

Manifestaciones otorrinolaringológicas asociadas al virus de inmunodeficiencia humana

Otorhinolaryngological manifestations associated with human immunodeficiency virus

Eliud Grajeda-Esquivel^{1*}, Daniela Peralta-Charpenel¹, Elizabeth Parra-Pérez¹ y Brenda Gómez-Gómez²

¹Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello; ²Medicina Interna e Infectología. Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Resumen

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa de una pandemia actual que afecta principalmente países de África y Latinoamérica y se considera un problema de salud pública; su prevalencia ha aumentado un 27% en la última década. El VIH compromete el sistema inmunitario, haciendo al individuo susceptible a enfermedades oportunistas. Se ha reportado que hasta el 80% de los pacientes presentan manifestaciones en oído, nariz o garganta, siendo las manifestaciones orales las más comunes. Es de suma importancia estudiar los hallazgos otorrinolaringológicos, ya que muchos de ellos pueden ser altamente sugestivos de la infección, así como indicar enfermedad avanzada, falla al tratamiento anti-retroviral o inmunosupresión severa. Por lo tanto, nuestro objetivo es hacer una revisión de la literatura de las manifestaciones más frecuentemente asociadas al VIH mediante recolección de ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana. Manifestaciones otorrinolaringológicas. Kaposi. Sífilis.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a current pandemic that mainly affects African and Latin American countries and is considered a public health problem; its prevalence has increased a 27% in the last decade. HIV compromises the immune system, making the individual susceptible to opportunistic diseases. It has been reported that up to 80% of patients have ear, nose, or throat manifestations, with oral manifestations being the most common. It's extremely important to study otorhinolaryngological findings, since many of them can be highly suggestive of HIV infection, as well as represent advanced disease, failure of anti-retroviral treatment or severe immunosuppression. Therefore, our objective is to review the literature on the most frequently manifestations associated with HIV by collecting clinical trials, meta-analyses and systematic reviews.

Keywords: Human immunodeficiency virus. Otorhinolaryngological manifestations. Kaposi. Syphilis.

*Correspondencia:

Eliud Grajeda-Esquivel
E-mail: dr.eliudgrajeda@gmail.com

Fecha de recepción: 02-01-2023

Fecha de aceptación: 06-03-2023

DOI: 10.24875/AMH.M23000019

Disponible en internet: 30-08-2023

An Med ABC 2023;68(3):197-203

www.analesmedicosabc.com

0185-3252 / © 2023 Asociación Médica del Centro Médico ABC. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa de una pandemia global que afecta principalmente países de África y Latinoamérica^{1,2}. La infección por este virus ha aumentado un 27% respecto a la década anterior y en México actualmente se cuenta con una prevalencia acumulada de 331,500 casos³. Está descrito que $\approx 80\%$ de los pacientes con VIH tienen manifestaciones de oído, nariz o garganta (ONG), de las cuales las manifestaciones orales son las más comunes, presentándose en el 40-50% de los pacientes^{4,5}. Y, aunque las manifestaciones en ONG en pacientes con infección por VIH pueden no ser diagnósticas, sí pueden ser altamente sugestivas de la infección⁶. Además, la presencia de algunas manifestaciones orales en pacientes con VIH diagnosticado y que no están recibiendo tratamiento pueden estar relacionadas con la progresión de la enfermedad e igualmente, las manifestaciones en ONG en pacientes con antirretrovirales pueden ser un indicador de replicación viral o falla del tratamiento^{7,8}. El objetivo del presente artículo es hacer una revisión de las manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con infección por VIH.

Manifestaciones orofaríngeas

Candidiasis oral

Es la infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH/SIDA y es la manifestación oral más común. Su prevalencia varía del 30 al 90% y se ha visto que casi todos los pacientes con VIH están colonizados con *Candida* y que el 90-95% de ellos desarrollan lesiones conforme la enfermedad viral progresa^{9,10}. La candidiasis oral (CO) se considera uno de los signos tempranos de inmunodeficiencia por VIH, predice la progresión de la enfermedad y se usa como un marcador clínico de severidad¹¹. Los factores asociados a CO son la edad, principalmente tercera y cuarta década de la vida, sexo masculino, xerostomía, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de antibióticos, conteo de CD4+ < 200/mm y SIDA¹².

