

Determinación de la Actividad de la Proteasa Serica y Salival en Pacientes con HIV / SIDA, TBC con Alteraciones Endobucales

Manuel Taboada Vega¹, Eduardo Ticona Chavez, Jose Olivera García², Oscar Valderrama Herrera, Luis Cisnéros Zarate, Monica Valencia Bazul, Ricardo Vásquez Olivares, Marco Madrid Chumacero³, Ines Salinas Apolinario, Azalea Saldaña B., Juan Carlos Mercado Torres⁴

RESUMEN

Se analizaron 89 muestras de las cuales 25 alumnos de 20 a 25 años de la Facultad de Odontología seleccionados como grupo control. 44 pacientes con HIV/SIDA, TBC, 24 pacientes con HIV/SIDA, 10 personas de 24 a 45, años de edad como grupo control.

La actividad de la proteasa salival en el control, arrojó como promedio 0.067 (absorbencia), siendo la mayor lectura 0.084, la menor actividad 0.045. En cuanto a la proteasasa sérica en 10 personas (sin HIV/SIDA, TBC), arrojó mayor actividad 0.092 y menor actividad 0.067 como promedio 0.078 (abs.). La tuberculosis y la candidiasis evolucionan frondosamente en forma simbiótica, siendo desplazada otras enfermedades oportunistas (Sarcoma de Kaposi), observándose disminución progresiva del flujo saliva como constante inhibición del proceso carioso, periodontales (simple gingivitis).

En pacientes con HIV/SIDA TBC, la actividad de la proteasa sérica y salival disminuye extraordinariamente. Considerando que los resultados obtenidos si se comprueba con mayor número de casos, empleando sustrato de mayor especificidad (sustrato para la proteasa aspártica como lo es la HIV), sería una contribución importante en el esclarecimiento de la fisiopatología en el ciclo biológico del HIV/SIDA.

ABSTRACT

Eighty nine samples were analyzed. As control group 25 students aged 20 to 25 years old from the School of Dentistry were selected. We also studied 44 patients with HIV-AIDS and tuberculosis, 24 patients only with HIV-AIDS, and 10 subjects aged 24 to 25 years old as control group.

The average value of salivary proteasa activity in the control group was 0.067 / 18 horas, and we found that the highest value and the lowest value were 0.084 and 0.045, respectively. In regards to servan proteasa in the 10 subjects used as control (subjects without HIV-AIDS and tuberculosis), the highest value of proteasa activity was 0.092, the lowest value of proteasa activity was 0.067, and the average value of proteasa activity was 0.078/18 horas of enzymic work. Tuberculosis and candidiasis evolved leafily by symbiotic way, and there displaced other opportunistic diseases (Kaposi sarcoma), and even observed progressive decrease of salivary flux as a result of constant inhibition by carius precess and periodontal disease (simple gingivitis).

In patients with HIV-AIDS and tuberculosis, serven and salivary proteasa activity decrease extraordinarily. If tested with a greater winber of cases a substrate with better specificity (substrate for aspartate proteasa as in the case of HIV), our result might be an important contribution to clarify the pathophysiology of the biological cycle the infection with HIV-AIDS.

ANTECEDENTES

1961

CHAUNCEY, H., al correlacionar la enfermedad periodontal (siendo 'una de las características clínicas en pacientes infectados con HIV/SIDA) con la actividad de la proteasa saliva en pacientes, encontró altos niveles de proteasa en la periodontitis. Pero después del tratamiento en estos pacientes los niveles de proteasa fueron bajos.

1989

SREEBNEY y colaboradores, "al relacionar la sintomatología bucal con la disminución del flujo salival, encontraron que existe una relación significativa». Siendo también el flujo salival otra de las características clínicas en pacientes infectados con HIV/SIDA.

1993

INGMAN, y colaboradores, estudiando el perfil de proteasas salivales y su origen celular encontraron disminución significativa de la proteasa en pacientes adultos con periodontitis.

¹Autor, ²Coautores, ³Miembros, ⁴Colaboradores

1993

NAVAZESH N., realizando un estudio sobre el rol de la saliva en el diagnóstico de las enfermedades de la boca como respuesta autoinmune de la saliva. Encontró que existe directa relación con la patología bucal.

1993

NIEMNEN, y colaboradores, realizando un estudio comparativo entre la actividad de la proteasa y glucosidasas salivales con periodontitis avanzada en pacientes adultos, encontraron:

- a) Los valores promedio de la actividad catalítica de estas enzimas fueron significativamente altas que las del grupo control.
- b) Los valores promedio de la actividad de la proteasa salival fueron significativamente bajas al final del tratamiento de estos pacientes.

