

Infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y su asociación con manifestaciones orales

Infection with the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and its association with oral manifestations

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e sua associação com manifestações orais

COLCIENCIAS TIPO3. ARTÍCULO DE REVISIÓN

RECIBIDO: MAYO 17, 2012; ACEPTADO: JULIO 19, 2012

Mónica Chávez¹

monikchavez@gmail.com

Norma E. Gonzales²

normagv@hotmail.com

Diego F. Sánchez²

difesa1967@gmail.com

Universidad Santiago de Cali, Colombia (1)

Institución Universitaria Colegios de Colombia [UNICOC] (2)

Resumen

Las manifestaciones orales en pacientes infectados por VIH son múltiples, variadas y a veces constituyen la primera evidencia de que albergan el virus. La variabilidad interindividual en la progresión a SIDA se relaciona con factores que modifican la relación Virus-Paciente. Algunos mecanismos inmunológicos estarían involucrados con la infección y contribuirían al deterioro progresivo de la función inmune y a la progresión de la enfermedad hasta el SIDA, así como factores virológicos asociados a las altas tasas replicativa y mutacional virales, que desencadenan la elevada variabilidad del virus, con infecciones más severas y notables manifestaciones orales. Los pacientes infectados con variantes virales con tasa de replicación y carga viral bajas manifiestan lenta progresión a la enfermedad y disminución en la severidad de las enfermedades asociadas. En este artículo se revisan aspectos relacionados con los pacientes VIH y su relación con factores ambientales, virales, genéticos y la respuesta inmune efectiva en la mucosa oral, que influyen en la progresión a SIDA.

Palabras Clave

VIH/SIDA; no progresores; manifestaciones orales; inmunidad; coinfecciones.

Abstract

Oral manifestations in HIV-infected patients are many, varied and sometimes are the first evidence that harbor the virus. inter-individual Variability in the progression to AIDS is related to numerous factors that modify the the Virus-patient relationship. Some immunological mechanisms would be involved with the infection and contribute to the progressive deterioration of immune function and disease progression to AIDS and virological factors associated with high rates and mutational viral replicative, triggering the high variability of the virus, with more severe infections and oral manifestations remarkable. Patients infected with viral variants with replication rate and low viral load manifest slower disease progression and decrease in the severity of the associated diseases. This article reviews aspects of HIV patients and its relationship with environmental factors, viral, genetic and effective immune response in the oral mucosa, which influence the progression to AIDS.

Keywords

VIH/SIDA; non-progressors; oral manifestations; Immunity; coinfections.

Resumo

As manifestações orais em pacientes infectados pelo HIV são muitas e variadas e por vezes, constituem-se na primeira evidencia de que o vírus se encontra albergado no corpo. A variabilidade inter-individual na progressão da AIDS está relacionada com fatores que modificam a relação vírus-paciente. Alguns mecanismos imunológicos estariam envolvidos com a infecção e contribuiriam no deterioro progressivo da função imune e na progressão da doença até se converter em AIDS, assim como fatores virológicos associados às altas taxas replicativas e mutacionais virales, que desencadeiam na elevada variabilidade do vírus, com infecções mais graves e com notáveis manifestações orais. Os pacientes infectados, com variantes virais, com taxas de replicação e carga viral baixa, manifestam uma progressão lenta da doença e uma diminuição na severidade das doenças associadas. Neste artigo se revisam aspectos relacionados com pacientes portadores de VIH e a sua relação com fatores ambientais, virales, genéricos e na resposta imune afetiva na mucosa oral, que influem na progressão do AIDS.

Palavras chave

IHV/AIDS; não progressores, manifestações orais, imunidade, co-infecções.

I. INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es un retrovirus que infecta principalmente células T CD4⁺. El curso de la enfermedad varía de un paciente a otro, comienza como un síndrome agudo asociado a la infección primaria, pasa luego a un estado prolongado o crónico asintomático, hasta una enfermedad en la fase de crisis conocido como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)¹. Cerca de un 80-90% de las personas infectadas manifiestan este curso de la infección y en ausencia de una terapia anti-retroviral potente, la mayoría de estos pacientes tarda entre 8 y 10 años en evolucionar hacia la fase SIDA¹⁻³. Estos pacientes son los denominados *progresores típicos* y presentan diversas manifestaciones clínicas durante el transcurso de la infección. En la fase crónica asintomática de la infección se destacan las lesiones orales como: leucoplasia vellosa, candidiasis pseudomembranosa aguda, gingivostomatitis, herpes simplex, gingivitis, periodontitis, úlceras inespecíficas y lesiones difusas por varicela zóster. En la fase de SIDA son comunes la candidiasis oral, el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin, la histoplasmosis y las úlceras por citomegalovirus, entre otras manifestaciones^{4,5}.

Existe una población de individuos infectados (5-10%) que progresan rápidamente a la enfermedad y son los llamados *progresores rápidos*⁶. Estos pacientes registran altos niveles de carga viral que se mantienen en el tiempo, la respuesta inmune generalmente es defectuosa, con niveles de anticuerpos bajos o ausentes; algunos investigadores sostienen que pueden estar infectados con cepas de VIH más virulentas ó que se replican más rápidamente^{2,6}. Por otra parte, existen personas infectadas con capacidad de controlar el virus durante mucho más de una década, permanecen asintomáticos sin tomar nunca medicamentos antirretrovirales, presentan un bajo número de células infectadas, bajos niveles de viremia, función inmunológica normal con un tejido linfóide normal; son los denominados *no progresores de largo término* (LTNP)⁶⁻⁸. También se han identificado individuos que, a pesar de permanecer altamente expuestos al virus, permanecen seronegativos y son conocidos como expuestos no identificados (ENI)⁷.

La activación del sistema inmune es un factor esencial para una respuesta apropiada para el VIH, particularmente la respuesta inmune celular citotóxica^{8,9}. Sin embargo, la severidad de la infección se puede relacionar con la generación de la variabilidad genética del virus^{10,11}. La

infección inicialmente se establece con una variante viral en particular, y a una alta frecuencia de mutación se llega a poblaciones con variantes virales genéticamente relacionadas llamadas cuasiespecies virales¹².

Un interrogante a resolver es establecer si las cepas que generan gran cantidad de cuasiespecies virales desencadenarán infecciones severas con notables manifestaciones orales; mientras que pacientes con cepas con una tasa de replicación y carga viral bajas desencadenan una lenta progresión a la enfermedad y, en estos individuos, las enfermedades asociadas como las manifestaciones orales están ausentes o son más benignas como en los pacientes VIH que siguen un tratamiento con la terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por su sigla en inglés)^{13,14}.

Es entonces de interés clínico y epidemiológico conocer la respuesta inmune de la mucosa oral como medio para establecer las características específicas de los diferentes grados de la infección, que lleven a comprender la patogenia viral y la progresión de la infección hasta el SIDA.

II. VIH ASOCIADO A INFECCIONES DE LA CAVIDAD ORAL

Algunos investigadores plantean que las lesiones orales podrían ser consideradas como una fuente de información de gran valor en el diagnóstico y prognosis de la infección por VIH^{15,16}. Las evidencias que permiten considerar este hecho son el resultado de investigaciones que asocian a una gran variedad de afecciones del tejido epitelial oral con la infección por VIH¹⁵⁻¹⁷. Entre las lesiones orales asociadas con el VIH/SIDA se encuentran: la leucoplasia de células vellosas¹⁸, el Sarcoma de Kaposi¹⁹, el linfoma No-Hodgkin²⁰, la candidiasis oral^{18,21}, las úlceras orales por el virus herpes simplex²², la enfermedad periodontal²³ y la enfermedad que afectan las glándulas salivares²⁴.

