles factores de riesgo para el desarrollo de esta infección oportunista bucal, como tiempo de uso de TARc, efectos secundarios de la TARc, edad y el consumo de tabaco.

Los resultados de este estudio podrían proporcionar evidencia adicional sobre los efectos secundarios metabólicos del TARc y su contribución al desarrollo de CB en las PVV.

Esto puede tener implicaciones importantes en la monitorización y manejo clínico de las PVV, así como en la toma de decisiones en cuanto a la selección y ajuste del tratamiento antirretroviral.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general:**

Identificar los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de CB en personas que viven con VIH y reciben tratamiento antirretroviral en cuatro centros de referencia para el VIH de la Ciudad de México.

#### **3.2 Objetivos específicos:**

- Determinar la prevalencia de CB en una cohorte de PVV en cuatro centros de referencia (CEC, CECI, DI del INCMSZ e INER) para VIH de la ciudad de México
- Describir las características demográficas y clínicas en las PVV, de acuerdo con la presencia o ausencia de CB.
- Evaluar la asociación entre la duración del tratamiento antirretroviral y el desarrollo de CB en personas que viven con VIH.
- Determinar los valores de laboratorio (conteo de CD4+, carga viral al VIH, hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos, glicemia sérica, perfil de lípidos y albúmina) en la cohorte de PVV, y las posibles diferencias entre los grupos de estudio.
- Establecer la proporción de individuos en cada grupo que presentan inmunosupresión severa, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, e hipoalbuminemia.
- Establecer los factores de riesgo locales y sistémicos relacionados con la presencia de CB.
- Identificar posibles estrategias de prevención y manejo de la CB en las PVV.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Diseño del estudio**

Proyecto del Área de Ciencias Básicas, aprobado por el Consejo Divisional de Ciencias Biológicas y de la Salud, de la UAM-X: “Manifestaciones bucales en individuos infectados por el VIH/SIDA Estudio de incidencia”.

Estudio de casos y controles anidados (caso cohorte) en el que se incluyeron personas que viven con VIH y son atendidas en las Clínicas de Patología y Medicina Bucal de la UAM-X con sede en la Clínica Especializada Condesa (CEC), la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa (CECI), el Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en el periodo comprendido entre el 2000 y 2019.

### **4.2 Criterios de inclusión**

Personas adultas, que viven con VIH y que han recibido TARc

### **4.3 Criterios de exclusión**

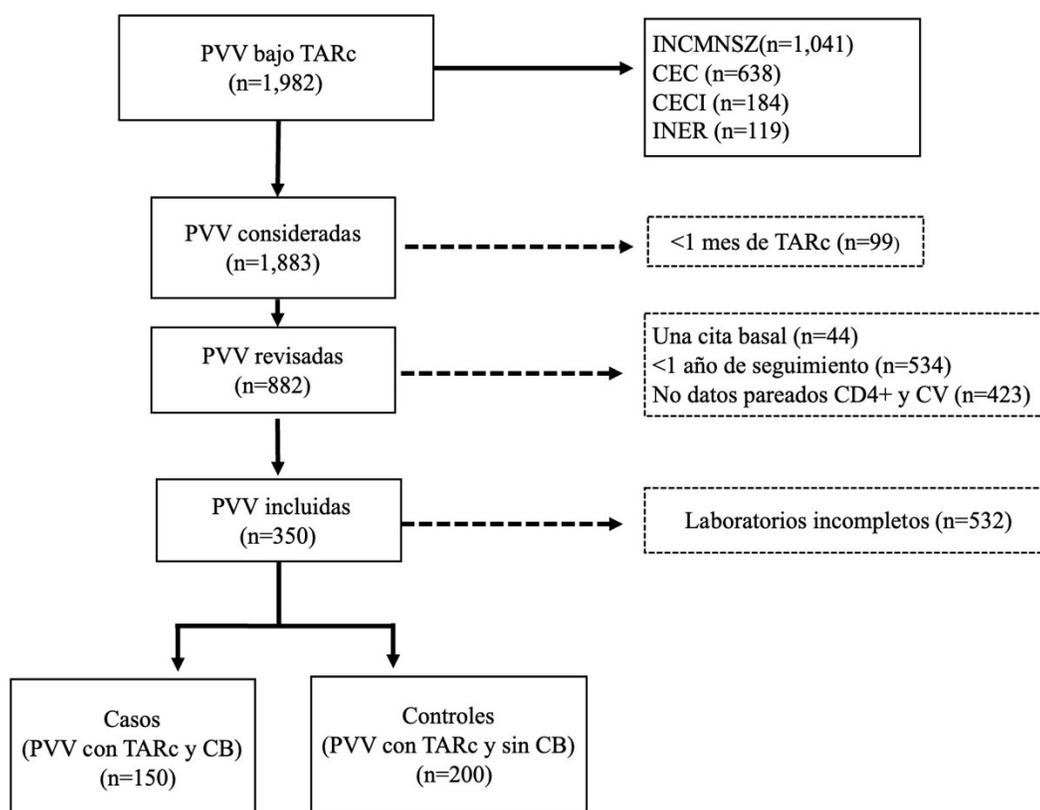
Personas que viven con VIH mayores de 18 años sin TARc.

### **4.4 Criterios de eliminación**

Personas adultas que viven con VIH con menos un mes de uso de TARc, con menos de un año de seguimiento en la Clínica de Patología y Medicina Bucal, con falta de datos de conteo de CD4+, carga viral al VIH, biometría hemática (hemoglobina) o química sanguínea (glucosa, albúmina, colesterol y triglicéridos).

#### 4.5. Población de estudio

En el presente estudio se consideraron 1,982 PVV bajo TARc (1,041 derivados del INCMNSZ, 638 de la CEC, 184 de la CECI y 119 del INER), de ellos: 99 se eliminaron por presentar menos de un mes de uso de TARc, 44 personas por solo contar con una cita basal, 534 individuos por presentar menos de un año de seguimiento, 423 sujetos por no contar con datos pareados de conteo CD4+ y CV, y, de las 882 PVV restantes, 532 se eliminaron por presentar resultados de laboratorio incompletos, ya sea de biometría hemática o química sanguínea. En el presente estudio se incluyeron 350 PVV con TARc, los datos relativos a la selección de la muestra final se detallan en la Figura 3.



**Figura 3.** Diagrama de flujo para el procedimiento de selección de estudio caso cohorte. Este diagrama muestra los criterios de eliminación y el número de individuos eliminados para la selección del estudio caso cohorte, además del total de casos (PVV con TARc y CB) y controles (PVV con TARc sin CB)

#### 4.6 Procedimientos clínicos

La información para el llenado de la base de datos que se elaboró para este estudio se obtuvo de la revisión de los expedientes de la cohorte de PVV, previo consentimiento informado de participación en el estudio. Se interrogó a los pacientes y se completó una historia clínica donde se registraron datos demográficos (edad, sexo, lugar de procedencia, lugar de nacimiento, escolaridad y ocupación), y clínicos (fecha de diagnóstico, signos y síntomas iniciales, lesiones bucales previas, tratamiento de lesión bucal anterior, consumo de tabaco, consumo de alcohol, categoría clínica CDC 1993, estadio clínico, CD4+ nadir, tipo de TARc, tiempo de uso de TARc, fecha de inicio de TARc, leucocitos, linfocitos, plaquetas, albúmina, glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, VDRL, CD4+, CD8, CV, y tipo de LB).

Se realizó una exploración intrabucal completa de forma sistemática, revisando los tres tipos de mucosa en cavidad bucal (revestimiento, masticatoria y especializada); tomando en cuenta lo establecido por el manual para la detección de alteraciones de la mucosa bucal potencialmente malignas (De la Rosa y cols. 2003) y siguiendo un orden topográfico estricto descrito propuesto por Roed Petersen y Grete Renstrup en 1969 y modificado por la OMS en 1980 (Roed-Petersen B, Renstrup G., 1969; Kramer y cols. 1980). En aquellas PVV en las que se identificó alguna lesión bucal determinada por la clasificación propuesta por Shiboski y cols. 2009 (*Anexo 3*) se les realizó una toma de biopsia y/o citología exfoliativa. La toma de biopsia se realizó con previa anestesia local y para retiro de tejido afectado se utilizó un sacabocados y se fijó en un frasco rotulado con formol-buffer al 10%; mientras que la citología exfoliativa se realizó mediante el raspado de la zona lesionada con abatelenguas de madera, el material se extendió en un

portaobjetos previamente rotulado con los datos del paciente y se fijó con citospray para emitir el diagnóstico y la terapéutica correspondiente. Posteriormente ambas muestras se llevaron al Laboratorio de Histopatología de la UAM-Xochimilco para su procesamiento y para su análisis en microscopio óptico por dos patólogos bucales. Adicionalmente, de los expedientes clínicos se obtuvieron datos de laboratorio de química sanguínea (glucosa, albúmina, colesterol y triglicéridos) y biometría hemática (hemoglobina).