1996

ATILLA, y colaboradores, evaluando el tratamiento antes y después, encontraron valores significativamente altos de la proteasa antes de ser tratados los pacientes con las del grupo control. Después del tratamiento los valores de la proteasa no tuvieron significancia estadística.

1997

VARGAS, manifiesta: "Cada día la Odontología juega un papel importante en la prevención de enfermedades o disminución en el deterioro físico del paciente VIH/SIDA así como en algunas ocasiones de la fase en que se encuentran los pacientes"

(Congreso Latinoamericano de enfermedades de transmisión sexual) - LIMA - PERÚ.

OBJETIVOS

- 1. Estandarizar el método espectrofotométrico en la determinación de la actividad de la proteasa en suero y saliva en personas del grupo control seleccionado sin patología bucal y general, empleando como sustrato el AZOCOLL (200 ug/ml) longitud de onda 520 mm.
- 2. Demostrar que las variaciones de la actividad de la proteasa sérica y salival, guardan relación con la patología bucal en pacientes con HIV/SIDA tuberculosis.

MATERIAL Y METODOS

- 1. Colector de Kuboki
- 2. Equipo de punción venosa
- 3. Equipo hematológico (pipetas de Thoma, Shall,

cámara de Newbauer)

- 4. Láminas porta objetos
- 5. Tubos de prueba 13 x 10
- 6. Prueba de Thevenon
- 7. Aceite de inmersión
- 8. Reactivo de Turk
- 9. Papel de filtro Watman 1.
- 10. Material de vidrio: pipetas de 0 a 1 ml., de 0 a 10 ul.
- 11. Azocoll, BAE, TAME
- 12. Hipoclorito de Sodio 5%
- 13. Hcl q.p.
- 14. Agua oxigenada
- 15. Piramidón
- 16. Microscopio convencional
- 17. Centrífuga - Vibrador eléctrico
- 18. Baño María - Peachimetro
- 19. Espectrofotómetro rango, visible, ultravioleta
- 20. Cámara refrigerante
- 21. Balanza analítica
- 22. Otros

**METODO DE: NIEMEN ANJA.
METODOLOGIA**

- 1. Grupo Control: 25 alumnos de 20 a 25 años de edad de la Facultad de Odontología de la U.N.M.S.M.
- 2. 44 pacientes con HIV/SIDA, TBC, 24 de ellos con HIV/SIDA, 20 pacientes con HIV/SIDA y tuberculosis.
- 3. Llenado de la historia clínica y examen odontológico (alumnos de Odontología y pacientes portadores de HIV/SIDA, TBC, en los estadios A3.B2.C3, Hospital Nacional Dos de Mayo.
- 4. Análisis de sangre: Hemograma de Shilling, recuento leucocitos, monocitos linfocitos.
- 5. Análisis bioquímico: Determinación de la actividad de la proteasa en sangre y saliva en el grupo control y pacientes con infección con HIV/SIDA y TBC.
- 6. El método de análisis:
Potenciométrico, Espectrofotométrico.
El análisis de los datos obtenidos se efectuarán para:
Establecer el grado de significación estadística entre el grupo control y la muestra problema.
Establecer la correlación de datos clínicos de los estadios de la enfermedad y los respectivos análisis bioquímicos.
Correlación de los resultados bioquímicos y el Hemograma de Shilling.

RESULTADOS:

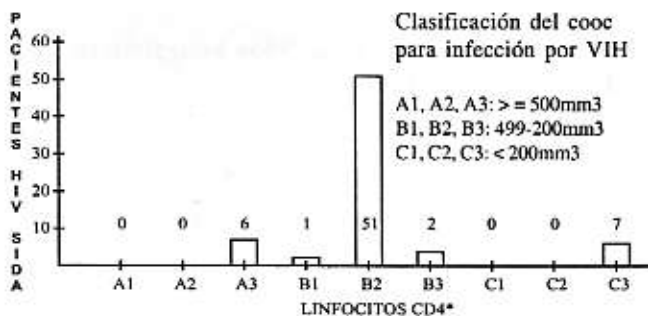
CUADRO N° 1:

Actividad de la Proteasa de saliva total sobre el substrato Azocoll (200 ug/ml). Saliva del piso de boca proveniente de las glándulas submaxilares, sublinguales y menores con un volumen de 0.5 ml. De saliva, longitud de onda: 523 nm., Volumen total 1.4 ml.

