

DETERMINACIÓN DEL DOSAJE DE TROMBOSPONDINA (TSP) EN PLASMA Y SALIVA EN PACIENTES CON HIV/SIDA CON ALTERACIONES ENDOBUCALES

Manuel Taboada Vega¹, José Olivera García², Marcos Navinconpa Flores³, Oscar Valderra Herrera⁴

RESUMEN

La presente investigación comprendió 65 muestras desdobladas en 15 alumnos la Facultad de Odontología, aparentemente sanos de 20 a 26 años de edad, 50 pacientes infectados con HIV/SIDA; de ellos: 10 de A₁ a A₃ y 17 de B₁ a B₃ y 23 de C₁ a C₃ (sistema clasificación CDC 1993).

El dosaje trombospodina (TSP1) en plasma que 0.25 a 4 ug/ml. y en saliva 4 a 5ug/ml del grupo control.- trombospodina (TSP1) y en saliva de pacientes con HIV/SIDA, 10 A 35 ug/ml. El pH de la saliva 6.50 A 6.70 en el grupo control en la muestra de pacientes con HIV/SIDA 6.8 A 7.0.

La candidiasis evoluciona progresivamente predominando la pseudo membranosa, cambios en el flujo salival y presencia de proceso periodontal (gingivitis). Como constante la emigración del proceso carioso se deteriora progresivamente como consecuencia de la disminución de la respuesta inmune agravándose el cuadro clínico. (patología bucal).

Periodo de evolución de las infecciones oportunistas con la patología bucal su relación es directamente proporcional. (TSP1) en saliva y Plasma, - HIV/SIDA - pH Salival.

DETERMINATION OF THROMBOSPONDINE (TSP) DOSAGE IN PLASMA AND SALIVA IN HIV/AIDS PATIENTS WITH ENDOBUCAAL ALTERATIONS

ABSTRACT

This investigation included 65 samples unfolded into 15 students of 20 to 26 years old, selected from Faculty Of Odontology, apparently healthy; 50 patients infected with HIV/AIDS; 10 of them from A1 to A3, 17 from B1 to B3, and 23 from C1 to C3 (CDC classification system 1993).

Thrombospondine dosage (TSP1) in plasma 0.25 to 4ug/ml. And in saliva, 4 to 5 ug/ml from the control group. Thrombospondine (TSP1) in saliva of HIV/AIDS patients, 10 to 35 ug/ml; spit PH 6,50 to 6,70 in the control group; in the sample of HIV/AIDS patient ph 6.8 to 7.0.

The candidiasis evolves progressively prevailing the pseudo membranous type. The saliva flow and the periodontal process (gingivitis). As a constant, the caries process emigration deteriorates progressively, as a consequence of the immune response decrease, aggravating the clinical picture (buccal pathology).

Evolution period of opportunistic infections, is directly proportional with the buccal pathology. (TSP1) in saliva and plasma- HIV/AIDS-SALIVA pH.

ANTECEDENTES:

El presente estudio en nuestro medio no tiene precedentes. Los certámenes científicos nacionales e internacionales realizados han llegado al consenso: existe una estrecha relación entre la evolución de la patología bucal y con la infección HIV/SIDA; así como también con la aparición de infecciones oportunistas⁽⁹⁻¹⁰⁻¹⁵⁻²¹⁻²⁴⁾. Así mismo, la exacerbación de las manifestaciones clínicas bucal, se debe al deterioro progresivo e irreversible de la respuesta inmune del sistema inmunológico del organismo.

El sistema inmunológico comprende: sistema celular, y humoral. En este último está considerado

el fluido salival, constituido por una variedad de moléculas orgánicas de importancia clínica tales como por ejemplo: fracciones proteicas, hormonas, enzimas, glucoproteínas entre otras, habiéndose detectado mediante técnicas: espectrométricas cromatográficas y inmuno electroforética, histoquímicas, microbiológicas, de microscopía electrónica y otras.⁽¹⁻³⁻⁷⁾

Dentro de este contexto se ha podido detectar una glucoproteína: La Trombospondina (TSP1) glucoproteína. La Trombospondina de la saliva es considerada como un bloqueador de HIV impidiendo que el virus de la saliva del enfermo no sea un vehículo de transmisión.⁽⁷⁻¹¹⁻¹³⁾.