#### **4.7. Variables del estudio**

##### **4.7.1. Variable dependiente: CB**

##### **4.7.2. Variables independientes:**

*Cuantitativas:* edad, CV, CD4+, CD4+ nadir, leucocitos, linfocitos CD8+ hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, trombocitopenia, anemia, tiempo de uso de TARc,

*Cualitativas:* sexo, lugar de procedencia, lugar de nacimiento, escolaridad, ocupación, fecha de diagnóstico, signos y síntomas iniciales, historial de lesiones bucales, consumo de tabaco, ingesta de alcohol, estadio CDC, VDRL, fecha de inicio de TARc, tipo de TARc, tipo de LB.

#### **4.8. Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo para variables categóricas, con frecuencias y medidas de tendencia central (medianas) y de dispersión (intervalos intercuartiles); mientras que, para las variables cuantitativas, se tomaron en cuenta medias y desviación estándar.

Las posibles asociaciones entre variables categóricas se estudiaron a través de las pruebas de Chi-cuadrada, U-Mann Whitney y exacta de Fisher, cuando se requirió. La

verificación de muestras aleatorias independientes se analizó mediante la prueba de Anderson-Darling. Las pruebas de hipótesis se realizaron para un nivel de confianza de  $\alpha \leq 0.05$ .

Se construyeron modelos de regresión logística, razones de momios (RM) y se tabuló el intervalo de confianza (IC) del 95%, considerando como valor significativo de p para cada RM,  $\leq 0.05$ . Asimismo, se utilizaron resultados de estadio clínico (SIDA), tiempo de uso de TARc, sexo, tabaquismo y resultados de laboratorio de la química sanguínea, estas variables se introdujeron en el modelo de regresión logística en forma continua (analizando todos los valores). Además, los resultados de química sanguínea se utilizaron en un modelo de forma continua (con todos los valores) y con punto de corte (detectando los valores anormales de las pruebas de laboratorio). Todo lo anteriormente mencionado se llevó a cabo en el paquete estadístico JMP v.17. (*Statistical Discovery 2023, Carolina del norte, EUA*).

## **5. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación se considera sin riesgo (categoría I) ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

## 6. RESULTADOS

Se incluyeron 350 personas que viven con VIH, 304 (86.8%) hombres, con un promedio de edad de 41 años (DE  $\pm$ 11.3); la mayoría de ellos, residentes de la Ciudad de México (168/228, 73.7%). El 32.9% (115/350) consumía tabaco, y el 48% (108/225) refirió lesiones bucales previas. El 40% (140/350) se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad, con una mediana de CD4+ de 337 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 209-493) cel/mm<sup>3</sup>. Más de la mitad (182, 52%) tenía niveles indetectables de carga viral VIH, y todos recibían tratamiento antirretroviral, con una mediana de tiempo de uso de 472 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 31-9412) días.

De acuerdo con la variable de interés, el grupo de casos (individuos con CB) incluyó a 150 individuos, y el grupo control a 200 personas sin CB, del grupo de casos, 136 (90.6%) presentaron candidosis eritematosa. Como se observa en el Cuadro 1, el promedio de edad fue mayor en el grupo de casos (43.3 [DE  $\pm$  12.35] años) en comparación con los controles (38.8 [DE  $\pm$ 10.25] años) ( $p < 0.001$ ). Se identificó un porcentaje más alto de fumadores en el grupo de casos (47.3%) en contraste con el 22% encontrado en los controles ( $p = 0.001$ ); así como, una mayor proporción de personas con lesiones bucales previas en los casos (59.1%) que en los controles (40.2%) ( $p = 0.004$ ). El grupo control presentó una mayor proporción de personas en estadio SIDA (44.0%) en comparación con el grupo de casos (34.9%) ( $p = 0.049$ ). Asimismo, se identificó una mayor proporción de individuos con más de 5 años de tratamiento antirretroviral en los casos, en comparación con el grupo control (14.7 vs. 6.5%,  $p = 0.024$ ).

El Cuadro 2 presenta la comparación de los valores sanguíneos que, por su relevancia, fueron seleccionados en la población de estudio. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de CD4+, carga viral, colesterol total, triglicéridos o albúmina, entre casos y controles. Sin embargo, entre los casos se encontró una proporción más alta de individuos con valores mayores a 135 mg/dL de colesterol LDL en sangre, que en los controles (26.4% vs. 8.7%,  $p=0.001$ ), así como cifras de glucosa en sangre mayores a 126 mg/dL (casos: 10%, controles: 2%,  $p=0.001$ ).

Los resultados del modelo de regresión logística múltiple mostraron que las personas que fumaban tabaco tenían 3.33 (IC 95%: 2.06-5.36,  $p<0.001$ ) veces más riesgo de presentar CB. Adicionalmente, el empleo prolongado de TARc (más de 5 años) se identificó como un factor de riesgo para la presencia de CB (RM: 2.72, IC 95% 1.23-6.02;  $p=0.01$ ). Otras variables como sexo o estadio clínico no demostraron ser factores de riesgo en este modelo (Cuadro 3). Además, en el modelo de regresión logística múltiple para los valores de química sanguínea, controlado por tabaco, edad, sexo y CD4+ (Cuadro 4), se identificó que las personas con valores de glucosa superiores a 126 mg/dl, tenían 4.04 veces más riesgo de presentar CB (IC 95%: 1.23-13.27,  $p=0.021$ ). Asimismo, las personas con niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL) (>135 mg/dl) presentaron 4.27 más riesgo de presentar CB (IC 95%: 2.20-8.28).

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.

	Casos (n=150)		Controles (n=200)		P
	n	(%)	n	(%)	
<b>Sexo</b>					
Femenino	23	(15.3)	23	(11.5)	0.186 <sup>a</sup>
Masculino	127	(84.7)	177	(88.0)	
<b>Promedio de edad (años)</b>	43.3 (DE ± 12.35)		38.8 (DE ± 10.25)		<0.001 <sup>b</sup>
<b>Procedencia</b>					
INCMNSZ	84	(56.0)	106	(53.0)	0.800 <sup>c</sup>
CEC	53	(35.3)	76	(38.0)	
CECI	11	( 7.3)	13	( 6.5)	
INER	2	( 1.4)	5	( 2.5)	
<b>Lugar de nacimiento</b>					
Ciudad de México	70	(74.5)	98	(73.1)	0.622 <sup>c</sup>
Estados de México	23	(24.5)	32	(23.9)	
Extranjero	1	( 1.0)	4	( 3.0)	
<b>Estadio clínico</b>					
Asintomático	98	(65.3)	112	(56.0)	<b>0.049<sup>a</sup></b>
SIDA	52	(34.7)	88	(44.0)	
<b>Tiempo de uso de antirretrovirales</b>					
< 1 año	60	(40.0)	99	(49.5)	<b>0.024<sup>c</sup></b>
1-5 años	68	(45.3)	88	(44.0)	
> 5 años	22	(14.7)	13	( 6.5)	
<b>Consumo de tabaco</b>					
Si	71	(47.3)	44	(22.0)	<b>0.001<sup>c</sup></b>
No	79	(52.6)	156	(78.0)	
<b>Antecedentes de lesiones bucales</b>					
Si	55	(59.1)	53	(40.2)	<b>0.004<sup>a</sup></b>
No	38	(40.9)	79	(59.8)	

<sup>a</sup>Prueba exacta de Fisher; <sup>b</sup>U-Mann-Whitney; <sup>c</sup>Prueba de Chi cuadrada; INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; CEC: Clínica Especializada Condesa; CECI: Clínica Especializada Condesa Iztapalapa; INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

**Cuadro 2.** Principales indicadores sanguíneos en la población de estudio, de acuerdo con la presencia o ausencia de CB.