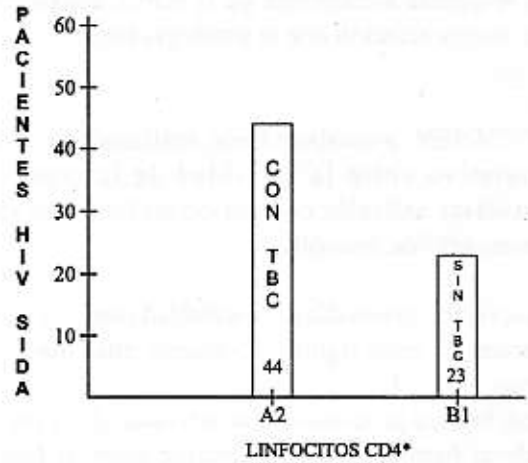
LOS RESULTADOS SON LOS SIGUIENTES
GRUPO CONTROL

Alumnos Fac. Odontología (20 a 24 años del 3er. y 4to. Año)		ABSORVENCIAS		REPETIDO TRESVECES PROMEDIO	
1	Ph 7.7	0.052	0.055	0.067	0.058
2	6.6	0.62	0.060	0.070	0.064
3	7.3	0.65	0.067	0.075	0.069
4	6.5	0.080	0.066	0.078	0.074
5	7.5	0.075	0.076	0.080	0.077
6	7.0	0.055	0.069	0.072	0.065
7	6.5	0.050	0.059	0.066	0.0583
8	7.0	0.045	0.059	0.049	0.051
9	7.2	0.085	0.080	0.074	0.079
10	6.8	0.077	0.074	0.079	0.076
11	6.9	0.068	0.070	0.075	0.075
12	7.0	0.058	0.060	0.059	0.059
13	7.5	0.057	0.065	0.60	0.0606
14	6.5	0.041	0.045	0.050	0.045
15	7.2	0.046	0.050	0.058	0.051
16	6	0.062	0.067	0.060	0.063
17	6.9	0.075	0.079	0.070	0.0746
18	6.7	0.048	0.055	0.060	0.054
19	6.5	0.069	0.060	0.070	0.066
20	6.8	0.088	0.080	0.082	0.083
21	7.3	0.076	0.070	0.080	0.075
22	6.8	0.067	0.060	0.072	0.066
23	6.5	0.085	0.888	0.079	0.084
24	7.5	0.080	0.084	0.075	0.0796
25	6.8	0.078	0.073	0.080	0.077

Cuadro N° 2: Clasificación de los pacientes con VIH/SIDA según el recuento de células CD4+ (CDC * 1993)

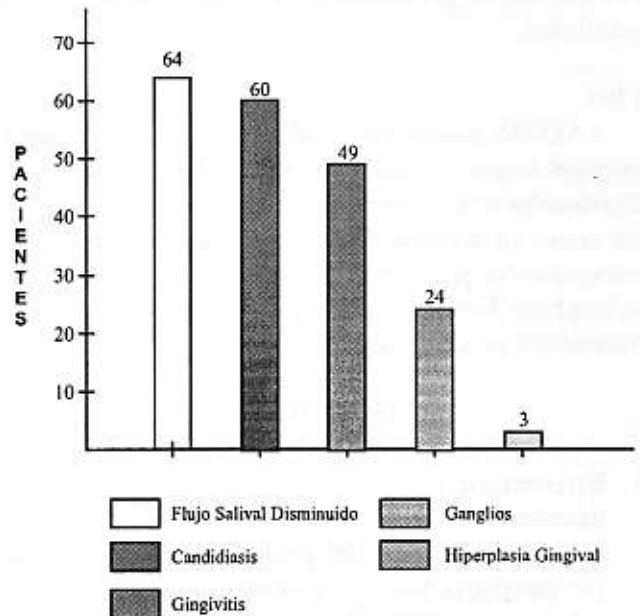


Cuadro N° 3: Clasificación de pacientes con VIH/SIDA y con TBC y sin TBC según el recuento de CD4*



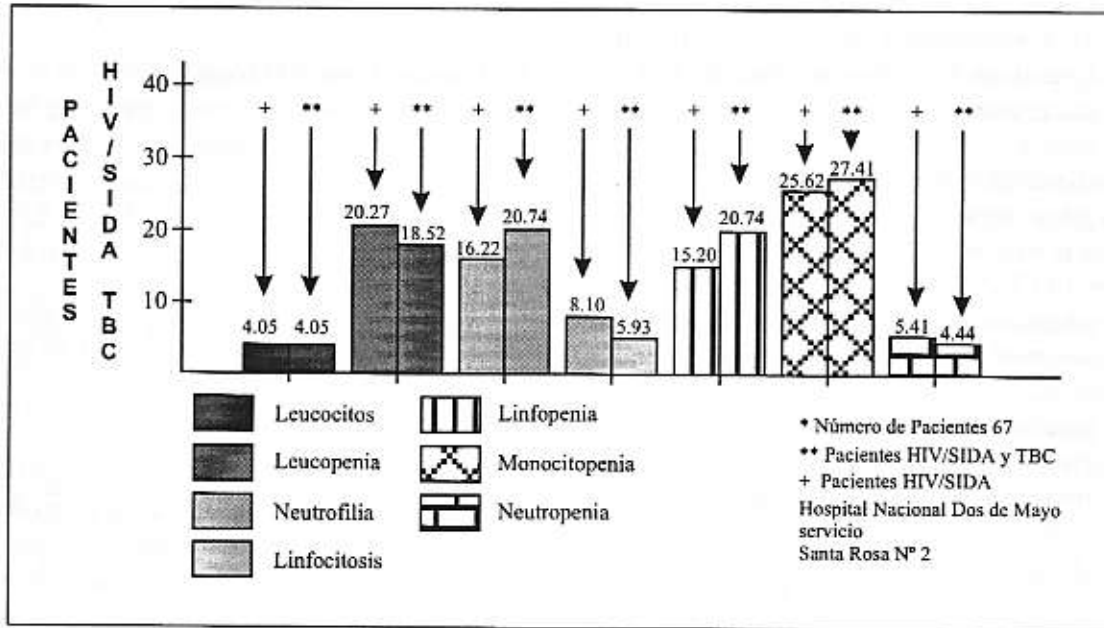
Hospital Nacional Dos de Mayo: Servicio Santa Rosa N° 2