La infección por *Candida* puede ocurrir en la orofaringe, hipofaringe y laringe, produciendo odinofagia severa. Esta infección se presenta en tres formas: candidiasis pseudomembranosa (tipo más común), candidiasis eritematosa y queilitis angular¹³. El tratamiento de la candidiasis pseudomembranosa y eritematosa leve-moderada incluye clotrimazol y nistatina, mientras que los azoles sistémicos (fluconazol, itraconazol y voriconazol) se utilizan solo en casos de infección severa. Para la queilitis angular, el tratamiento es con

antifúngicos tópicos. La terapia antifúngica debe ser como mínimo durante dos semanas, para disminuir las unidades formadoras de colonias al mínimo posible y prevenir recurrencia (Fig. 1)^{14,15}.

Enfermedad periodontal y gingival

La prevalencia de enfermedad periodontal y gingival en pacientes adultos con VIH es de hasta un 47%. El eritema gingival lineal (EGL), antes conocido como gingivitis asociada a VIH, es la manifestación periodontal más común en estos pacientes. El EGL se caracteriza por la presencia de una banda eritematosa en el margen gingival. Ocurre con más frecuencia en los dientes anteriores y en ocasiones puede cursar con dolor. Mediante inmunohistoquímica se ha demostrado un alto porcentaje de neutrófilos e inmunoglobulina (Ig) G en el epitelio oral, lo cual es sugestivo de inflamación crónica de tejido¹⁶. La etiología es fúngica y *Candida albicans* se identifica en el 50% de los casos^{17,18}. El tratamiento incluye desbridación y enjuagues bucales con clorhexidina al 0.12% por dos semanas. Es imperativo brindar tratamiento oportuno por el alto riesgo de progresión a gingivitis y periodontitis necrotizante (Fig. 2)¹⁹.

La periodontitis necrotizante es una manifestación patognomónica de inmunosupresión severa y se caracteriza por una pérdida rápida de tejido blando debido a necrosis, destrucción del hueso interproximal y formación de cráteres, lo que da como resultado la movilidad de las piezas dentarias^{20,21}. Se asocia a dolor severo, sangrado y olor fétido²². Las bacterias que se han aislado más comúnmente son: *Bulleidia extructa*, *Dialister* y *Fusobacterium*²³. El tratamiento consiste en curetaje y desbridación del tejido con uso de antisépticos orales; en casos severos se emplea metronidazol, clindamicina o amoxicilina²⁴.

Infecciones virales

La infección por el virus del herpes simple ocurre en el 9% de los pacientes²⁵. Las lesiones son similares a las de pacientes sin VIH, sin embargo estas tienden a ser más dolorosas, recurrentes y persistentes. Las lesiones aparecen con más frecuencia en los labios, boca, paladar duro y encías²⁶.

La leucoplasia vellosa oral es una lesión que se considera clásicamente patognomónica del VIH provocada por el virus de Epstein-Barr con una prevalencia del 1-38%. Es la segunda manifestación oral más común después de la candidiasis oral y su presencia indica inmunosupresión severa (CD4 + < 200/mm³)²⁷. Esta

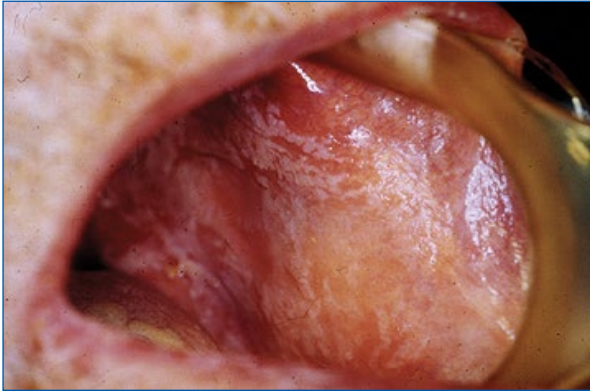


Figura 1. Oropharyngeal candidiasis. Reproduced with permission from: Kauffman CA. Oropharyngeal candidiasis in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on [Date].) Copyright © 2023 UpToDate, Inc. and its affiliates and/or licensors. All rights reserved.

lesión también se puede presentar en pacientes con inmunodeficiencia por otras causas, como receptores de trasplantes, uso de medicamentos inmunosupresores y malignidades hematológicas^{28,29}. Alramadhan publicó en enero de 2021 una serie de 11 casos de leucoplasia vellosa oral en pacientes inmunocompetentes y menciona que no debería de considerarse una lesión patognomónica por VIH³⁰. No es necesario dar tratamiento para la leucoplasia vellosa oral, más que por razones estéticas.