	Casos	Controles	<i>P</i>
	(n=150)	(n=200)	
	n (%)	n (%)	
<b><i>Linfocitos T CD4 categorizados</i></b>			
< 200 cel/mm <sup>3</sup>	38 (25.3)	38 (19.0)	0.170 <sup>a</sup>
200-500 cel/mm <sup>3</sup>	73 (48.7)	117 (58.5)	
> 500 cel/mm <sup>3</sup>	39 (26.0)	45 (22.5)	
<b><i>Mediana de CD4 (cel/mm<sup>3</sup>) (Q<sub>1</sub>- Q<sub>3</sub>)</i></b>	351.5 (195-510)	323 (224-477)	0.640 <sup>b</sup>
<b><i>Carga viral-VIH indetectable</i></b>			
Si	74 (49.0)	108 (54.0)	0.385 <sup>a</sup>
No	76 (50.6)	92 (46.0)	
<b><i>Mediana de carga viral (Q<sub>1</sub>- Q<sub>3</sub>)</i></b>	85563 (20866-231505)	44561 (44561-177800)	0.180 <sup>b</sup>
<b><i>Colesterol en sangre</i></b>			
< 200 mg/dL	114 (76.0)	155 (77.5)	0.741 <sup>a</sup>
≥ 200 mg/dL	36 (24.0)	45 (22.5)	
<b><i>Colesterol LDL en sangre</i></b>			
< 130 mg/dL	106 (73.6)	180 (91.4)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
≥ 130 mg/dL	38 (26.4)	17 ( 8.7)	
<b><i>Colesterol HDL en sangre</i></b>			
Con hipercolesterolemia	89 (59.3)	103 (51.5)	0.144 <sup>a</sup>
Sin hipercolesterolemia	61 (40.6)	97 (48.5)	
<b><i>Triglicéridos en sangre</i></b>			
< 200 mg/dL	107 (43.0)	43 (42.6)	0.945 <sup>a</sup>
≥ 200 mg/dL	142 (57.0)	58 (57.4)	
<b><i>Glucosa en sangre</i></b>			
< 126 mg/dL	135 (90.0)	196 (98.0)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
≥ 126 mg/dL	15 (10.0)	4 ( 2.0)	
<b><i>Albúmina en sangre</i></b>			
< 3.5 g/dL	132 (88.0)	185 (92.5)	0.150 <sup>a</sup>
≥ 3.5 g/dL	18 (12.0)	15 ( 7.5)	

<sup>a</sup>Prueba de Chi cuadrada; <sup>b</sup>Anderson Darling; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; LDL: Low Density lipoprotein/lipoproteína de baja densidad; HDL: High Density Lipoprotein/ Lipoproteína de alta densidad.

**Cuadro 3.** Razones de momios del modelo de regresión logística múltiple para para estadio clínico (SIDA), tiempo de uso de TARc, sexo y tabaquismo en pacientes con CB y controles

	<b>RM</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>P</b>
Estadio clínico (C) (SIDA) <sup>1</sup>	0.67	(0.42 – 1.07)	0.097
Sexo (masculino) <sup>2</sup>	0.54	(0.28 – 1.06)	0.074
Tabaco <sup>3</sup>	3.33	(2.06 – 5.36)	<b>&lt;0.001</b>
Uso de TARc (>5 años) <sup>4</sup>	2.72	(1.23 – 6.02)	<b>0.013</b>
Uso de TARc (1-5 años) <sup>5</sup>	1.15	(0.71– 1.85)	0.554

RM: Razones de momios; IC: Intervalo de confianza; SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Referencias: <sup>1</sup> estadio clínico estadio A y B <sup>2</sup> sexo femenino. <sup>3</sup> tabaco: no fuma. <sup>4</sup> tiempo de uso de TARc: < 1 año de uso de TARc y 1-5 años de uso de TARc <sup>5</sup> < 1 año de uso de TARc y >5 años de uso de TARc.

**Cuadro 4.** Razones de momios para casos con CB y controles obtenidos del modelo de regresión logística múltiple para resultados de los elementos de la química sanguínea. Los valores se presentan como variables continuas y utilizando puntos de corte.

Química sanguínea	RM	(IC 95%)	P
Glucosa (mg)	1.01	(1.00–1.02)	0.049
Glucosa (>126 mg) <sup>1</sup>	4.04	(1.23–13.27)	<b>0.021</b>
Albúmina (g/dl)	0.61	(0.38–0.92)	0.021
Albúmina (<3.5 g/dl) <sup>2</sup>	1.48	(0.68–3.20)	0.312
Triglicéridos (mg/dl)	1.01	(1.00–1.01)	0.041
Triglicéridos (>200 mg/dl) <sup>3</sup>	0.89	(0.53–1.47)	0.650
Colesterol (mg/dl)	1.01	(0.99–1.01)	0.620
Colesterol (>200 mg/dl) <sup>4</sup>	1.06	(0.62–1.84)	0.809
Colesterol LDL (mg/dl)	1.01	(0.99–1.01)	0.912
Colesterol LDL (>135 mg/dl) <sup>5</sup>	4.27	(2.20–8.28)	<b>&lt;0.001</b>
Colesterol HDL (mg/dl) (hipercolesterolemia ≤ 40 mg/dl en hombres y ≤ 50 mg/dl en mujeres) <sup>6</sup>	1.01	(1.00–1.02)	0.033

**Modelos controlados por edad, tabaco, sexo y linfocitos CD4**

IC: Intervalo de confianza; RM: Razones de momios. Categorías de Referencias: <sup>1</sup> valores de glucosa:< 126 mg.; valores de albumina >3.5 g/dl. <sup>3</sup> valores de triglicéridos:<200 mg/dl. <sup>4</sup> colesterol< 200 mg/dl <sup>5</sup> colesterol LDL <135 mg/dl. <sup>6</sup> colesterol HDL <60 mg/dl .

## 7. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren que la presencia de CB en las personas que viven con VIH se asocia con la historia de lesiones bucales previas, el consumo de tabaco y la duración de la TARc (>5 años), a diferencia de lo que ocurría en las primeras décadas de la infección por VIH; en las que esta infección micótica, particularmente la variedad pseudomembranosa se asociaba fuertemente con la inmunosupresión. Si bien la asociación con el consumo de tabaco es previsible, la asociación con el tiempo de uso de antirretrovirales revela el cambio de paradigma de esta infección, que actualmente puede estar relacionada con el envejecimiento de las personas con VIH.

La mayoría de las PVV incluidas fueron hombres (86%), lo cual coincide con el (87%) (1854/2113) reportado en noviembre del 2022 por CENSIDA para nuestro país (CENSIDA, 2023). Asimismo, de acuerdo con la estimación global, los hombres son mayormente afectados por este virus (65 al 87%) (Suryana y cols. 2020; Queiroz MAF y cols. 2023; Turriate Vivar y cols., 2021; Putranti y cols., 2018; Du X y cols., 2021). En contraste, en África subsahariana, las tasas de infección por VIH son ocho veces más elevadas en mujeres que en hombres (Harrison y cols. 2015; Awoyeni y cols. 2017).

El promedio de edad de las personas incluidas en el estudio fue de 40 años, estos resultados coinciden con otros autores (Erfaninejad y cols. 2022; Queiroz MAF y cols. 2023). Nuestra cifra es mayor a la reportada en nuestro país, de acuerdo con datos del 2023, ya que el 38% de las personas que viven con VIH en México se encuentran en el grupo de edad de los 25 a los 34 años. Es importante mencionar que, con el paso de los

años y los nuevos antirretrovirales, la esperanza de vida de las PVV aumentó considerablemente (Smit y cols. 2015; Edwards y cols. 2020; Zhabokritsky y cols. 2023). Algunos reportes han encontrado promedios de edad mayores en la población afectada (Mary y cols. 2018; Jana y cols. 2022) con un rango de edad de 18-80, en comparación con el nuestro que fue de 18-77 años.

Un tercio de las personas que conformaron la muestra del estudio consumían tabaco, lo cual concuerda con el 23% de PVV en EUA (Stanton y cols. 2021) y con el 51% visto entre la población de China (Wang y cols. 2016). A este respecto, se ha registrado que una mayor proporción de PVV consumen tabaco, en comparación con la población general (Mdege y cols. 2017; Chang L y cols. 2017; Elf y cols. 2018; Kress y cols. 2022). En diferentes estudios se ha encontrado que en las PVV quienes fuman con mayor frecuencia son las personas con menor educación, inestabilidad económica y aquellas que se encuentran privadas de la libertad (Miles DRB y cols. 2020).

En el presente estudio, el 40% de las personas con VIH perteneciente a nuestra cohorte (2000-2019), se encontraba en la categoría clínica de SIDA. Estos datos son superiores a los datos más recientes de nuestro país que reportaron un 13% en etapas clínicas avanzadas (CENSIDA, 2022). Anteriormente, de 1999 al 2015, se reportaron estadios avanzados de VIH en México, aunado a diagnósticos tardíos (<200 CD4+), con reportes que se informaron en México que varían del 49% informado del 2008 al 2013 (Magis Rodriguez CL y cols. 2015) y el 79% de 1999 al 2010 (Crabtree Ramírez y cols. 2011).