Cuadro N° 4: Clasificación de pacientes con HIV/SIDA con TBC/SIDA con TBC y sin TBC con alteraciones endobucales.



Número de pacientes 67
Hospital Nacional Dos de Mayo: Servicio Santa Rosa N° 2

Cuadro N° 5: Resultados de los Hemogramas de Shilling de pacientes HIV/SIDA, TBC* considerando los de información clínica



DISCUSION

La forma como ha sido planteado para llevar a cabo la ejecución del Proyecto es teniendo en cuenta la importancia alcanzada por la saliva a partir de estas últimas décadas, basadas en el descubrimiento de moléculas orgánicas tales como: anticuerpos contra la evolución de la patología bucal, su comportamiento homeostático para el bloqueo en la proliferación de microorganismos como por ejemplo virus, bacterias, etc., su participación en la fisiopatología e incremento del HIV a través de la generación de nueviriones (copias nuevas).

Con estos avances logramos hacer los considerandos siguientes:

1. La saliva por intermedio de su sistema inmune constituye una barrera defensiva importante frente a la patología bucal de origen microbiano, viral, etc., mediante la producción de anticuerpos y detección de proteínas que directa e indirectamente participan en la y/o agudización de los tejidos de la boca.
2. La proteasa del sistema inmune de la saliva es responsable de la exacerbación de la patología de los tejidos del periodonto y de la mucosa de la boca de carácter local y/o general (infecciosas:TBC, microbianas, micóticas, virósicas, etc).
3. Específicamente: la mayor proliferación, virulencia del HIV depende de la participación de la proteasa, viral al inducir a la transcriptasa reversa la que a su vez

activaría a la DNA polimerasa viral para posteriormente producir en la célula diana y la DNA vírica (viriones) que por día suman millones (decenas) de copias nuevas idénticas al HIV 1 progenitor.

En suma : la proteasa es una enzima que el HIV necesita para completar su proceso de autocopias de si mismo (replicación) dando lugar a nuevos virus capaces de infectar otras células dianas. En su proceso de replicación el HIV produce cadenas largas de proteínas que necesitan fragmentarse (cortarse en trozos más pequeños que forman las proteínas y enzimas que ayudan a construir las nuevas copias del virus (Revisión, año 1999,Internet).

La discusión comprende las secuencias siguientes:

- A. Toma de muestras de sangre (suero) saliva y sus análisis respectivos.
- B. Examen clínico odontoestomatológico .- Ficha Clínica.
- C. Determinación de la actividad de la proteasa en suero y saliva total con su correlación con la patología bucal

A. Toma de muestras

Suero a cargo de la Srta. Inés Salas Apolinario técnica de laboratorio del Servicio de Santa Rosa del Hospital Dos de Mayo.

Recolección de la saliva total con el colector Kuboki (ver anexo) realizado por los miembros y del responsable

del Proyecto en el momento del examen clínico, enseguida llevada a la congeladora por espacio de ocho días colaborando la Srta. Azalea Daldaña Eutamete (enfermera coordinadora). Previamente la muestra de saliva fue sometida a la prueba de Thevenon para detectar vestigio de sangre y descartarla.

El promedio del pH salival en estos pacientes ha sido 7.47 y a del grupo control 6.9 (pacientes en número de 2alumnos de la Facultad de Odontología. TENDRIA IMPORTANCIA CLINICA. Si, en esta clase de pacientes su estado psíquico se encuentra completamente deteriorado (desinterés en su estado personal es casi total-Son pacientes distintos a los demás (condición social, económica, familiar, etc.) Si le adicionamos el estado de su enfermedad caracterizado por la aparición de infecciones oportunistas, lo lógico la patología bucal estaría agudizada y sin embargo no lo está en un gran porcentaje de pacientes como se observa en las fotografías: estado del proceso carioso 1ro. y 2do. grado (esmalte, dentina su avance se hubiera detenido y con pH favorable 7-0 .