La infección por virus de papiloma humano (VPH) ha aumentado en la era de la terapia antirretroviral (TAR), sugiriendo que los antirretrovirales podrían ser un factor de riesgo. Los subtipos 16 y 18 son los que se encuentran con mayor frecuencia. Las lesiones tienden a ser recurrentes y el tratamiento suele ser quirúrgico (láser o crioterapia) en conjunto con algún antiviral como cidofovir³¹.

Sarcoma de Kaposi

Es una enfermedad multifocal, sistémica y angioproliferativa provocada por el herpes virus 8 asociada a un conteo de CD4+ < 200/mm³, la presentación clínica son parches, placas o nódulos violáceos en zonas mucocutáneas y su prevalencia varía del 0 al 38%³². La cavidad oral es el primer sitio de afección del sarcoma de Kaposi en el 20% de los casos³³. Aunque se considera una neoplasia oportunista, el sarcoma de Kaposi puede ser la primera manifestación clínica del VIH³⁴. El tratamiento inicial es con TAR, lo cual se asocia a regresión en la mayoría de los casos³⁵. En estadios avanzados, el tratamiento involucra inyecciones de vinblastina, radioterapia o extirpación quirúrgica³⁶.



Figura 2. Necrotizing periodontal disease. Reproduced with permission from: Wilder RS, Moretti AJ. Overview of gingivitis and periodontitis in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on [Date].) Copyright © 2023 UpToDate, Inc. and its affiliates and/or licensors. All rights reserved.

Linfoma no Hodgkin

Es la segunda manifestación maligna más común después del sarcoma de Kaposi; se asocia a VIH y la mayoría de los pacientes tienen conteo relativamente bajo de CD4+ (100-200/mm³). Este se presenta como una lesión ulcerada en tejido blando, paladar o encías. Las lesiones suelen ser dolorosas y de rápida progresión. El manejo es con quimioterapia sistémica con el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)³⁷.

Manifestaciones en cuello

La linfadenopatía cervical es la manifestación más común en el cuello. En los pacientes con VIH se refiere a la presencia de linfadenopatías difusas en dos o más sitios del cuello por más de tres meses. Esta se presenta hasta en el 70% de ellos en los primeros meses después de la seroconversión (generalmente durante la segunda semana de la enfermedad) y se encuentra

más comúnmente en el triángulo posterior. El tamaño de los ganglios disminuye después de la presentación aguda, pero tienden a persistir. La histología es sugestiva de hiperplasia folicular reactiva³⁸.

La linfadenitis por micobacterias es otra de las manifestaciones más comunes en estos pacientes y hasta el 50% de ellos pueden padecerla sin tener compromiso pulmonar³⁹. Este tipo de linfadenopatías suelen ser bilaterales o multifocales acompañadas de síntomas sistémicos y ocasionalmente hallazgos radiográficos en tórax dependiendo del estado inmunitario. Los tipos de micobacterias más frecuentes son *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC). Los pacientes con inmunosupresión severa llegan a tener hasta un 80% más riesgo de padecer enfermedad diseminada y linfadenitis por MAC asociado a conteo bajo de CD4+ ($< 50/\text{mm}^3$)⁴⁰.

Manifestaciones en glándulas salivales

La hiperplasia de las glándulas salivales se presenta en el 3-30% de los adultos con VIH. Generalmente involucra las parótidas, suele ser bilateral y acompañarse de linfadenopatía generalizada; la presentación más común es el quiste linfoepitelial benigno y puede ser la primera manifestación clínica en algunos de ellos. El tratamiento no está del todo establecido e incluye parotidectomía y radiación⁴¹.