Algunos estudiosos e instituciones nos han dilucidado respecto al tema:

¹ Departamento de Ciencias Básicas - Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

³ Servicio Sanitario, Hospital 2 de Mayo.

⁴ Departamento Médico Quirúrgico, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

1990 WESTOCK LISEC sostiene, en el Primer Simposio Internacional realizado en Vancouver Canadá sobre el SIDA ... "probable poder infeccioso de la saliva, al estudiar 400 pacientes seropositivos, de los cuales el 72% presentaban manifestaciones estomatológicas en boca, paladar y lengua; así mismo HOLSMON de la Facultad de Odontología de la Universidad de Noruega Helsinski, mediante pruebas de Western blot, demostró la presencia de anticuerpos salivales contra las proteínas gpl20, gp160, p55, gp41, p35, p18., pertenecientes al virus del SIDA, señalando además el peligro de infección a través de la saliva de ninguna manera puede ser desatendido, debiendo tomar las precauciones necesarias para evitar así la infección, por esta vía".

1992 MONTEITH, S. Sostiene "No existe contagio por la saliva para algunos y dice nada más lejos de la verdad, la Dirección General de Salud y Seguridad profesional (OSHA) ha declarado que la saliva ofrece peligro y, actualmente exige a los dentistas y al personal de las consultas dentales llevar máscaras protectoras facial, guantes y batas por el peligro que existe que el VIH se transmita a través de la saliva....." (14)

1993 MALAMUD FREIDMAN, HN. Sostienen: "Está claro que la cavidad oral es el principal foco de infección en la investigación del HIV en términos de infección viral ..." (2-1)

1993 BERGEY EJ. Colaboradores, expresan: La secreción saliva humana puede jugar un papel en la modulación de la infección del HIV- 1. (2)

1993 SOTO, Concluye: las manifestaciones orales suelen ser la expresión primera clínica del SIDA. (15)

1993 NAVAZESIN y colaboradores, realizando un estudio comparativo sobre el rol de la saliva en el diagnóstico de las enfermedades de la boca como respuesta autoinmune de la saliva (New York Academic. Of Sciences) 1993.

1994 ANTUN LISEC SEÑALA: "Es bien conocido que la tuberculosis, la hepatitis infecciosa, la mononucleosis y muchas otras enfermedades contagiosas son propagadas por la saliva. No hay por tanto que sorprenderse que con un beso el SIDA puede ser fácilmente transmitido. ("Za zivot" Libravi Trabutah, Dakovo, 270 - 271, 1984).

1995 HERNANDEZ mantiene: "La era del SIDA ha engrandecido el maravilloso poder homeostático

de la saliva (guardián de la salud en el medio ambiental bucal)". (16)

1996 LA ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DENTAL AMERICANA, Informa: Nuevos conceptos acerca de la probabilidad de transmisión del VIH a través de la saliva. "A pesar de los continuos progresos acerca de la fisiopatología y epidemiología de la infección por el VIH ocurridos en los últimos años subsisten todavía algunos interrogantes de importancia sobre todo en cuanto se refiere a los mecanismos precisos de transmisión del virus y las denominadas conductas de riesgo". "Por supuesto aún no se ha dicho la última palabra y futuros estudiosos acogerse a recomendaciones sobre el sexo seguro, medidas de bioseguridad difundidas por la CDC" (JADA 1995, 1996). (1)

1997 VARGAS, manifiesta: "Cada día la Odontología juega un papel importante en la prevención de enfermedades o disminución en el deterioro físico del paciente, así como en algunas ocasiones de la fase en que se encuentran los pacientes" (Congreso Latinoamericano de enfermedades de transmisión sexual, Lima, XII, 1997. (17)

1998 HERNANDEZ: reporta importantes hallazgos de investigadores sobre descubrimientos insospechados relacionados a la función de la saliva, su composición bioquímica de la salud bucal tanto en humanos como en animales. (16)

1998 RALPA NACHMAN, ROY SILVERSTEIN Y JEFFREY LAURENCE del Centro Médico Cornell del Hospital de la Universidad de Nueva York, Reuters (08/01/98), sostiene que la THROMBOSPONDINA ACTUARIA como posible bloqueador del VIH de la saliva, a fin de que el virus no se transmita por intermedio de la saliva. Rev. Experimental 1998. (13)