Además le agregamos en la mayoría de casos de estos pacientes provienen de estratos sociales de escasos recursos económicos, asimismo como elementos de inhibición se considerarían la administración de drogas, los inhibidores de proteasas (Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Abacavir, AZT, 3TC, d4T, Retrovir). Asimismo estos medicamentos coadyuvarían en mantener aceptable el estado de salud de los tejidos de la boca en la mayoría de casos examinados. Si se observa en ellos, las cualidades físicas de la saliva de estos pacientes tenemos que:

Su aspecto es suigeneris, considerándolo como "gelatinosa" impropriadamente. Pues se observa una consistencia elástica tipo coloidal, pero no lo es, tampoco es incolora por cuanto tiene una opacidad intermedia entre la opacidad y la transparencia, ligeramente viscosa, semiespesa.- Asimismo 64% 67 (pacientes) El flujo salival se encuentra disminuido y es en forma progresiva hasta el punto de llegar a xerostomía en los estadios final. La saliva recolectada proviene de las glándulas salivales del piso de boca (submaxilares y sublinguales). Estas cualidades, según las investigaciones realizadas favorecerían junto con otras la saliva actuaría como un bloqueador del HIV y de esta manera impediría que se transmita por ella (aspecto gelatinoso).

Todas estas observaciones están amparadas por otros investigadores llevadas a cabo con el afán de preocupación e interés urgente de encontrar explicación a interrogantes sobre el papel de la saliva y el HIV/SIDA;

mientras que con otras infecciones tales como TBC, hepatitis, mononucleosis, etc, las que se transmiten por ella (31, 42, 51, 53, 56, 62, 67, 68, 77).

B. Examen Clínico Odontológico

Se elaboró una ficha clínica para esta investigación (ver anexo) y un documento de Consentimiento confirmado firmado por el paciente en el cual acepta su participación. De las observaciones llevadas a cabo, nos ha llamado la atención en la mayoría de casos (Ver cuadro general pág.) la presencia de candidiasis en estadios diferentes, gingivitis muy pocos casos de sarcoma de Kaposi, periodontitis avanzada ausente, saburra, con respecto a las anteriores investigaciones llevadas a cabo.

Además, los pacientes que tienen HIV/SIDA, y tuberculosis la candidiasis se encuentra muy desarrollada, lo que no sucedía con aquellos pacientes que no poseían el bacilo de Koch, salvo en los estados finales de Pre SIDA , SIDA (4, 5, 6, 7, 30, 35, 45, 52, 56, 73).

Otra observación de atención el proceso carioso 1ro. y 2do. grado e inclusive los focos dentales no se encuentran avanzados si consideramos las condiciones indicadas ya anteriormente. ¿A QUE SE DEBERIA? Posiblemente al entrar el HIV en la célula diana y las infectadas, es en este momento que el organismo pone en funcionamiento la maquinaria defensiva « El Sistema Inmune » (celular humoral) u otros elementos (anticuerpos, etc) pero con el HIV es diferente por tener estos mecanismos protectores que todavía no están totalmente esclarecidos.- Investigaciones efectuadas en el exterior consideran que la saliva posee un menor porcentaje de sustancias salinas con respecto a la sangre y leche materna con porcentaje elevado (3, 13, 15, 41, 46, 51, 53, 56, 64, 68, 83)

Otra explicación, la detección de una glucoproteína que permitiría que la saliva bloquearía impidiendo que el HIV sea transmitido por la saliva (3, 42, 46, 51, 53, 64, 68).

Presencia del Sarcoma de Kaposi, en un porcentaje de 3 a 5 manifestándose fuera de la boca, siendo frecuente según a literatura en pacientes de otros países.

Presencia de ganglios a nivel submaxilar (cuello) en un 24.

Respecto a los procesos periodontales, gingivitis 49% / 67, debiéndose ello a efectos favorables tales como : pH alcalino 7.5 a 8.00 anticuerpos, inhibidores de proteasas, sustancias salinas en bajo porcentaje, provenientes del sistema inmune de la saliva (7, 8, 18, 33, 35, 47, 57, 58, 61, 79).

Otra observación: color cobrizo de la piel en la gran mayoría de los pacientes es distinta a o, 'Ira clase de pacientes, siendo un dato clínico a tenerse en cuenta.