Una vez se describió la leucoplasia vellosa oral o de células vellosas (OHL, por su sigla en inglés) asociada con la infección por el HIV, diversas investigaciones han proporcionando evidencia de que el Virus Epstein-Barr (VEB) es la causa más probable de esta lesión, por lo cual se sugiere renombrarla *Leucoplasia del virus Epstein-Barr*^{18, 25, 26}. El VEB se transmite a través de la saliva infectada, en el interior de la boca el paciente puede producir múltiples petequias localizadas en el paladar blando, la afección persiste de cuatro a seis semanas. En pacientes con estados

de inmunodeficiencia adquiridos o congénitos, el VEB se encuentra en Linfomas de Células B y en lesiones blancas (conocido como leucoplasia vellosa) en los bordes laterales de la lengua^{25,27}.

El sarcoma de Kaposi (SK) es la enfermedad más prevalente entre los pacientes infectados por el virus VIH²⁸. Ocasiona lesiones de un color rojizo a púrpura intenso, pueden ser maculares o nodulares, se presenta muy comúnmente en la región de los paladares duro y blando y en la encía. Las lesiones maculares son difíciles de distinguir de un hematoma persistente; mientras que las lesiones nodulares son similares a un granuloma piógeno, y pueden sangrar fácilmente al provocar algún trauma pequeño²⁹. Se ha determinado que los virus gamma herpes 8 (HHV8) y VEB estarían relacionados con el potencial oncogénico en la etiología de SK²⁹⁻³².

El linfoma no-Hodgkin (NHL) es una característica poco común de la infección por HIV. Sin embargo cerca del 4% de los pacientes con SIDA lo desarrollan durante el curso de la infección³³. Consiste en proliferaciones de células de tipo B, se caracteriza por un crecimiento rápido y experimenta una pronta ulceración con los bordes elevados, redondeados e indurados. La presencia de un linfoma en un paciente VIH es un signo de mal pronóstico. La patogénesis permanece oscura, pero existe mucho interés por determinar la posible función del virus Epstein-Barr, debido a que en un 50% de tumores relacionados con SIDA se ha demostrado la presencia del genoma del VEB^{27, 34}.

La candidiasis oral puede ser la primera señal de la enfermedad por el VIH y es un marcador importante del progreso de la infección viral³⁵. En las investigaciones adelantadas por Samaranayake y Col³⁶ se estimó una prevalencia del 33% al 50% de candidiasis oral en pacientes VIH. Se sugiere que el VIH altera la fisiología del epitelio causando secreción de sustancias inusuales, como proteasas, que ocasionan un cambio fenotípico en la levadura, permitiendo el desarrollo de cepas más virulentas con una mayor capacidad de adherencia a la superficie de la mucosa, favoreciendo la invasión del tejido. *Candida albicans* es la especie intra-oral más común y que con mayor frecuencia se encuentra en pacientes VIH positivos^{21,35,36}. Aunque la candidiasis es la infección más común, se describen con baja frecuencia otras etiologías micóticas orales como la histoplasmosis producida por *Histoplasma capsulatum*³⁷, la criptococcosis causada por *Cryptococcus neoformans*³⁸, la mucormicosis ocasionada por hongos

pertenecientes a la familia Mucoraceae y la aspergilosis causada por *Aspergillus flavus*³⁹.

Los virus herpes simplex (HSV) tipos 1 y 2 pueden desarrollar infecciones primarias o recurrentes en la cavidad oral⁴⁰. El HSV-1 es ubíquo y la exposición del humano a este virus se establece desde muy temprana edad por medio del contacto con la saliva^{22, 41}. El virus atraviesa la barrera de la mucosa sin lesiones o síntomas visibles e infecta los nervios periféricos hasta llegar a un ganglio nervioso regional, donde permanece inactivo (latente). Se presentan síntomas como alteración de la sensibilidad en el tejido afectado, caracterizado generalmente por adormecimiento o ausencia de percepción táctil o sensitiva^{22,40,41}.