1198 CDC, Expresa: "No se ha documentado casos de transmisión por el VIH a través únicamente por la saliva, sin embargo ha habido instancias sumamente raras de transmisión por severas mordidas humanas. Recomienda a las personas que tienen relaciones sexuales con parejas infectadas por el virus utilizan condón látex en cada relación sexual, anal, de vaginal a oral eviten exposiciones con sangre inclusive con saliva contamina la sangre. 2000 CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION AND THE UNIVERSITY OF

CALIFORNIA AT SAN FRANCISCO, Los científicos concluyen" el hombre puede contraer el Hiv a través del sexo oral.⁽⁸⁾

HIPÓTESIS

Los niveles de dosaje de thrombospondina en plasma y saliva se encuentran alterados, guardando relación directa con el estado inmunológico del individuo afectado por el VIH/SIDA. (Clasificación CDC 1993).

METODOLOGÍA DE TRABAJO

- Tipo de estudio: Prospectivo, analítico.
- Sede: el estudio se llevará acabo en el Hospital Nacional Dos de Mayo del Servicio de Enfermedades infecciosas y Tropicales – pabellón Santa Rosa II.
- Población: Pacientes que acuden a la consulta externa y pacientes que se encuentren hospitalizados en el Servicio de Enfermedades de Infecciosas y Tropicales (SEIT) del Hospital Dos de Mayo.
Alumnos de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, sanos y sin ninguna patología bucal.
- La muestra en estudio es de 50 casos recientes con infección VIH + 15 personas sanas sin patología bucal y total 65.
- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Casos.- Todo paciente mayor de 18 años, con infección VIH, y con un resultado de análisis de linfocitos CD4, este resultado no deberá ser de una antigüedad mayor de 15 días.

Controles: Estará conformado por los alumnos de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, sanos y sin ninguna patología bucal.

Procedimiento.- A las personas que integran el grupo control y a cada paciente se le realizará los exámenes siguientes:

- a. Examen clínico;
 - Historia clínica general
 - Ficha clínica estomatológica (especial)
- b. Toma de muestra de sangre y saliva para el análisis de la Thrombospondina en pacientes con infección VIH y sujetos sanos.
- c. Análisis bioquímico: determinación cuantitativa de la Thrombospondina en sangre (plasma) y saliva.
- d. Método de Análisis: Potenciométrico, inmunolectroforético, espectrofotométrico. Todos los análisis serán repetidos.

Sistema de clasificación del CDC para Infección por VIH

Categorías de	CATEGORÍAS CLINICAS		
Linfocitos CD4	A) Asintomáticos Infección Aguda IGP	B) Sintomáticos Sin condiciones A o C	C) Condiciones Indicadores De SIDA
(1) >= 500 cel/mm ³	A1	B1	C1

Se ha comprobado que los niveles de Trombospondina (TSP1) en suero de pacientes normales se encuentran disminuidos considerablemente guardando relación con otros autores. Así también los niveles de (TSP1) en pacientes infectados con VIH/SIDA se encuentran significativamente elevados en relación con el grupo control.⁽⁷⁻¹³⁻¹⁸⁾

Para el logro de estos valores se elaboro una Curva de trabajo Recta poli nómica curva de titulación antígeno – anticuerpo.

Así mismo se ha comprobado clínicamente que los pacientes en la etapa Pre- SIDA (A-1, A-2, A-3, B-1, B-2, B-3, C-1, C-2, C-3) en base de que cuento de células helper (CD4⁺) en relación con la patología bucal (proceso carioso, proceso periodontales, estomatitis) se encuentra en un estado estacionario. Para elaborar el cuadro general de datos de laboratorio se ha valido de una falta de CDC que se ha mostrado.