Manifestaciones otológicas

Las manifestaciones otológicas en la infección por VIH involucran el oído externo, medio e interno y tienen una prevalencia del 20-80% en población adulta. De hecho, se ha reportado que hasta el 83% de los pacientes presentan dermatitis seborreica en el área periauricular, aunque es más común que se presente en la cara, piel cabelluda y en la zona malar⁴².

También los pacientes presentan *otitis externa* generalmente secundaria a *Pseudomona aeruginosa*, pero existe el riesgo de padecer otitis externa maligna en casos de inmunosupresión severa. En cuanto al oído medio, la otitis media serosa suele ser secundaria a hiperplasia linfoide nasofaríngea; y la otitis media aguda ocurre con una mayor frecuencia en estos pacientes en comparación con la población general, y en dichos casos el tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro⁴³.

En el 21-49% de los pacientes con VIH ocurre hipocusia neurosensorial. La mayoría de los pacientes reportan pérdida auditiva de altas frecuencias, sin

afectarse el lenguaje. La etiología no está del todo definida y se han reportado cambios quísticos en el ligamento espiral⁴⁴.

La parálisis facial periférica, ya sea unilateral o bilateral, suele ocurrir con mayor frecuencia en portadores de VIH, la presentación es hasta 100 veces mayor que en la población general (4.1 vs. 0.04%)⁴⁵. Esta puede ocurrir en cualquier estadio de la infección y el tratamiento incluye aciclovir 800 mg cinco veces al día por siete días y prednisona en un esquema corto o de reducción de la dosis⁴⁶.

Manifestaciones nasales

También son comunes en pacientes con VIH. La rinosinusitis tiene una prevalencia del 11-70% en ellos y se cree que es alérgica, ya que estudios han demostrado producción excesiva de IgE incluso apoyando el diagnóstico de una sinusitis micótica alérgica⁴⁷.

La disfunción olfatoria es una manifestación extensamente reportada en pacientes con VIH; y puede tener varios mecanismos fisiopatológicos tanto de conducción central como periférica^{48,49}.

Estos pacientes tienen un umbral olfatorio menor que la población general; igualmente la identificación y discriminación olfatoria está afectada. Estos hallazgos son mayores en pacientes con estadios avanzados y la presentación clínica suelen ser hiposmia o anosmia, a diferencia de la cacosmia o fantosmia^{50,51}.

Estudios han demostrado que las alteraciones del olfato pueden preceder a una enfermedad neurológica degenerativa; sabemos que los pacientes adultos mayores con VIH tienen más alteraciones en el olfato^{52,53}. En un estudio transversal que incluyó a 51 afroamericanos y personas caucásicas mayores de 40 años infectadas por VIH, se demostró que existe una asociación fuerte entre funciones cognitivas verbales de aprendizaje y de memoria, apoyando otros estudios que han demostrado una conexión entre VIH y cognición⁵⁴. Una hipótesis interesante es asociar la mucosa nasal con el sistema nervioso central (SNC), de tal forma que la presencia de VIH en las células de mucosa nasal podrían empezar una respuesta inmunitaria que puede llegar al SNC y producir las alteraciones cognitivas que se asocian a las infecciones crónicas por VIH⁵⁵.

VIH y sífilis

Se ha reportado que hasta el 42% de los con sífilis primaria y secundaria se encuentran coinfectados con

VIH. Y hasta el 4.8% de los pacientes con diagnóstico reciente de VIH también tienen evidencia serológica para sífilis⁵⁶. Existe una sinergia entre la infección por VIH y la sífilis: investigaciones han encontrado que la sífilis facilita la transmisión y contagio por VIH, y este a su vez acelera la historia natural de la sífilis. También se ha demostrado que *Treponema pallidum* disminuye el conteo de CD4+ e incrementa la carga viral⁵⁷.

El aumento del uso de profilaxis preexposición y la accesibilidad al TAR en la actualidad ha llevado a un nuevo pico en la incidencia de nuevos casos de infecciones treponémicas y por VPH, esto secundario al mal uso y desuso de métodos de barrera. En tan solo la última década en EE.UU. y Europa los casos de sífilis han aumentado hasta un 50% en la población de HSH⁵⁸.