En correspondencia con lo anterior, cerca de la mitad de los pacientes se encontraron indetectables al VIH, con conteos de CD4+ mayores a 300 cel/mm<sup>3</sup>, lo cual muestra una recuperación lenta del estado inmunológico por a una reparación gradual de CD4+ y reconstitución inmunológica parcial (Zhang y cols. 2021). Es así como a través de los años en diferentes estudios se han identificado las PVV sin respuesta inmunológica, que se caracterizan por no cumplir con el umbral del recuento de las CD4+ (> 500 CD4+/μl) de 2 a 12 años después del inicio de TARc (Yang X y cols. 2020). Los factores asociados que se involucran son la reducción de la producción de células progenitoras en la médula ósea, disfunción tímica, activación inmune anormal, inmunosenescencia, agotamiento inmune, desequilibrio celular inmunorregulador y envejecimiento (Yang X y cols. 2020).

De acuerdo con nuestros resultados, el 91% de las personas con CB presentaron la variante eritematosa, lo cual es consistente con resultados de estudios previos que mencionan a esta variante como la más frecuente (Tappuni 2020; El-Howati & Tappuni 2018; de Almeida et al 2017). La candidosis eritematosa se ha relacionado con inmunosupresión moderada (cuentas de CD4+ de 200 a 500 cel/mm<sup>3</sup>) (Khoury & Meeks 2021; Shekatkar y cols. 2021; Gannepalli y cols. 2020; Bakshi 2018). Una posible explicación a ello recae en el consumo de tabaco, que afecta la respuesta inflamatoria bucal local, comprometiendo la función de los leucocitos polimorfonucleares al mismo tiempo que aumenta la queratinización epitelial y disminuye los niveles de Ig A salival, favoreciendo así la colonización por *Candida* sp. (Keten y cols. 2015; Chattopadhyay y cols. 2013). En las PVV, el consumo de tabaco aumenta de 2.5 - 6 veces el riesgo de desarrollar candidosis eritematosa (Suryana y cols. 2020; Chattopadhyay y cols. 2013) en comparación con las PVV que no fuman (Chattopadhyay y cols. 2013). Además, se

identificó riesgo entre los fumadores actuales con un 190% más de riesgo de desarrollar CB en comparación con los que no fumaban (incidencia de razones de momios=1.9), así como evidencia de la relación de CB que varía entre los diferentes recuentos de CD4+ y depende del estado actual de tabaquismo en las PVV (Chattopadhyay y cols. 2013).

Por otra parte, de acuerdo con nuestros resultados, el uso de TARc por más de 5 años es un factor de riesgo para la presencia de CB (RM: 2.72; IC 95%: 1.23-6.02; p=0.01). El uso de TARc significa que las PVV tienen actualmente una mayor sobrevida, en la que se enfrentan al manejo de su infección y al proceso de la senectud acelerada teniendo como consecuencia aumento de la inflamación crónica y envejecimiento fisiológico generando inmunosenescencia innata y adaptativa (Chauvin y Sauce 2022). Estas alteraciones, más los efectos de la TARc y factores externos como el uso de tabaco, alcohol e hiposalivación que se han comprobado que incrementan el riesgo de aparición de CB influyen en su desarrollo en dicha población.

Como era de esperarse, los valores superiores a 126 mg/dL de glucosa sérica, se relacionan con el aumento de cuatro veces el riesgo de adquirir candidosis eritematosa. El empleo prolongado de TARc produce cambios en la homeostasis de la glucosa (O'Halloran JA y cols. 2022; Hailu y cols. 2021; Nolan y cols. 2021; Abebe y cols. 2014) que conllevan a hiperglucemia y cetoacidosis que contribuyen a la disfunción de las células  $\beta$  y por ende a un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y progresar a DT2 (Nolan y cols. 2021), al compararse con personas sin VIH de la misma edad (Rasmussen y cols 2012; Noubissi y cols 2018). El metabolismo de los carbohidratos está íntimamente relacionado con el crecimiento, morfogénesis, proliferación e

interacción de *Candida* spp. con el sistema inmune del huésped (Rodríguez y cols. 2019; Pellon y cols. 2022; Dunker y cols. 2021). En particular, la glucosa le permite al hongo prosperar y multiplicarse en presencia de una amplia gama de condiciones nutricionales, proporcionando energía, remodelando la pared celular del hongo, ayudando a su adherencia y fortaleciendo la biopelícula (Mohammed y cols. 2021; Pellon y cols. 2022). En efecto, las levaduras de *Candida albicans* muestran un mejor crecimiento y una mejor supervivencia en glucosa, esta asociación patógeno-metabólica aumenta la resistencia de reconocimiento fagocítico y la evasión inmune por degradación de las proteínas del complemento (Dunker y cols. 2021), generando una desregulación microbiótica que lleva a la infección por *Candida albicans*.

De acuerdo con nuestros hallazgos, las PVV con valores elevados de LDL (>135 mg/dl) tienen cuatro veces más riesgo de desarrollar CB que aquellos con niveles normales. Este fenómeno metabólico se ha descrito en 70 a 80% de las PVV que reciben TARc (Calza y cols. 2016; Naidu y cols. 2017; Fiseha y cols. 2021). La infección por el VIH modifica la producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (Osuji y cols. 2018); en específico, existe un incremento de TNF- $\alpha$  e IL-6 (Koethe JR y cols. 2020). El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria que actúa sobre la señalización de la insulina a través de la activación de vías ERK1/2, p38, la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos y JNK las cuales suprimen los niveles de adiponectina, la cual, regula el metabolismo energético de lípidos y estimula la oxidación de ácidos grasos (Chang E y cols. 2014). Además, la IL-6 induce la liberación de ácido graso libre y leptina de los adipocitos, lo que afecta la función de las células  $\beta$  pancreáticas (Wueest S, Konrad 2018). Otro aspecto inmunológico importante son las células CD4+ y los macrófagos

infectados por el VIH, estos secretan proteínas virales, como *Tat*, *Vpr* y *Nef*, que afectan a los adipocitos proximales, lo que resulta en disfunción mitocondrial, aumento de la producción de componentes de la matriz extracelular que conducen a la fibrosis, reducción de la adipogénesis, disminución de la producción de adiponectina, y el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias lo cual favorece a la adipogénesis (Koethe JR y cols. 2020). Por otra parte, la TARc, específicamente, los IP (Martínez Chamorro y cols. 2001) inducen toxicidad mediante la reducción del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ) (Koethe JR y cols. 2020). El PPAR $\gamma$  es fundamental para la diferenciación, apoptosis y proliferación de los adipocitos, produciendo una captura de ácidos grasos que serán almacenados (Zárate A y cols. 2005). Adicionalmente el efavirenz, el ritonavir y el amprenavir funcionan como agonistas selectivos del receptor de esteroides y xenobióticos (Gwag y cols. 2019). Éste es el principal regulador de la adipogénesis, es esencial para conversión de células progenitoras mesenquimales en preadipocitos en el tejido adiposo, y ayuda a la diferenciación de preadipocitos (Ardura Rodríguez, 2019). Este ambiente de hiperlipidemia proporcionado por la propia infección del VIH y su efecto secundario de TARc propician un mejor hábitat para *Candida albicans*. Además, los lípidos presentes en la membrana plasmática y matriz extracelular de las biopelículas son esenciales para la estabilidad arquitectónica de la biopelícula de *Candida albicans* (Alim y cols. 2018) lo que favorece su patogenicidad.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la ausencia de mediciones corporales con influencia en las variables de éste, tales como: el índice de masa corporal; es importante mencionar que, a pesar de tener la glucosa plasmática, se requieren datos con

hemoglobina glicosilada para indagar sobre el control de la glucosa en un periodo mayor y observar el impacto en el control metabólico. Sin embargo, existen otros laboratorios de biometría hemática que no se incorporaron en los resultados por falta de información en nuestra base de datos como la hemoglobina y hematocrito para identificar anemia y plaquetas para reconocer trombocitopenia. Otras pruebas que se sugieren son pruebas de función renal, hepática, examen general de orina y prueba de densidad mineral ósea en maxilares, estas pueden incluir información relevante y correlacionar datos con otras pruebas previamente mencionadas. Cabe recalcar que además de los estudios complementarios sugerimos incorporar otros factores de riesgo como el uso de alcohol y estupefacientes los cuales nos pueden brindar información en conjunto con los datos anteriores.

## **8. CONCLUSIONES**

Los resultados del presente estudio nos permiten abordar el conocimiento actual de la CB en PVV considerando:

- Factores no inmunológicos que son relevantes. En PVV que presentan CB, la inmunosupresión y la carga viral al VIH no son los únicos factores determinantes. La patogénesis de la CB en este contexto es más compleja y no está exclusivamente ligada a la supresión inmunológica.
- La importancia de la edad y la historia de lesiones bucales. El espectro de la CB en PVV se comienza a perfilar desde una visión alejada del VIH, poniendo de relevancia la salud bucal previa y la edad como factores predisponentes, de manera similar a lo observado en la población en general.