El color de la mucosa bucal Generalmente es pálida, sin brillo en forma variable, estando correlacionada con las categorías de la infección HIV/SIDA, y con el grado de dosaje de hemoglobina en la mayoría de los casos fluctúa entre 8 a 10 gr/dl (Ver cuadro General). (19, 28, 34, 65, 67, 69, 71, 77, 78, 80)

C. Determinación y análisis de los resultados de actividad de la proteasa serica y salival.

La proteasa sérica se consideró como un patrón de comparación con la de la saliva y la posibilidad correlativa entre ella los efectos de la actividad de la proteasa con la administración de los inhibidores de proteasas a los pacientes.

Se observó lo siguiente:

- a. La proteasa sérica del grupo control es generalmente mayor que la de la saliva. 0.0092 y 0.067 (suero), 0.084 y 0.045 (saliva).
- b. La actividad de la proteasa sérica del grupo control es 55 veces mayor que la actividad de la proteasa con HIV/SIDA, TBC, 0.050 y 0.016 (suero, 0.021 y 0.005 (saliva).
- c. actividad de la proteasa sérica de los pacientes con HIV/SIDA, TBC, su mayor o menor actividad está en función de las categorías PRE - SIDA del HIV/SIDA, así como también con el desarrollo (avance) de las infecciones oportunistas (TBC, candidiasis, gingivitis).

¿CUALES SERIAN LOS EFECTOS POSITIVOS QUE TENDRÍA LA ACTIVIDAD DE LA PROTEASA SERICA SEGUN LOS VALORES OBTENIDOS?

- 1. Como monitoreador, para el conocimiento en la evolución de la enfermedad en correlación con los efectos de los inhibidores de proteasas administrados a los pacientes.
- 2. Los procesos hiperfodontales avanzados (uno o dos casos). Sin embargo la actividad de la proteasa sérica se encuentra considerablemente disminuida con respecto al grupo control lo que no ocurre en paciente sin HIV/SIDA y tuberculosis, la proteasa sería un monitoreador en la evolución y tratamiento de los procesos periodontales.

El comportamiento de la actividad de la proteasa salivar como ha sido indicado anteriormente es controversial :

- a. Considerar la variabilidad de la actividad de la proteasa en saliva es diferente a los pacientes sin HIV/SIDA y TBC con procesos períodontales (actividad de la proteasa incrementada). En cambio pacientes con HIV/SIDA y TEC la actividad de la proteasa está considerablemente disminuida (Ver Cuadro General).
- b. Los procesos periodontales examinados se podrían considerar como simples; es decir, gingivitis en mayor o menor grado, generalmente en un 49% / 67 pacientes. Para llegar a una conclusión definitiva, debe hacerse con mayor número de casos, con las categorías de Pre SIDA sin y con TBC.

Otros datos clínicos de algunos casos hipersensibilidad dentinaria, aftas, hiperplasia gingival. Asimismo, debemos tener en cuenta la candidiasis, se localiza principalmente en el dorso de la lengua, paladar duro y blando, carrillos, orofaringe (en un porcentaje de 75%).

La disminución del flujo salivar podría ser considerado como una constante (31, 45, 54, 67, 62).

ANALISIS DEL HEMOGRAMA DE SHILLING ES EL SIGUIENTE

Leucocitos	1	0.52%
Leucocitosis	6	3.11%
Leucopenia	34	17.62%
Neutrofilia	40	20.73%
Neutropenia	6	3.11%
Casos		Porcentaje

Número de casos 67 pacientes HIV /SIDA, TBC.

DATOS DE LABORATORIO OBSERVADOS EN EL MAYOR NÚERO DE CASOS:

Litofocitosis	11	5.69%
Linfopenia	38	19.69%
Monocitos	12	6.21%
Monocítopenia	45	23.00%
TOTAL	193	100%

DOSAJE DE HEMOGLOBINA:

Casos de anemia	68.66 % 46 casos
Casos Normales	31.34 % 21 casos

TOTAL DE 100% N° de casos: 67 casos
 PORCENTAJE

En los pacientes que presentan neutrofilia se observa que lo que predomina en porcentaje: neutrofilos abastados 75%, juveniles 25% (40 casos de un número total 67), así como también alteraciones en el color anacitosis, tamaño (macro, microcitos), forma poiquilocitosis permanente e irreversible y otras. Numeración plaquetaria normal, generalmente.

¿EL ODONTOESTOMATOLOGO ESTA EN CONDICIONES DE ESTABLECER PRESUNCION DIAGNOSTICA EN PACIENTES CON HIV/SIDA?