La sífilis progresa por las etapas clínicas primaria, secundaria, latente (etapa asintomática) y terciaria; las etapas primaria, secundaria y terciaria llegan a tener manifestaciones a nivel de cabeza y cuello. Algunos pacientes con sífilis no diagnosticada pueden cursar con lesiones en cavidad oral, por lo cual es importante identificarlas y proponer una biopsia para el adecuado diagnóstico⁵⁹.

Las lesiones por sífilis en la etapa primaria aparecen primordialmente en el área genital donde hubo el contacto directo con una lesión, dicha lesión aparece entre 3-90 días, comúnmente entre la segunda y tercera semana. Mas del 70% de los chancros extragenitales aparecen en cavidad oral. Dichas lesiones suelen estar presentes en la región de labios, lengua, paladar y encías, acompañadas de linfadenopatías dolorosas⁵⁹.

La sífilis secundaria suele aparecer entre 2-12 semanas con un eritema maculopapular no pruriginoso localizado en cualquier zona de cuerpo (que no respeta las palmas de las manos y plantas de los pies) o en mucosas acompañada de síntomas como fiebre, fatiga, faringodinia y cefalea. Los parches mucosos aparecen en un 30% de los pacientes y son de características rosadas con un patrón de «pista de caracol». Otro pequeño porcentaje de los pacientes pueden presentar lesiones llamadas *condilomas lata* en región de ingles, axilas y cavidad oral⁶⁰.

La sífilis terciaria puede manifestarse hasta 30 años después de la etapa primaria y ocurre hasta en un tercio de los pacientes teniendo complicaciones a nivel ocular, cardiovascular, osteoarticular y neurológico. Los pacientes pueden tener lesiones granulomatosas a nivel de piel y mucosas llamadas *gumma* o goma; dichas lesiones son nódulos ulcerados y firmes que provocan una destrucción significativa de los tejidos. Cuando se encuentran en boca, dichas lesiones se encuentran con más frecuencia

en paladar y lengua. La *goma* que afecta la lengua puede causar zonas de atrofia (glositis luética) o patrones lobulares (glositis intersticial)⁶¹.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

La TAR permite la reducción de la replicación viral y con esto la recuperación de los conteos de CD4+ por parte del sistema inmunitario, mejorando así la barrera de lucha contra las enfermedades oportunistas; a esto se le llama reconstitución inmunitaria. Con la introducción de esta terapia se observó que un grupo de individuos presentaban un deterioro clínico posterior al inicio del tratamiento, algo conocido como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)⁶².

El SIRI es un cuadro de empeoramiento clínico que se presenta posterior (días o semanas) al inicio de TAR y es el resultado de una respuesta inmunitaria mejorada a los antígenos foráneos encontrados en el enfermo⁶³. Este padecimiento se sospecha en los pacientes que reciben la terapia farmacológica y que presentan mejoría en marcadores de evolución del VIH, pero un deterioro clínico⁶⁴.

Los términos «desenmascarado» o «paradójico» son comúnmente usados para describir el estado hiperinflamatorio dentro de SIRI. La definición de los dos conceptos puede ser más clara de la siguiente manera: el SIRI paradójico se refiere a empeoramiento o recaída de una infección oportunista tratada o bajo tratamiento, y el SIRI desenmascarado si hay presentación acelerada de una infección oportunista que se encontraba latente o subclínica cuando comenzó el TAR⁶⁵.

Dentro de los factores de riesgo para esta respuesta inmunitaria está la infección diseminada por tuberculosis (TB) o criptococo y conteo bajo de CD4+ (< 50 /mm³). Una teoría propuesta es que los pacientes con un conteo bajo de CD4+ tienen una mayor carga de antígenos patógenos y mayor predisposición a desregulación del sistema inmunitario durante su reconstitución^{66,67}.

El mecanismo fisiopatológico del SIRI es complejo y se debe a un desequilibrio entre las citocinas antiinflamatorias y las citocinas proinflamatorias que se producen rápidamente después de la recuperación de la función inmunitaria en los pacientes que iniciaron TAR⁶⁸.