- Efectos del consumo de tabaco. El consumo de tabaco, con independencia del VIH, produce disminución salival, disfunción inmunológica local y alteración en la microbiota, lo que condiciona la presencia de CB. Estos resultados enfatizan la necesidad de promover hábitos de conducta sana en esta población, que además de mejorar la salud bucal, disminuyan el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con el tabaquismo.
- Tratamiento antirretroviral. La duración del TAR, un factor además relacionado con la edad, puede influir en la susceptibilidad a la infección por *Candida sp.*, lo que enfatiza la importancia del monitoreo cercano en personas que han recibido tratamiento antirretroviral por largos períodos.
- Niveles elevados de glucosa y colesterol LDL: La asociación entre los niveles altos de glucosa y colesterol LDL con la mayor probabilidad de CB resalta la importancia de considerar la salud metabólica en relación con la salud bucal, particularmente en personas con VIH.

En resumen, los resultados del presente estudio sugieren que actualmente, la candidosis bucal en personas con VIH se asocia con una combinación de factores no inmunológicos, como la edad, el consumo de tabaco, la historia de lesiones bucales, la duración del tratamiento antirretroviral y la salud metabólica, resaltando su complejidad, y la necesidad de enfoques de tratamiento y manejo integrales que consideren estos múltiples factores de riesgo.

## 9. REFERENCIAS

- Abebe M, Kinde S, Belay G, Gebreegziabxier A, Challa F, Gebeyehu T, Nigussie P, Tegbaru B. Antiretroviral treatment associated hyperglycemia and dyslipidemia among HIV infected patients at Burayu Health Center, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional comparative study. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 1-8.
- Alim D, Sircaik S, Panwar SL. The significance of lipids to biofilm formation in *Candida albicans*: An emerging perspective. *J Fungi (Basel)*. 2018;140:1-18.
- Ambe NF, Longdoh NA, Tebid P, Bobga TP, Nkfusai CN, Ngwa SB, Nsai FS, Cumber SN. The prevalence, risk factors and antifungal sensitivity pattern of oral candidiasis in HIV/AIDS patients in Kumba District Hospital, Southwest Region, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2020; 36: 1-14.
- American Diabetes Association (ADA): Understanding A1C diagnosis and fasting Plasma Glucose (FPG) 2023: Available in: <https://diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis>
- Archambault LS, Trzilova D, Gonia S, Gale C, Wheeler RT. Intravital imaging reveals divergent cytokine and cellular immune responses to *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *mBio*. 2019;3: 1-18.
- Ardura Rodríguez P. Relación entre obesidad y disruptores endocrinos. *npunto* 2019;2: 45-71.
- Awoyeni A, Olaniran O, Odetoyin B, Hassan-Olajokun R, Olopade B, Afolayan D, Adekunle O. Isolation and evaluation of *Candida* species and their association with CD4+ T cells counts in HIV patients with diarrhoea. *Afr Health Sci*. 2017; 2:322-29.
- Bam NE, Mabunda SA, Ntsaba J, Apalata T, Nomatshila SC, Chitha W. The association between HIV tri-therapy with the development of Type-2 Diabetes Mellitus in a rural South African District: A case-control study. *PLoS One* 2020;12:1-11.
- Bakshi SS. Erythematous Candidiasis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;2:1-2.
- Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(3):153–160.

- Blair HA. Ibalizumab: A review in multidrug-resistant HIV-1 infection. *Drugs*. 2020; 80(2): 189-196.
- Bojang E, Ghuman H, Kumwenda P, Hall RA. Immune sensing of *Candida albicans*. *J Fungi (Basel)*. 2021; 2:1-6.
- Burns JE, Stöhr W, Kinloch-De Loes S, Fox J, Clarke A, Nelson M, Thornhill J, Babiker A, Frater J, Pett SL, Fidler S. Tolerability of four-drug antiretroviral combination therapy in primary HIV-1 infection. *HIV Med*. 2021;8:770-774.
- Calderón-Noreña DM, González-Novo A, Orellana-Muñoz S, Gutiérrez-Escribano P, Arnáiz-Pita Y, Dueñas-Santero E, Suárez MB, Bougnoux ME, Del Rey F, Sherlock G, d'Enfert C, Correa-Bordes J, de Aldana CR. A single nucleotide polymorphism uncovers a novel function for the transcription factor Ace2 during *Candida Albicans* hyphal development. *PLoS Genet*. 2015; 4: 1-25.
- Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, Re MC, Viale P. Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 6:1451-65.
- Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol*. 2017; 1; 133: 86-96.
- CDC Centers for disease control and prevention; About HIV, Atlanta GA; 2022. Available in: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/hiv-transmission/ways-people-get-hiv.html>
- CENSIDA. Hoja informativa sobre la epidemia de VIH-SIDA en México; 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>
- CENSIDA/Secretaría de Salud. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. Sexta edición, México: Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y SIDA; 2014. Disponible en [http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia\\_ARV\\_2014V8.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia_ARV_2014V8.pdf)
- Chang E, Choi JM, Kim WJ, Rhee E-J, Oh KW, Lee W-Y, Park SE, Woo Park S, Young Park C. Restoration of adiponectin expression via the ERK pathway in TNF $\alpha$ -treated 3T3-L1 adipocytes. *Mol Med Rep*. 2014; 2: 905–10.
- Chang L, Lim A, Lau E, Alicata D. Chronic Tobacco-Smoking on Psychopathological Symptoms, Impulsivity and Cognitive Deficits in HIV-Infected Individuals. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2017; 3:389-401.

- Chattopadhyay A, Patton LL. Smoking as a risk factor for oral candidiasis in HIV-infected adults. *J Oral Pathol Med.* 2013;4: 302-308.
- Chauvin M, Sauce D. Mechanisms of immune aging in HIV. *Clin sci (Lond).* 2022;1:61–80.
  - Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol.* 2019;10: 878-891.
  - Chetty R, Pillay S. The relationship between age and glycaemic control in patients living with diabetes mellitus in the context of HIV infection: a scoping review. *J Endocrinol Metab Diabetes S Afr* 2021;1:1-7.
  - Collado A, Domingo E, Piqueras L, Sanz MJ. Primary hypercholesterolemia and development of cardiovascular disorders: Cellular and molecular mechanisms involved in low-grade systemic inflammation and endothelial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021; 139: 1-7.
  - Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, Wehbe F, Cesar C, Padgett D, Koenig S, Gotuzzo E, Cahn P, McGowan C, Masys D, Sierra-Madero J Cross-sectional analysis of late HAART initiation in Latin America and the Caribbean: late testers and late presenters. *PLoS One* . 2011; 5: 1-8.
  - Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. Candida Albicans - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control - An update. *Microb Pathog.* 2018; 117:128-138.
  - de Almeida VL, Lima IFP, Ziegelmann PK, Paranhos LR, de Matos FR. Impact of highly active antiretroviral therapy on the prevalence of oral lesions in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46(11):1497-1504.
  - de Pádua CM, Braga LP, Pinto Mendicino C. Adverse reactions to antiretroviral therapy: a prevalent concern. *Rev Panam Salud Publica.* 2017; 41:1-5.
  - Debta P, Swain SK, Sahu MC, Abuderman AA, Alzahrani KJ, Banjer HJ, Qureshi AA, Bakri MMH, Sarode GS, Patro S, Siddhartha S, Patil S. Evaluation of Candidiasis in Upper-Aerodigestive Squamous Cell Carcinoma Patients-A Clinico-Mycological Aspect. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 14:1-12.
  - Dhawan UK, Bhattacharya P, Narayanan S, Manickam V, Aggarwal A, Subramanian M. Hypercholesterolemia impairs clearance of neutrophil

extracellular traps and promotes inflammation and atherosclerotic plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 10: 2598-2615.