Si lo está, por lo siguiente sin que esto signifique cumplir funciones que como médico de la boca (Odontología especialidad de la Medicina) no le corresponde y más aun dada a sus funciones inherentes a su profesión que a diario cumple en la atención de los pacientes (hospitales, postas médicas, clínicas, consultorios) y el alto riesgo que está expuesto tanto él como el asistente dental, puede considerar dentro de su Plan de Tratamiento lo siguiente:

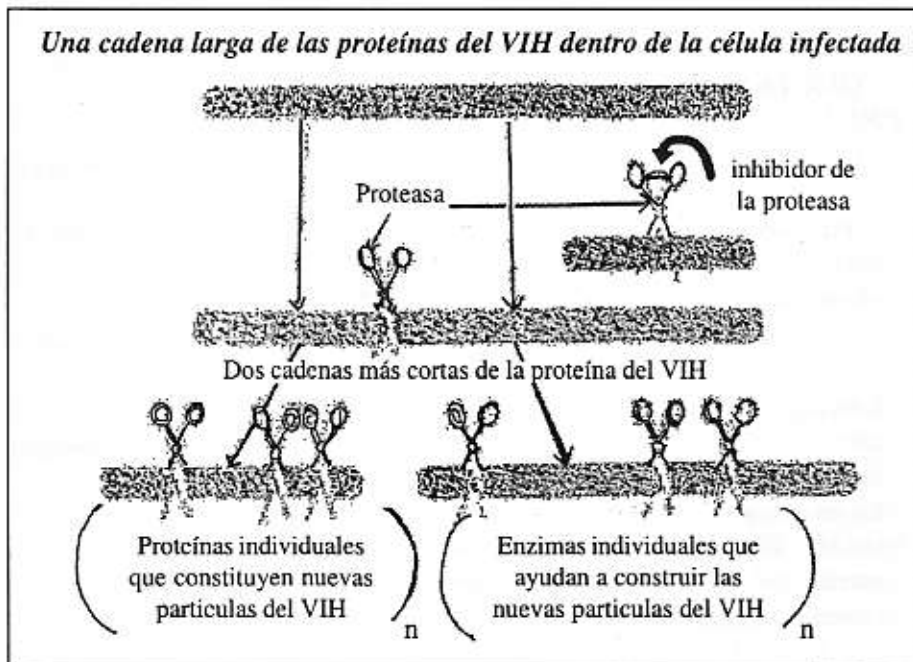
- a. Examen Clínico Odontoestomatológico
- b. Disminución del flujo salival
- c. Infecciones oportunistas (por ejemplo la candidiasis)
- d. Dosaje de hemoglobina.
- e. Disminución del peso corporal
- f. Prueba de Elisa y/o Interconsulta con el médico especialista.
- g. Hemograma de Shilling

Con todos estos datos clínicos y de laboratorio remitirlos al médico especialista (Enfermedades infecciosas y Medicina Tropical) como autoridad médico para su confirmación y luego establecer el tratamiento oportuno respectivo (92, 23, 24, 37, 49, 64, 70, 74, 75, 80).

CONCLUSIONES

1. El Sistema inmune de la saliva con su componente la proteasa, constituiría ser una herramienta prometedora en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las patologías bucal procedencia, sistémica, infecciosa, metabólica de enfermedades oportunistas que se presentan en las etapas o categorías de Pre SIDA, SIDA (infección del HIV).
2. La actividad sistemática de la proteasa salival se encuentra extraordinariamente disminuida en los pacientes con infección del HIV/SIDA y TBC 0.00043 unidades de actividad de la proteasa por hora (O.C)0043U/hr-, con promedio de Abs. 0.0078/18 horas de actividad de trabajo de la enzima en 44 pacientes.
3. Siendo estos resultados obtenidos de gran interés sugiero que para llegar a una conclusión de certeza con mayor número de casos y con el empleo de sustratos específicos teniendo en cuenta la forma de comportamiento de la enzima del VIH que es de naturaleza ácida (aspártica).

Una cadena larga de las proteínas del VIH dentro de la célula infectada



Esquema del mecanismo de acción inhibitoria de los inhibidores de proteasa sobre el enzima del VIH/SIDA.