La gingivostomatitis herpética es una forma leve de manifestación clínica, se presenta en forma de úlceras superficiales y puntiformes que afectan a las superficies orales queratinizadas y no queratinizadas; también puede presentarse como grandes úlceras blanquecinas, difusas, con bordes festoneados y halo eritematosos. En pacientes VIH/SIDA, la patogenia es más prolongada y las características clínicas son más marcadas, con ulceraciones mayores y más profundas con centros friables, necróticos, y acompañadas de dolor intenso^{40,41}.

La reactivación del HSV se da a partir de un virus latente que reside en el ganglio trigeminal (HSV-1) o sacral (HSV-2) conduciendo a lesiones muco-cutáneas localizadas o dispersadas. Todos los virus del herpes son capaces de penetrar y replicarse en células epiteliales y algunos se han asociado con neoplasias malignas^{22,41}.

Existe evidencia de úlceras orales co-infectadas por HSV-1, HSV-2 y citomegalovirus (CMV)⁴². El CMV se adquiere como una infección en la niñez temprana y se transmite por medio de fluidos y en el trasplante de órganos, la infección permanece en forma latente, hasta que queda comprometida la inmunidad mediada por Linfocitos T, como ocurre en los casos de la inmunosupresión inducida por el VIH. Los síntomas más comunes en un paciente con infección por CMV son faringitis leve, malestar, fiebre y linfadenopatías⁵.

Las úlceras orales con diferentes etiologías son comunes en la población general, con un 20% de individuos que experimentan aftas¹⁴. La etiología de las ulceraciones orales asociadas al HIV es multifactorial y puede ser clasificada como: infectivas (causada por hongos, bacterias, virus y protozoos), neoplásicas (que corresponde

a linfoma y carcinomas de células escamosas), aftas (úlceras no específicas y no infectivas-neoplásicas, NOS, las cuales tiene características similares a las aftas y tiene una histología no específica) y las iatrogénicas¹⁴. En esta última categoría, predominan las úlceras virales y las aftas. El virus Herpes Simplex se considera como la primera opción en la etiología de esta afección^{40,41}. Las úlceras originadas por agentes micóticos, bacterianos y protozoarios se consideran muy raras⁴⁰.

La angiomatosis eritematosa bacilar producida por *Rochalimaea henselae* también se asocia con la presencia de úlceras orales, y finalmente se describen úlceras orales en infecciones causadas por sífilis o *Mycobacterium avium intracellulare*⁴³.

Entre las enfermedades agrupadas en la enfermedad periodontal se encuentra el eritema lineal gingival caracterizado por una extensa zona eritematosa en la encía con evidencias que confirman la presencia de *Candida* spp como agente etiológico de estas lesiones⁴⁴. La gingivitis se presenta de una forma clínica denominada Gingivitis Ulcerativa Necrotizante Aguda (GUNA) y progresa rápidamente hacia una periodontitis, donde una de sus grandes características clínicas es la exfoliación del tejido gingival con una exposición del hueso alveolar, lo que clínicamente se conoce con el nombre de Periodontitis Ulcerativa Necrotizante Aguda (PUNA)⁴⁵. La afección se acompaña de dolor intenso y sangrado espontáneo. Estas patologías son consideradas infecciones fusospiroquetales que involucran a bacterias como *Treponema vincentii* y *Fusobacterium nucleatum* (esta última invade especialmente el tejido gingival). También se implica en la etiología de estas lesiones a la bacteria *Prevotella intermedia* y a las levaduras *Candida* spp⁴⁶.