RESULTADOS

CUADRO GENERAL DE LOS RESULTADOS DE PACIENTES INFECTADOS CON HIV/SIDA EN RELACION CON EL N° DE CELULAS HELPER Y TROMBOSPONDINA (TSP1)

ORDEN	SEXO	EDAD	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3	PROMEDIO	Ug/ml
1	m	53									43	0.170	4.8
2	m	28						150				0.2625	10
3	m	33									30	0.3645	34.5
4	m	30		445								0.305	16.5
5	F	29						110				0.4015	35.0
6	m	34			180							0.195	6.2
7	F	31								212		0.250	10
8	m	28					307					0.1905	6.2
9	m	25								248		0.1375	3.4
10	m	53									88	0.288	14
11	m	30						120				0.3645	34
12	F	28			130							0.3507	34
13	m	43									20	0.07	0.67
14	m	30						126				0.208	6.8
15	m	24									80	0.319	18
16	F	29									73	0.2885	15
17	m	27									98	0.45290	36
18	m	44						153				0.315	15
19	m	27									30	0.288	19
20	F	51						117				0.196	15
21	m	19						146				0.230	6.2
22	m	33						102				0.300	8
23	F	25									87	0.872	16
24	m	41								219		0.164	36
25	F	29									98	0.6545	4.7
26	m	54									80	0.456	36
27	F	30						120				0.388	36
28	m	23								230		0.379	17
29	m	36			180							0.379	17.40
30	m	31	700		200			200				0.418	7.6
31	m	32			190							0.404	18
32	m	40								210		0.335	10
33	m	34						125				0.588	36
34	m	32									100	0.310	17
35	m	35									110	0.199	19
36	m	28						150				0.6085	36
37	m	40						130				0.390	36
38	m	31						120			89	0.590	36
39	m	40								226		0.551	7.8
40	m	23									95	0.225	14
41	m	27		310								0.300	16
42	m	35						250				0.220	7.6
43	F	38						300				0.280	12.5
44	m	24			200							0.320	20
45	m	25			215			270				0.329	22.5
46	F	32			198							0.190	6
47	m	31		370								0.250	10
48	m	35									120	0.270	12
49	m	40										0.299	16
50	m	31								22		0.280	12.5

DISCUSIÓN

En una muestra aproximadamente de 60 pacientes infectados por el HIV/SIDA en los diferentes estadios según lo establecido por la tabla CDB 1993, ha servido para poder sostener algunas consideraciones que demuestran que algunas de los componentes de saliva se comportan como bloqueadores del VIH así el virus no se trasmite por la saliva del paciente no infectado, siendo considerado por otros investigadores.

En el mayor porcentaje de pacientes infectados por HIV considerado como una característica clínica habiendo sido observados en anteriores investigaciones que hemos llevado a cabo (aproximadamente 10 años), es decir; la gravedad de algunas de sus afecciones bucales se encuentran estacionarias, no obstante el cuadro estresado que adolece esta clase de enfermos (Somato psíquico) así tenemos: la involución del proceso carioso por la aparición de anticuerpo. Los valores de inmunoglobulinas del sistema inmune de la saliva (Fracción gammaglobulina (y se encuentran incrementados) adicionamos también una aparente estado higiene bucal buena teno de la saliva (guardichos de ellos, años que no visitan al Odontólogo.⁽¹¹⁻¹⁵⁻¹⁷⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁾

La disminución progresiva del flujo salival, hasta al estado de xerostomía en el 90% de pacientes infectados HIV/SIDA.

Entre las infecciones oportunista bucales tenemos: La candidiasis, los procesos periodontales, (Gingivitis), alteraciones histológica de las glándulas de secreción externa. En los primeros estadios del pre-Sida el 90% de pacientes infectados el promedio de pH 6.80 a 7.00, permitiendo de esta manera el estado clínico no se agudice más, de esta manera se mantiene la conservación de los tejidos blandos y duros de la boca, todo ello posteriormente, paulatinamente se agudiza a medida que la enfermedad progresa y la respuesta inmune se deteriore hasta llegar a la etapa final de la enfermedad el SIDA propiamente dicho.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

A estos sumamos las características físicas de la saliva que muchas veces las pasamos desapercibido y hasta cierto punto de resistencia o rechazo dado el aspecto suigenires que no se observa en el grupo control. Este comportamiento de la saliva en esta clase de pacientes el incremento considerable de mucina que junto con el pH, la trombospondina refuerza la acción bloqueadora de transmisión del HIV/SIDA.

Los valores normales de Trombospondina en suero oscila 0.25 a 0.45 ug/ ml.