Bibliografía

1. ASOCIATION DENTAL INTERNATIONAL Salivary components blocks HIV infección SIDA, JADA, 126, 293, Marz. 1995.
2. ACERO J., FERNANDEZ AL., CONCEJO C., BERENQUER J., MORENO V., SOMACARRERA ML., Tuberculosis gingival asociada a candidosis oral en paciente HIV positivo Medicina Oral, 2:164 -7 - 1997.
3. ATILL, y colaboradores, Evaluando el tratamiento antes y después, del tratamiento periodontal por la actividad de la proteasa J, Periodontol , Vol. 67,N.L, 1996.
4. ATILLA GUL., MEHMET BALCAN,NURGUN BICAKCI, ani ALICAN KAZANDI, Th effect of NON - Stirgical Periodontal and Adjunctive Minocycline-HCL, Treatments on the Activity of Salivary Proteases, J. Periodontol, January . 1996.
5. BARR,TW,TRHICHEL, and collabo., Oral manifestations of AIDS; Th dentist responsibility in diagnosis and treatment. Quintessence Int. 17: 711, 1986.
6. BEYNON RJ., and BOND JS (ed) Proteolytic Enzimes, A practicar Approach. IRL PRESS, Oxford University, 1994.
7. BARREN AJ., Introduction to the history and classification of tissue proteinases. Proteases in Mammalian Cells and tissues. Amsterdam Elsevier North - Hollan Biomedical Press. 1971.
8. CEBALLOS, A.A. ECHEVARRIAJM, CEBALLOS MA., Prevalencia y distribución de las candidiasis orales en pacientes con SIDA establecido; Medicina Oral 1: 6 -10 , 1996.
9. BADER HI., BOOYD RL., Long-term monitoring of adults periodontitis patients in supportive periodontal aerivcular fluid proteases with probing treatment loss 2, J. Clin. Períodontology , 26,99 - 105,1999.
10. CHAVIRA R., and collab., Assaying proteinases with Azocoll, Anal. Biochem. 136, 446, USA, 1984.
11. CHAUNCEY HH. Salivary enzymes, J.Am., Dent. Assoc., 63, 361-66, 1961.
12. FOX PC., Salivary adn salivary gland, alterati3ns in HIV infection, J. Am Dent. Assoc. 128- 46-48, 1991.
13. FELEFLI S., and collab., Oral wart trends in HIV infection ad the protease inhibitors, Berin dental Clinio, Haylor College of Medicine, Houston, Last Updated May 26, 2,000.
14. INGMAN T., SOSA T., LINDY O., Salivary collagen and protease as biochemical markers of periodontal tissue destruction in adult and localized juvenile periodontitis Oral Microbiol.Immunol, 8: 298 - 305, Finlandia, Oct.1993.
15. ICHIKAWA S., and collabo., Studies on the usefulness o saliva for detection of antibodies to HIV - 1, Kansens hogaku Zasshi, oct. 7 (10) , 1031, 7, 1993.
16. KLEIN RS, HARRIS CA, SMALL CB., et al., Oral candidiasis in high - risk patients as the initial manifestarion of the acquired and immunodeficiency syndrome, N.Eng. J.Med. 311: 354,1984.
17. LISEC A., Saliva y SIDA Za zivot, izdante U praví tree nutak, Dakovo, s.270 - 271, 1994.
18. MALAMUD and collab., HIV the oral cavity virus víral inhibitory activity and intivital antibodies,; Rev.Crit. Rev. Oral Med-, 4(3-4), 1993.
19. GHE MMC,MICHALCK JR., Immunobiology of dental caries, inicrobial aspectsm and local, Inmunity Ann Rev. Microbiol 35: 595, 1981.
20. NIEMEN A., and collab. The effect to Treatment oon tlie Activity of salivary proteases and glycosidads in adults with advanced periodontitis J, Periodontol. 64, 297-301, USA., 1993.
21. NAVAZESH M., MULLIGAN R., and collab. Lontitudinal Evaluation of Xerostomia and salivary gland, hypofunction in HIV woom n., J, dent Res. 77, 1281, 1998.
22. NAKAMURA M., SLOTS J., Salivary enzymes origen and relations at the periodontal disease, J., Periodont. Res.18 197-301-1993.
23. NAVAZESHN H., and colab. The rol of salivary measurements in the Diagnosis of salivary Autoinnunc Discases saliva as a Diagnostic fluid. Methods of collecting saliva, The New York Academy of Sciences, 1993.
24. PC FOX et al., Salivary alterations in HIV infected persons., IV International Confereiece on AIDS, Stockholm Vol. 2, N 2614, 1988.
25. PARRY JV., PERRY KR., MORTIMEER RP., Sensitive, assays for viral antibodies in saliva an alternative to tests on serum Lancet 2: 72 - 5, 1987.
26. SREEBNY,LM, VALDINI A., Xerostomia. Part I Relations hip to other oral segmptonis and saliva gland hipofunction oral. Surg Oral Medic Oral Path oof 451-58. 1989.
27. TORRES AND., colaboraciones, Enfermedades Estomatológicas y Síndrome de Inmunodeficiencia. Rev. Atenco Odontológico Argentino, 24 (1) : 69 - 96, Ener. Mar. 1.989.
28. UITTO VJ., and collab., Salivary collagenase, Origen, característics and relation ship to periodontal health, J., Periodont. Res. 25:135-142, 1990
29. VARGAS VA., Formas en que se manifiestan las patologías bucales más comunes en pacientes VIH/SIDA de la Unidad de cuidades elementales, congreso Latinoamericano de Enfermedades de Transmisión Sexual, Lima, Diciembre 1997.