- Du X, Xiong H, Yang Y, Chen FC. Dynamic changes of oral candida infection and immune status of 46 HIV/AIDS patients during the first year of highly active antiretroviral therapy. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2021;3: 263-67.
- Dunker C, Polke M, Schulze-Richter B, Schubert K, Rudolphi S, Gressler AE, Pawlik T, Prada Salcedo JP, Niemiec MJ, Slesiona-Künzel S, Swidergall M, Martin R, Dandekar T, Jacobsen ID. Rapid proliferation due to better metabolic adaptation results in full virulence of a filament-deficient *Candida albicans* strain. *Nat Commun.* 2021;1:1-20.
- Echeopar-Sabogal J, D'Angelo-Piaggio L, Chanamé-Baca DM, Ugarte-Gil C. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS,* 2017; 5: 443–452.
- Eckhardt BJ, Gulick RM. Drugs for HIV Infection. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. *Infectious Diseases.* Elsevier; 2017;2: 1293-1308.
- Edwards A, Siedner MJ, Nash S, Neuman M, Danaviah S, Smit T, Gareta D, Kowal P, Seeley J. HIV serostatus, inflammatory biomarkers and the frailtyphenotype among older people in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Afr J AIDS Res.* 2020;3:177-185.
- El Howati A, Tappuni A. systematic review of the changing pattern of the oral manifestations of HIV. *J Investig Clin Dent.* 2018; 9:1-11.
- Elf JL, Variava E, Chon S, Lebina L, Motlhaoleng K, Gupte N, Niaura R, Abrams D, Golub JE, Martinson N. Prevalence and correlates of smoking among people living with HIV in South Africa. *Nicotine Tob Res.* 2018; 9:1124-1131.
- Erfaninejad M, Zarei Mahmoudabadi A, Maraghi E, Hashemzadeh M, Fatahinia M. Epidemiology, prevalence, and associated factors of oral candidiasis in HIV patients from southwest Iran in post-highly active antiretroviral therapy era. *Front Microbiol.* 2022;2:1-11.

- Eroles AM, Schoenenberger Arnaiz JA, Cano Marrón SM, Puig Ganau T, Morales Portillo A, Manonelles Fernández A. Relación entre niveles plasmáticos de efavirenz y alteraciones lipémicas. *OFIL-ILAPHAR* . 2021;1: 64–69.
- Fangtham M, Magder LS, Petri MA. Oral candidiasis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014; 7: 684-690.
- Fiseha T, Alemu W, Dereje H, Tamir Z, Gebreweld A. Prevalence of dyslipidaemia among HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in North Shewa, Ethiopia. *PLoS One*. 2021; 4: 1-12
- Gannepalli A, Krishna AB, Baghirath PV, Vinay BH, Khaled S, Anjum B. Oral Manifestations in HIV-TB Co- infected Patients and Their Correlation with CD4 Count in Telangana State, India. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;1:21-35.
- Ghiasvand H, Wayne KM, Noroozi M, Harouni GG, Armoon B, Bayani A. Clinical determinants associated with quality of life for people who live with HIV/AIDS: a Meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2019;1:1-11.
- Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, Rose C, Morichon R, Atlan M, Le Grand R, Desjardins D, Katlama C, Fève B, Lambotte O, Capeau J, Béréziat V, Lagathu C. The integrase inhibitors dolutegravir and raltegravir exert proadipogenic and profibrotic effects and induce insulin resistance in human/Simian adipose tissue and human adipocytes. *Clin Infect Dis*. 2020;10:549-560.
- Goulart LS, Souza WWR, Vieira CA, Lima JS, Olinda RA, Araújo C. Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;3:1-6.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: A report of the american college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;25: 1046-1081.
- Gualtero S, Valderrama S, Quiroga C, Garzon J, Lowenstein E, Tamara R, Álvarez JC, Méndez ML, Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. *Infectio* 2019; 1: 98-120.
- Gwag T, Meng Z, Sui Y, Helsley RN, Park SH, Wang S, Greenberg RN, Zhou C. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz activates PXR to induce hypercholesterolemia and hepatic steatosis. *J Hepatol*. 2019; 5: 930-940.

- Hansen M, Kuhlman ACB, Sahl RE, Kelly B, Morville T, Dohlmann TL, Chrøis KM, Larsen S, Helge JW, De la F. Inflammatory biomarkers in patients in simvastatin treatment: No effect of co-enzyme Q10 supplementation. *Cytokine*. 2019; 113: 393-399.
- Hailu W, Tesfaye T, Tadesse A. Hyperglycemia After Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:503-507.
- Harrison A, Colvin CJ, Kuo C, Swartz A, Lurie M. Sustained High HIV Incidence in Young Women in Southern Africa: Social, Behavioral, and Structural Factors and Emerging Intervention Approaches. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015; 2:207-15.
- Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;1:25-32.
- HIV and AIDS: Medicines to Help You U.S. Food and Drug Administration FDA 2022. Available in: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/hiv-and-aids-medicines-help-you>
- Ho J, Yang X, Nikou SA., Kichik N, Donkin A, Ponde NO, Richardson JP, Gratacap RL, Archambault RS, Zwirner CP, Murciano C, Smith RH, Thavaraj S, Thynan CJ, Gaffen SL, Hube B, Wheeler R, Myoes DL, Naglik JR. Candidalysin activates innate epithelial immune responses via epidermal growth factor receptor. *Nat Commun* 2019;10:1-12.
- Indrastiti RK, Wardhany II, Soegyanto AI. Oral manifestations of HIV: Can they be an indicator of disease severity? (A systematic review). *Oral Dis*. 2020; 1: 133-136.
- Jana PK, Sahu SK, Sivaranjini K, Hamide A, Roy G. Prevalence of oral lesions and its associated risk factors among PLHIV availing anti-retroviral therapy from a selected tertiary care hospital, Puducherry - A cross sectional analytical study. *Indian J Community Med*. 2022; 2: 235-239.
- Karamchand S, Leisegang R, Schomaker M, et al. Risk Factors for incident Diabetes in a cohort taking first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:1-9.

- Keten HS, Keten D, Ucer H, Yildirim F, Hakkoymaz H, Isik O. Prevalence of oral *Candida* carriage and *Candida* species among cigarette and maras powder users. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 6:9847-9854.
- Khedri S, Santos ALS, Roudbary M, Hadighi R, Falahati M, Farahyar S, Kalantari S. Iranian HIV/AIDS patients with oropharyngeal candidiasis: identification, prevalence and antifungal susceptibility of *Candida spp.* *Lett Appl Microbiol.* 2018; 4: 392-399.
- Khoury ZH, Meeks V. The influence of antiretroviral therapy on HIV-related oral manifestations. *J Natl Med Assoc.* 2021; 4: 449-456.
- Kleinpeter AB, Freed EO. HIV-1 Maturation: Lessons Learned from Inhibitors. *Viruses.* 2020;9:1-32.
- Kimberlin D, Fischer, Long S.S., Prober CG Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Management of HIV Infection, 6th ed. USA 2023.
- Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, Domingo P, Calmy A, Falutz J, Brown TT, Capeau J. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat Rev DisPrimers.* 2020;1:48-50.
- Kolakowska, A., Maresca, A.F., Collins, I.J. Update on adverse effects of HIV integrase inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2019;4: 372–387.
- Kress AC, Stadnik C, Phiri MM, Goma FM, Twentyman E. Tobacco use among HIV-positive and HIV-negative women and men in Zambia-demographic and health survey, 2018. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(7):1-16.
- Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard JP, Vigouroux C, Boccara F, Capeau J. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 9: 829-840.
- Lam-Ubol A, Rungsiyanont S, Vacharotayangul P, Sappayatosok K, Chankanka O. Oral manifestations, salivary flow rates and *Candida* species in Thai HIV-infected patients. *J Clin Exp Dent.* 2019; 2: 138-145
- Langer S, Sauter D. Unusual Fusion Proteins of HIV-1. *Front Microbiol.* 2017;7: 2152-2163.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, Blair EA, Angelis K, Wynne B, Vandermeulen K, Underwood M, Smith K, Gartland M, Aboud M. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3,

- randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018; 391: 839–849.
- Lusic, M., & Siliciano, R. F. Nuclear landscape of HIV-1 infection and integration. *Nature Reviews Microbiology*, 2017; 2, 69–82
- Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015;8; 7: 95-104.
- Ma G, Chen H, Chen J, Jiang Z, Ma T. HIV transmission between spouses living in Lu'an city, Anhui province, China: a longitudinal study. *Epidemiol Infect*. 2019; 147:2-5.
- Magis Rodríguez CL, Villafuerte-García A, Cruz-Flores RA, Uribe-Zúñiga P. Inicio tardío de terapia antirretroviral en México. *Salud pública Méx*. 2015; 57(Suppl 2):127-34.
- Marinho AT, Miranda JP, Caixas U, Charneira C, Gonçalves-Dias C, Marques MM, Monteiro EC, Antunes AMM, Pereira SA. Singularities of nevirapine metabolism: from sex-dependent differences to idiosyncratic toxicity. *Drug Metab Rev*. 2019; 1:76-90.
  - Martin H, Kavanagh K, Velasco-Torrijos T. Targeting adhesion in fungal pathogen *Candida Albicans*. *Future Med Chem*. 2021;1: 313–34.
  - Martínez Chamorro E, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Conget-Donlo I, Gatell Artigas JM. Manejo de la lipodistrofia y las alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento antirretroviral. *Med Integr*. 2001; 10: 495–501.
- Mary EO, Abiola OA, Titilola G, Mojirayo OO, Sulaimon AA. Prevalence of HIV related oral lesions in people living with HIV and on combined antiretroviral therapy: a Nigerian experience. *Pan Afr Med J*. 2018; 14: 1-10.
- Mdege ND, Shah S, Ayo-Yusuf OA, Hakim J, Siddiqi K. Tobacco use among people living with HIV: analysis of data from demographic and health surveys from 28 low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health*. 2017 ;6:578-592.
  - Miles DRB, Bilal U, Hutton HE, Lau B, Lesko CR, Fojo A, McCaul ME, Keruly J, Moore RD, Chander G. Tobacco smoking, substance use, and mental health symptoms in people with HIV in an urban HIV clinic. *J Health Care Poor Underserved*. 2019; 3:1083-1102.
  - Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016; 4:487-94.