La presentación clínica depende de cada patógeno, el sistema u órgano afectado, así como la severidad de la respuesta inflamatoria; en la infección por *Mycobacterium tuberculosis* podemos encontrar manifestaciones pulmonares (tos, disnea, esfuerzo respiratorio) y extrapulmonares (linfadenopatías dolorosas,

lesiones cutáneas); por MAC las linfadenopatías dolorosas; por criptococo, manifestaciones del SNC (confusión, convulsiones, aumento de la presión intracraneal), manifestaciones pulmonares (tos, disnea); en el sarcoma de Kaposi, empeoramiento de las lesiones mucosas con aumento de dolor e inflamación con edema periférico; en herpes zóster, aumento de las lesiones cutáneas y oculares como iritis o queratitis, por mencionar manifestaciones a nivel de cabeza y cuello^{68,69}.

El tratamiento de este síndrome va enfocado en los síntomas, así como la terapia dirigida contra el patógeno subyacente, medidas de hidratación, soporte nutricional, antiinflamatorios no esteroideos y antipiréticos, esteroides y en algunos casos biológicos antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa^{70,71}.

Conclusión

El pandemia causada por el VIH afecta a niños y adultos en muchas regiones. La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones en oído, nariz y garganta en cualquier momento de la enfermedad. Es importante identificar las manifestaciones en oído, nariz y garganta en pacientes con VIH ya que, aunque no son diagnósticas, pueden ser altamente sugestivas de la infección o estar relacionadas con la progresión de la enfermedad, falla o falta de apego a tratamiento. Por esto es importante que los otorrinolaringólogos sean conscientes de las manifestaciones asociadas a VIH, para su diagnóstico y tratamiento, así como de las lesiones por sífilis para que sean diagnosticadas y tratadas, ya que es una enfermedad curable con antibióticos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, Williams B, et al. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990-2015: a systematic review and global survey *Lancet HIV*. 2020;7(11):e772–e781.
2. Granich R, Gupta S, Hersh B, Williams B, Montaner J, Young B, et al. Trends in AIDS Deaths, New Infections and ART Coverage in the Top 30 Countries with the Highest AIDS Mortality Burden; 1990-2013. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131353.
3. Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el sida Informe histórico de VIH 4to trimestre 2021 [Internet]. México: Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el sida [consultado: 25 marzo 2022] Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/710892/VIH-SIDA_4totrim_2021.pdf
4. Baccaglini L, Atkinson JC, Patton LL, Glick M, Ficarra G, Peterson DE. Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(Suppl):S50.e1–23.
5. Prasad HK, Bhojwani KM, Shenoy V, Prasad SC. HIV manifestations in otolaryngology. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(3):179–85.
6. Reznik DA. Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med*. 2005 Dec;2006;13(5):143–8.
7. Miziara ID, Weber R. Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. *Oral Dis*. 2006;12(4):402–7.
8. Ramírez-Amador V, Ponce-de-León S, Anaya-Saavedra G, Crabtree Ramírez B, Sierra-Madero J. Oral lesions as clinical markers of highly active antiretroviral therapy failure: a nested case-control study in Mexico City. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):925–32.
9. Silverman S Jr, Migliorati CA, Lozada-Nur F, Greenspan D, Conant MA. Oral findings in people with or at high risk for AIDS: a study of 375 homosexual males. *J Am Dent Assoc*. 1986;112(2):187–92.
10. Coogan MM, Greenspan J, Challacombe SJ. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ*. 2005;83(9):700–6.
11. Ranganathan K, Hemalatha R. Oral lesions in HIV infection in developing countries: an overview. *Adv Dent Res*. 2006;19(1):63–8.
12. Suryana K, Suharsono H, Antara IGPJ. Factors associated with oral candidiasis in people living with HIV/AIDS: A case control study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2020;12:33–9.
13. Cherry-Peppers G, Daniels CO, Meeks V, Sanders CF, Reznik D. Oral manifestations in the era of HAART. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(2 Suppl 2):21S-32S.
14. Fang J, Huang B, Ding Z. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis. *J Prosthet Dent*. 2021;125(2):257–65.
15. Shekatkar M, Kheur S, Gupta AA, Arora A, Raj AT, Patil S, et al. Oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients under highly active antiretroviral therapy *Dis Mon*. 2021;67(9):101169.
16. Shah SM, Shetty D, Shetty A, Dharmadhikari S. HIV and it's periodontal sequelae: Review. *Int J Appl Dent Sci*. 2021;7(1):203–8.
17. Murray PA, Winkler JR, Peros WJ, French CK, Lippke JA. DNA probe detection of periodontal pathogens in HIV-associated periodontal lesions. *Oral Microbiol Immunol*. 1991;6(1):34–40.
18. Gonçalves LS, Gonçalves BM, Fontes TV. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1385–96.
19. Patton LL. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90(2):182–8.
20. Malek R, Gharibi A, Khilil N, Kissa J. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(3):496–500.
21. Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis*. 2002;8(Suppl 2):98–109.
22. Glick M, Muzyka BC, Salkin LM, Lurie D. Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *J Periodontol*. 1994;65(5):393–7.
23. Paster BJ, Russell MK, Alpagot T, Lee AM, Boches SK, Galvin JL, et al. Bacterial diversity in necrotizing ulcerative periodontitis in HIV-positive subjects *Ann Periodontol*. 2002;7(1):8–16.