En la saliva normal 4 a 5 ug / ml

En los infectados tanto: 7 a 36mg/ml

El pH promedio: 6.90 a 7.00

El pH del grupo control se 6.5 a 6.8

El pH recuento de la célula Helper Cd4⁺

CONCLUSIONES

1. Grupo control (alumno de la Fac. de Odontología del 4to) (Trombospondina) (TSP1) en Plasma : 0.25 a 4.5 ug / ml
En saliva : 4 a 5 ug/ ml
2. Pacientes infectados con HIV/SIDA (Plasma)
Paciente 0.4 a 5ug/ml
Saliva 10 a 35 ug / ml
3. p H. salival:
Grupo Control: 6.50 a 6.70 (Promedio)
Pacientes infectados con HIV/SIDA
pH. 6.80 A 7.00 (Promedio)
4. Se ha comprobado que mientras la concentración de la TPS1 en saliva se mantenga estable, la patología bucal permanece estable estacionario.
5. Se ha comprobado que el período de evolución de la infección por el VIH/SIDA en relación con la patología bucal guarda relación directamente proporcional.
6. Se sugiere que estos resultados sean llevados a cabo con los objetivos específicos, con mayor numero de pacientes.

RECOMENDACIONES

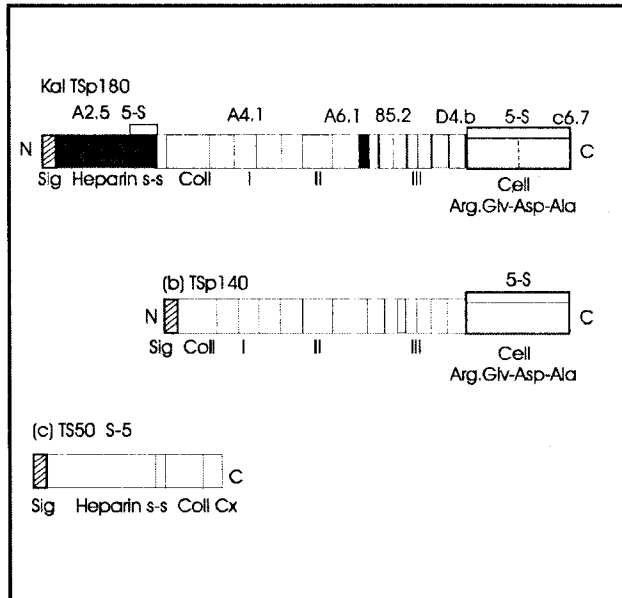
1. Cumplir con las medidas de bioseguridad señaladas por la Asociación Internacional Dental Americana y el CDC, estrictamente (Guardapolpo, gafas, guantes descartables), sin tener en cuenta la relación o acercamiento social entre el operador y el paciente que pudiera existir.
2. Emplear dos limpiadores de fresa antes y después del acto operatorio así mismo como mínimo 2 juegos instrumental operatorio (diagnóstico, periodoncia, cirugía cartología, endodoncia, o otras) con la relación respectiva.
3. Emplear un desinfectante bucal antes de realizar el proceso operatorio.
4. Emplear desinfectantes o diluciones adecuadas en sitios estratégicos en el área de trabajo para descartar posibles elementos de contaminación y/o contaminados por ejemplo hipoclorito de sodio al 5%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASOCIACION DENTAL INTERNATIONAL DENTAL AMERICANA, Salavary components blocks HIV infection SIDA, JADA 126,293 Marz. 1995,1996.
2. BERGEY, EJ., and collab., Agregation of human inmuno deficiencia virus type 1 by human salibary secretions, Crit-Re, Oral - Biol, - Med., 4(3-4). 467 -74, 1993.
3. BORNSTEIN, PAND SAGE, H. Thrombospondina - Métodos de Enzimología, 245: 62-85,1994.
4. CDC (Centro de Control de Enfermedades U.S.A.) Informe sobre posible transmisión del HIV) SIDA - saliva, 1998.
5. CROMBIE, Roy L. Silverstein, Clarinda Mac Low, s. FRIEDA A. PEARCE, RALPH L. NACHMAN and JEFFREY LAURENCE, Identification of a CD36-related Thrombospondin 1-binding Domain HIV - 1 - 187N. 5 1998 25-35. The New York Hospital Cornell Medical Center, New York 10021.
6. DOUGLASHALL. H., Funciones de protección y mantenimiento de la saliva, humana., Quintessence, Vol.8 P. 1995.
7. FRAZIER, W.A., Thrombospondina, Current Opinion in Cell Biology, 3:792-99,1991.
8. HERNANDEZ, G.A.L., La saliva y su significado como regulador de la Salud bucal, Rev. Colombiana Odontoestomatológica, Vol. N.3 y 4, Enero - Abril, 1995.
9. INTERNET, <http://www.biochemj/318/hj3180959.htm>. De gradación de la Thrombospondina.
10. LAWLER, J., CONNOLLY,P., and Coll. Thrombospondina Interactions with thrombospondina, Ann NY Acad. Sci 485: 271-287, 1986.
11. RALPH NACHMAN., ROY SILVERSTEIN Y JEFFRUY LAURENCE, Thrombospondina (TSP) posible bloqueador del HIV en la transmisión por la saliva, Centro Médico Cornell del Hospital de Nueva York, Rev. Med. Exp., Reuter: 08/1998.
12. YIUCHI YAMASHITA, MD., TOSHI HIKO MD., TUSZINSKI Ph. D. Toshimi SAKAI, MD., SHIRAKUSA MT., MD Plasma THROMBOSPONDINA, CANCER: 82/4, FEB. 1998.
13. RALPH NACHMAN., ROY SILVERSTEIN y JEFFRUY LAURENCE, Thrombospondina (TSP) posible bloqueador del HIV en la transmisión por la saliva, Centro Médico Cornell del Hospital de Nueva York, Rev. Med. Exp., Reuter: 08/1998.
14. MON TEITH, S., AIDS the innessary epidemic. Convent house books serbille TV USA, 1992.
15. TUSZYNSKI, G. P., and collab., The interations of human Thrombospondinwith fibrinogen, 260: 607-11, J. Biol.
16. HERNANDEZ, G.A.L., L a saliva y su significado como regulador de la Salud bucal, Rev. Colombiana Odontoestomatológica, Vol. N° 3 y 4, Enero - Abril, 1995.
17. WATSON C.M., R.L.S. WHETEHOUSE Phd., Possibility of cross contamination between dental patients by means of the saliva ejector., JADA, Apr. 77-80, 1993.
18. NATHAW, MD., HERNANDEZ, E,MM., and collab., Plasma Thrombospondina levels in patients with Gynecology Malignances, Cancer, Vol. 173, N° 11 June, L, 1994.
19. MALAMUD and collab., HIV the oral cavity virus viral inhibitory activity, and antiviral antibodies, Review Crit, Rev. Oral - Med. 4(3-4), 1993.
20. PINDBORG., Clasificacion of oral lesions, Associatec with HIV infection, Oral Surg, Oral Med. Oral Pathol. 67: 292-5, 1989.
21. SIEW C., CHANG B. GRUNINGER SE., VERRUSIO AC., NEIDLE EA., Self - reported percutaneous injuries in dentists: implications for HBV, HIV transmission risk, J. Am Dent. Assoc. 123: 37-44, 1992.