- Mohammed L, Jha G, Malasevskaja I, Goud HK, Hassan A. The Interplay Between Sugar and Yeast Infections: Do Diabetics Have a Greater Predisposition to Develop Oral and Vulvovaginal Candidiasis?. *Cureus*. 2021; 2:1-9.
- Moreira, J., Castro, R., Lamas, C., Ribeiro, S., Grinsztejn, B., & Veloso, V. G. Hyperglycemia during tuberculosis treatment increases morbidity and mortality in a contemporary cohort of HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis*. 2018; 69, 11–19.
- Mudgal, M. M., Birudukota, N., & Doke, M. A. Applications of Click Chemistry in the Development of HIV Protease Inhibitors. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2018: 1–9.
- Muller, J. T., & Al Khalili, Y. (2021). Emtricitabine. *StatPearls* .1:1-2.
- Muya E, Kamuhabwa A. Comparative assessment of the magnitude of hyperlipidemia in HIV-Infected patients receiving lopinavir/r- and atazanavir/r-Based antiretroviral drugs. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019; 18:1-10.
- Naglik JR, König A, Hube B, Gaffen SL. Candida albicans-epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. *Curr Opin Microbiol*. 2017; 40: 104-112.
- Namasivayam V, Vanangamudi M, Kramer VG, Kurup S, Zhan P, Liu X, Kongsted J, Byraredy SN. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *J Med Chem*. 2019; 10: 4851-4883.
- Naidu S, Ponnampalvanar S, Kamaruzzaman SB, Kamarulzaman A. Prevalence of metabolic syndrome among people living with hiv in developing countries: a systematic review. *AIDS Patient Care STDS*. 2017;1:1-13.
- Nikou SA, Kichik N, Brown R, et al. *Candida Albicans* Interactions with Mucosal Surfaces during Health and Disease. *Pathogens*. 2019; 2: 53-55.
- Njuguna B, Kiplagat J, Bloomfield GS, Pastakia SD, Vedanthan R, Koethe JR. Prevalence, risk factors, and pathophysiology of dysglycemia among people living with hiv in sub-saharan africa. *J Diabetes Res*. 2018; 1: 1-5.
- Noe S, Heldwein S, Wiese C, Pascucci R, von Krosigk A, Schabaz F, Wolf E. Tenofovir disoproxil fumarate is associated with a set-point variation in the calcium-parathyroid hormone-vitamin d axis: results from a german cohort. *Adv Pharmacol Sci*, 2018, 1–6.

- Nolan NS, Adamson S, Reeds D, O'Halloran JA. Bictegravir-based antiretroviral therapy-associated accelerated hyperglycemia and diabetes mellitus. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 5: 1-3
- Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep.* 2018; 11:125-127.
- Nouraei H, Jahromi MG, Jahromi LR, Zomorodian K, Pakshir K. Potential pathogenicity of candida species isolated from oral cavity of patients with diabetes mellitus. *Biomed Res Int.* 2021: 1-9.
- O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodriguez L, Vo DT, Butler AM, Olsen MA, Powderly WG. Integrase strand transfer inhibitors are associated with incident diabetes mellitus in people with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2022; 12: 2060-2065.
- ONUSIDA. Hoja informativa sobre le epidemia mundial de VIH/SIDA; 2023. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- Orkin C, Llibre JM, Gallien S, Antinori A, Behrens G, Carr A. Nucleosidreverse transcriptase inhibitor-reducing strategies in HIV treatment: assessing the evidence. *HIV Med.* 2018; 1:18-32.
- Osman M, Papon N. Smoking-aggravated oral candidiasis: Nrf2 pathway dampens NLRP3 inflammasome. *J Cell Mol Med.* 2021; 19: 9473-9475.
- Osuji FN, Onyenekwe CC, Ahaneku JE, Ukibe NR. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J Biomed Sci.* 2018;1:88-90.
- Padder SA, Prasad R, Shah AH. Quorum sensing: A less known mode of communication among fungi. *Microbiol Res.* 2018; 210 :51-58.
- Parekh BS, Ou CY, Fonjungo PN, Kalou MB, Rottinghaus E, Puren A, Alexander H, Hurlston Cox M, Nkengasong JN. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2019: 1:1-18
- Patton LL. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease. *Dent Clin North Am,* 2013: 4, 673–98.
- Pavlova A, Sharafutdinov I. Recognition of *Candida Albicans* and role of innate type 17 immunity in oral candidiasis. *Microorganisms.* 2020; 9:1340-42.

- Pellon A, Begum N, Sadeghi Nasab SD, Harzandi A, Shoaie S, Moyes DL. Role of Cellular Metabolism during Candida-Host Interactions. *Pathogens*. 2022; 2:184-85.
- Putranti A, Asmarawati TP, Rachman BE, Hadi U, Nasronudin. Oral candidiasis as clinical manifestation of HIV/AIDS infection in airlangga university hospital patients. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*.2018; 125-128.
- Quercia R, Perno CF, Koteff J, Moore K, McCoig C, St Clair M, Kuritzkes D. Twenty-five years of lamivudine: current and future use for the treatment of hiv-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018. 1: 125-135.
- Queiroz MAF, Moura TCF, Bichara CDA, Lima LLP, Oliveira AQT, Souza RG, Gomes STM, Amoras EDSG, Vallinoto ACR. TREX1 531C/T Polymorphism and autoantibodies associated with the immune status of hiv-1-infected individuals. *Int J Mol Sci*. 2023; 2: 1-9.
- Rai, M. A., Pannek, S., & Fichtenbaum, C. J. Emerging reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23,149–157.
- Ramírez Amador V, Patton LL, Naglik JR, Nittayananta W. Innovations for prevention and care of oral candidiasis in HIV-infected individuals: Are they available?-A workshop report. *Oral Dis*. 2020; 1:91-102.
- Ramírez Amador, Anaya Saavedra G, Cabtree-Ramirez, Badial Hernández Changing trends in the clinical spectrum of hiv- related oral lesions (2000-2017) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;32:1-9.
- Rankovic S, Varadarajan J, Ramalho R, Aiken C, Rousso I. Reverse Transcription Mechanically Initiates HIV-1 Capsid Disassembly. *J Virol*. 2017; 12:1-10.
- Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2012; 9: 1-8
- Richardson JP, Ho J, Naglik JR. Candida-Epithelial Interactions. *J Fungi (Basel)*. 2018; 1:20-22.
- Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. Candida spp. infections in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2019; 1:76-79.
- Sakaguchi H. Treatment and prevention of oral candidiasis in elderly patients. *Med Mycol J*. 2017; 2: 43-49.