24. Ryder MI, Shiboski C, Yao TJ, Moscicki AB. Current trends and new developments in HIV research and periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2020;82(1):65–77.
25. Desai DV, Kulkarni SS. Herpes simplex virus: The interplay between HSV, host, and HIV-1. *Viral Immunol*. 2015;28(10):546–55.
26. Assauri S. Autologous manifestations of HIV/AIDS patients. *KESANS: International Journal of Health and Science*. 2022; 1(5), 567–571.
27. Khammissa RA, Fourie J, Chandran R, Lemmer J, Feller L. Epstein-Barr virus and its association with oral hairy leukoplakia: A short review. *Int J Dent*. 2016;2016:4941783.
28. Greenspan JS, Greenspan D, Webster-Cyriaque J. Hairy leukoplakia; lessons learned: 30-plus years. *Oral Dis*. 2016;22(Suppl)1:120–7.
29. Aškinytė D, Matulionytė R, Rimkevičius A. Oral manifestations of HIV disease: A review. *Stomatologija*. 2015;17(1):21–8.
30. Almadhan SA, Bhattacharya I, Cohen DM, Islam MN. Oral hairy leukoplakia in immunocompetent patients revisited with literature review. *Head Neck Pathol*. 2021;15(3):989–93.
31. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci*. 2018;126(Suppl 1):49–66.
32. Htet KZ, Waul M, Edelstein H, Mui S, Cherny S, Leslie K. Primary nasal Kaposi Sarcoma in well-controlled HIV-positive patient with normal CD4 count associated with long-term nasal steroid use. *Int J STD AIDS*. 2021;32(6):582–4.
33. Gonçalves PH, Uldrick TS, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. *AIDS*. 2017;31(14):1903–16.
34. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(2):289–94.
35. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):9.
36. Etamad SA, Dewan AK. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):505–17.
37. Gopal S, Fedoriv Y, Kaimila B, Montgomery ND, Kasonkanji E, Moses A, et al. CHOP Chemotherapy for aggressive non-Hodgkin lymphoma with and without HIV in the antiretroviral therapy era in Malawi *PLoS One*. 2016;11(3):e0150445.
38. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15035.
39. Chiesa Estomba CM, Betances Reinosa FA, Rivera Schmitz T, Ossa Echeverri CC, González Cortés MJ, Santidrian Hidalgo C. Head and neck Acta Otorrinolaringol Esptuberculosis: 6-year retrospective study. 2016;67(1):9–14.
40. Perlman DC, D'Amico R, Salomon N. Mycobacterial Infections of the Head and Neck *Curr Infect Dis Rep*. 2001;3(3):233–41.
41. Meer S. Human immunodeficiency virus and salivary gland pathology: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(1):52–9.
42. Forrestel AK, Kovarik CL, Mosam A, Gupta D, Maurer TA, Micheletti RG. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis - a case series. *Int J STD AIDS*. 2016;27(14):1342–5.
43. Iacovou E, Vlastarakos PV, Papacharalampous G, Kampessis G, Nikolopoulos TP. Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology. *Infect Dis Rep*. 2012;4(1):e9.
44. Ensink RJH, Kuper H. Is hearing impairment associated with HIV? A systematic review of data from low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health*. 2017;22(12):1493–504.
45. Sathirapanya P. Isolated and bilateral simultaneous facial palsy disclosing early human immunodeficiency virus infection. *Singapore Med J*. 2015;56(6):e105–6.
46. Sathirapanya P, Fujitnirun C, Setthawatcharawanich S, Phabphal K, Limapichat K, Chayakul P, et al. Peripheral facial paralysis associated with HIV infection: A case series and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;172:124–9.
47. Sanjar FA, Queiroz BE, Miziara ID. Otolaryngologic manifestations in HIV disease-clinical aspects and treatment. 2011;77(3):391–400.
48. Graham CS, Graham BG, Bartlett JA, Heald AE, Schiffman SS. Taste and smell losses in HIV infected patients. *Physiol Behav*. 1995;58(2):287–93.