ANEXOS :

Esquema N° 1 : Representación esquemática de las tres estructuras de trombospondinas (TSP) isofórmicas, derivadas del gen TSP (THBS1)



Leyenda :

Trombospondinas :

(a) TSP I o TSp180

(b) TSP II o TSp140

(c) TSP III o TSp 50

Coll : péptido exon

Anticuerpo monoclonales : A2.5, D4.6

Esquema N° 2 : Representación de los sitios de unión en los dominios (I, II, III) con los receptores celulares.

Leyenda :

Dominios :

a) Dominio unión heparin - S - S sulfato proteoglicanos.

b) Alfa y beta integria - Ar.- Asp.- Ala.- Ca2+

c) DC36/gpv-Val.-Thr.Cys.-Gly.

d) Carboxil terminal - 105/80KD

e) Procolágeno - triple hélice.

Receptores celulares :

1.- Heparin (HSPG)

2.- Procolágeno

3.- CD36/gpIV

4.- 105/80KD

5.- Célula (cadena peptídica) -Ca++

Tipos isofórmicas de TPS :

trombospondinas : TSPL, TSP II, TSP III

Anticuerpo monoclonal : mAb.

Consenso de secuencia de interacciones : BBxB

Trombospondinas : TSP I, TSP II, TSP III (I, II, III)

Anticuerpo monoclonales : A2.5, D4.6