- Sato T, Kishi M, Suda M, Sakata K, Shimoda H, Miura H, Ogawa A, Kobayashi S. Prevalence of *Candida albicans* and non-*albicans* on the tongue dorsa of elderly people living in a post-disaster area: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2017; 1:51-59.
- Seden K, Kiiza D, Laker E, Arinaitwe WJ, Waitt C, Lamorde M, Khoo S. High prevalence and long duration of nervous system and psychiatric adverse drug reactions in Ugandan patients taking efavirenz 600 mg daily. *J Antimicrob Chemother*. 2018;11:3158-3161.
- Seyoum E, Bitew A, Mihret A. Distribution of *Candida Albicans* and non-*albicans* *Candida* species isolated in different clinical samples and their in vitro antifungal susceptibility profile in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2020; 1: 231-233.
- Shekatkar M, Kheur S, Gupta AA, Arora A, Raj AT, Patil S, Khan SS, Desai A, Carroll WB, Awan KH. Oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *Dis Mon*. 2021; 9:1-3.
- Sherman EM, Worley MV, Unger NR, Gauthier TP, Schafer JJ. Cobicistat: review of a pharmacokinetic enhancer for HIV infection. *Clin Ther*. 2015; 9:1876- 93.
- Shiao S, Arpadi SM, Yin MT. Bone Update: Is It Still an Issue Without Tenofovir Disoproxil Fumarate? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;1:1-5.
- Shiboski CH, Patton LL, Webster-Cyriaque JY, Greenspan D, Traboulsi RS, Ghannoum M, Jurevic R, Phelan JA, Reznik D, Greenspan JS; Oral HIV/AIDS Research Alliance, Subcommittee of the AIDS Clinical Trial Group. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: updated case definitions of oral disease endpoints. *J Oral Pathol Med*. 2009; 6:481-488.
- Skrzypek MS, Binkley J, Binkley G, Miyasato SR, Simison M, Sherlock G. The *Candida* genome database (cgd): incorporation of assembly 22, systematic identifiers and visualization of high throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45:592-596.
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, de Wolf F, Hallett TB; ATHENA observational cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):810-818.
- Solomon FB, Angore BN, Koyra HC, Tufa EG, Berheto TM, Admasu M. Spectrum of opportunistic infections and associated factors among people living

with HIV/AIDS in the era of highly active anti-retroviral treatment in Dawro Zone hospital: a retrospective study. *BMC Res Notes*. 2018;1:604-609.

- Stanton AM, Lee JS, Wirtz MR, Andersen LS, Joska J, Safren SA, van Zyl-Smit R, O'Cleirigh C. Tobacco use and health-related quality of life among individuals with depression who are receiving treatment for hiv in cape town, south africa. *Int J Behav Med*. 2021; 4:417-430.
  - Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*. 2020; 8:393-402.
  - Suryana K, Suharsono H, Antara IG PJ. Factors associated with oral candidiasis in people living with HIV/AIDS: A case control study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2020;12:33–39.
  - Szabó K, Miskei M, Farkas I, Dombrádi V. The phosphatome of opportunistic pathogen *Candida* species. *Fungal Biol Rev*. 2021; 35:40–51.
  - Tappuni AR. The global changing pattern of the oral manifestations of HIV. *Oral Dis*. 2020; 1:22-27.
  - Taverne-Ghadwal L, Kuhns M, Buhl T, Schulze MH, Mbaitolum WJ, Kersch L, Weig M, Bader O, Groß U. Epidemiology and prevalence of oral candidiasis in hiv patients from chad in the post-HAART era. *Front Microbiol*. 2022 17;13:844069.
  - Trentin MS, Verardi G, De C Ferreira M, de Carli JP, da Silva SO, Lima IF, Paranhos LR. Most frequent oral lesions in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Contemp Dent Pract*. 2017; 2:107-111.
  - Tsai FJ, Cheng CF, Lai CH, Wu YC, Ho MW, Wang JH, Tien N, Liu X, Tsang H, Lin TH, Liao CC, Huang SM, Li JP, Lin JC, Lin CC, Chen JH, Liang WM, Lin YJ. Effect of antiretroviral therapy use and adherence on the risk of hyperlipidemia among HIV-infected patients, in the highly active antiretroviral therapy era. *Oncotarget*. 2017; 63:1-3.
- Turriate Vivar C, Rodríguez Flores A, Castro-Rodríguez Y. Asociación entre los niveles de linfocitos T CD4 y lesiones bucales de portadores del VIH/sida. *Rev cuba estomatol*. 2021; 1-6.
- Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6(1):15.

- Waller DG, Sampson AP. Chemotherapy of infections. *Medical Pharmacology and Therapeutics*, 2018;1: 581–629.
- Wang Y, Chen X, Li X, Wang Y, Shan Q, Zhou Y, Shen Z. Cigarette smoking among chinese PLWHA: An exploration of changes in smoking after being tested HIV positive. *AIDS Care*. 2016; 3: 365-369.
- Warren JA, Clutton G, Goonetilleke N. Harnessing CD8<sup>+</sup> T Cells Under HIV Antiretroviral Therapy. *Front Immunol*. 2019;10: 291-99.
- Wueest S, Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte*. 2018;3: 226-228.
- Yang E, Choi EJ, Park HS, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Kim SH. Comparison of invasive fungal diseases between patients with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis and those not receiving prophylaxis: A single-center, observational, case-control study in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 20: 1-10
- Yang X, Su B, Zhang X, Liu Y, Wu H, Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *J Leukoc Biol*. 2020; 4:597-612.
- Zárate A, Saucedo R, Hernández M El receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ) es un factor de transcripción multigénico de versatilidad metabólica. *Rev Acta Med Grupo Ángeles*. 2005;1:53-55.
- Zerihun KW, Bikis GA, Muhammad EA. Prevalence and associated factors of anemia among adult human immune deficiency virus positive patients on anti-retroviral therapy at Debre tabor Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2019; 1:168-69.
- Zhabokritsky A, Clarke R, Rosenes R, Smith G, Loutfy M, Andany N, Falutz J, Klein M, Harris M, Guillemi S, Tan DHS, Arbess G, Walmsley S. Correlates of Healthy Aging in Geriatric HIV (CHANGE HIV)-CTN 314. *Viruses*. 2023; 2: 517-19.
- Zhang Y, Jiang T, Li A, Li Z, Hou J, Gao M, Huang X, Su B, Wu H, Zhang T, Jiang W. Adjunct therapy for cd4<sup>+</sup> t-cell recovery, inflammation and immune activation in people living with hiv: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2021; 17; 1-10.
- Zhu M, Dong B, Zhang GN, Wang JX, Cen S, Wang -C. Synthesis and biological evaluation of new HIV-1 protease inhibitors with purine bases as P2-ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019;1:1541-45

- Zomorodian K, Kavooosi F, Pishdad GR, Mehriar P, Ebrahimi H, Bandegani A, Pakshir K. Prevalence of oral *Candida* colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med.* 2016; 2: 103-110.

## 10. ANEXOS

---

### *Anexo 1.* Tipos de antirretrovirales para PVV de acuerdo con la FDA, 2022

---

Mecanismo de acción	Fármacos
1. Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)	Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), emtricitabina, tenofovir alafenamida.
2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)	Efavirenz, nevirapina, rilpivirina y etravirina
3. Inhibidores de integrasa (ICI)	Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir y cabotegravir
4. Inhibidores de proteasa (IP)	Saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir y darunavir
5. Inhibidores de fusión	Enfuvritida
6. Antagonistas CCR5	Maraviroc
7. Inhibidor posterior al apego dirigido a CD4+	Ibalizumab
8. Inhibidor de CYP3A	Cobicistat

---

**Anexo 2.** Efectos adversos de antirretrovirales en PVV.

<b><i>Antirretroviral</i></b>	<b><i>Efectos adversos</i></b>
TDF tenofovir alafenamida	Daño renal, disminución de la densidad mineral ósea Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
lamivudina emtricitabina abacavir zidovudina didanosina y estavudina	Sintomas gastrointestinales, lipoatrofia y lipohipertrofia Cefalea, astenia, síntomas gastrointestinales e hiperpigmentación Síntomas gastrointestinales y erupción cutánea Anemia y granulocitopenia Neuropatía periférica y lipodistrofia
elvitegravir nevirapina rilpivirina y elvitegravir	Neuropatía periférica, erupción maculopapular Erupción cutánea, náuseas, cefalea y hepatotoxicidad Efectos neuropsiquiátricos
raltegravir dolutegravir	Efectos neuropsiquiátricos, miopatía proximal, síntomas gastrointestinales Efectos neuropsiquiátricos, síntomas gastrointestinales, aumento de IMC, aumento de fosfatasa alcalina y aumento de creatinina
bictegravir ritonavir y lopinavir	Hipercolesterolemia y aumento de lipoproteínas de baja densidad Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad e hiperglicemia
darunavir	Síntomas gastrointestinales, erupción cutánea y nasofaringitis e hiperglicemia
maraviroc	Hepatotoxicidad e hipotensión postural

TDF: tenofovir disoproxil fumarato

---

**Anexo 3.** Lesiones bucales asociadas al VIH/SIDA

---

1. Infecciones fúngicas	Candidosis pseudomembranosa, candidosis eritematosa, queilitis angular
2. Infecciones virales	Leucoplasia vellosa, lesiones bucales asociadas al VPH <sup>1</sup> , herpes labial y herpes intraoral.
3. Infecciones bacterianas	Enfermedad periodontal
4. Condiciones idiopáticas	Estomatitis aftosa recurrente, úlceras inespecíficas
5. Enfermedades de las glándulas salivales	Hipofunción salival y agrandamiento de la glándula parótida
6. Neoplasias	Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma escamocelular.

---

<sup>1</sup> virus del papiloma humano