49. Westervelt HJ, McCaffrey RJ, Cousins JP, Wagley WA, Haase RF. Longitudinal analysis of olfactory deficits in HIV infection. *Arch Clin Neuropsychol*. 1997;12(6):557–65.
50. Fasunla AJ, Nwankwo U, Adebayo AM, Nwaorgu OG. Association between sex, CD4 cell counts, antiretroviral medications, and olfactory and gustatory functions of HIV-infected adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(1):90–9.
51. Braimah O E, Onyeagwara N C. Olfactory identification in HIV positive adults living in Benin city, Nigeria. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019;5(3):537.
52. Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011;22(1):17–25.
53. Vance DE. Olfactory and psychomotor symptoms in HIV and aging: potential precursors to cognitive loss. *Med Sci Monit*. 2007;13(10):SC1–3.
54. Vance DE, Cody SL, Nicholson WC, Cheatwood J, Morrison S, Fazeli PL. The Association Between Olfactory Function and Cognition in Aging African American and Caucasian Men With HIV: A Pilot Study. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2019(5):e144–e155.
55. Bertero L, Joseph SB, Trunfio M, Alice T, Catera S, Imperiale D, et al. HIV-1 detection in the olfactory mucosa of HIV-1-infected participants *AIDS*. 2019;33(4):665–74.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2018 [Internet]. United States Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [consultado: 16 noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/stats18/STDSSurveillance2018-full-report.pdf>
57. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections *AIDS*. 2004;18(15):2075–9.
58. Abara WE, Hess KL, Neblett Fanfair R, Bernstein KT, Paz-Bailey G. Syphilis trends among men who have sex with men in the United States and Western Europe: A systematic review of trend studies published between 2004 and 2015. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159309.
59. Smith MH, Vargo RJ, Bilodeau EA, Anderson KM, Trzcinska A, Canterbury CR, et al. Oral manifestations of syphilis: a review of the clinical and histopathologic characteristics of a reemerging entity with report of 19 new cases *Head Neck Pathol*. 2021;15(3):787–95.
60. Eyer-Silva WA, Freire MAL, Horta-Araujo CA, Almeida Rosa da Silva G, Franciscoda Cunha Pinto J, Raphaelde Almeida Ferry F. Secondary syphilis presenting as glossodynia, *plaques en prairie fauchée*, and a split papule at the oral commissure: Case report and review. *Case Rep Med*. 2017;2017:1980798.
61. Carbone PN, Capra GG, Nelson BL. Oral secondary syphilis. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):206–8.
62. Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221–4.
63. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(12):1615–27.
64. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs*. 2008;68(2):191–208.
65. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y SIDA. Estado del arte. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010;28(2):110–21.
66. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection: *Thorax*. 2004;59(8):704–7.
67. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France *AIDS*. 2005;19(10):1043–9.
68. Thapa S., Shrestha U., Immune reconstitution inflammatory syndrome [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 10 mayo 2022 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620872/>
69. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. 2015;7:49–64.
70. Shahani L, Hamill RJ. Therapeutics targeting inflammation in the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Transl Res*. 2016;167(1):88–103.
71. Sitapati AM, Kao CL, Cachay ER, Masoumi H, Wallis RS, Mathews WC. Treatment of HIV-related inflammatory cerebral cryptococcoma with adalimumab. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):e7–e10.