III. IMPACTO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LAS LESIONES ORALES.

Cuando se estudia la estructura genética de las poblaciones del VIH se encuentra que presenta una gran diversidad genética. Esta gran diversidad viral se atribuye principalmente a la carencia de una actividad correctora de la retrotranscriptasa que favorece entonces la baja fidelidad de las nuevas copias generadas en cada evento de replicación. Otros factores que contribuyen a esta alta diversidad son la tendencia a la recombinación del genoma generando variantes muy estables como, son los subtipos observados en Sur América¹², y a la presión selectiva que impone el ambiente hospedero influenciada en gran

medida por la terapia antirretroviral⁴⁷.

En los países desarrollados, los virus clasificados en el subtipo B son los que más han sido enfrentados a la HAART⁴⁸. La HAART emplea principalmente los inhibidores de la proteasa (PI)⁴⁹ y los inhibidores nucleosídicos (NRTI) y no nucleosídicos (NNRTI) de la transcriptasa reversa⁵⁰. Esta terapia ha favorecido la disminución en la transmisión viral, la morbilidad y la mortalidad por esta infección; pero ha creado el surgimiento de variantes virales altamente resistentes⁴⁷.

La HAART disminuye también las lesiones orales, especialmente la candidiasis oral con una eliminación efectiva después del tratamiento⁵¹. Sin embargo, asociado a esta terapia se ha visto un incremento de otras lesiones orales⁵²⁻⁵⁵.

Aunque no es claro como la reducción de la carga viral induce el desarrollo de ciertas lesiones, y es difícil distinguir entre las manifestaciones orales asociadas al VIH y los efectos adversos de la terapia HAART entre los que se destaca el desarrollo de verrugas orales, probablemente debido a un síndrome de reconstitución inmune⁵². Diversos estudios establecen que los efectos secundarios de los NRTI se deben al efecto supresor que ejercen sobre las células de la médula ósea, la neutropenia generada desencadenaría úlceras orales recurrentes^{53,54}. Otras investigaciones han permitido asociar este tipo de inhibidores con el desarrollo de xerostomía⁵⁵ e hipopigmentación mucocutánea⁵⁶. Los reportes acerca de los efectos adversos asociados con el empleo de NRTI han sido pocos, sin embargo se ha establecido el desarrollo de eritema multiforme⁵⁷. Con el empleo del antirretroviral PI se registra el desarrollo de disgeusia⁵⁸, parestesia circumoral, quelitis⁵⁹ y xerostomía⁶⁰. Hasta la fecha no se han reportado efectos adversos en el empleo de los inhibidores de la fusión viral y ni con los antirretrovirales que han salido al mercado en los últimos años.

IV. FUNCIÓN PROTECTORA DE LA MUCOSA ORAL.

Los tejidos orales son naturalmente resistentes a la infección con el virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I), diferente a los tejidos genital y ano-rectal⁶¹. La mucosa genital y la mucosa oral difieren en muchos aspectos que pueden influir en la susceptibilidad del tejido al virus, incluyendo la arquitectura del epitelio, la composición y la viscosidad de los fluidos que bañan estos sitios y la respuesta inmune local⁶².

Se desconoce si las co-infecciones o una previa exposición a ciertos patógenos contribuyen a la susceptibilidad al HIV; pero algunos investigadores sugieren que las lesiones periodontales se convierten en una puerta de entrada del VIH a través del tejido vascularizado de la encía para esparcirse por el tejido linfóide asociado a mucosas o mediante el estímulo de la respuesta inmune inflamatoria sistémica⁶³. Investigaciones que apoyan esta hipótesis han demostrado la existencia de un receptor para el virus en las células epiteliales de la cavidad oral, denominado anexina II⁶⁴. En ensayos realizados en primates *Macaccus rhesus*, se determinó que el debilitamiento del sistema inmune en la cavidad oral facilita la entrada viral a través de la mucosa por el mecanismo transcitosis, cual permite la dispersión viral a través del tejido linfóide⁶⁵. Sin embargo, la mayoría de los investigadores establecen que en la saliva existen factores inhibitorios⁶⁶⁻⁶⁹. Entre ellos, sustancias inhibitorias de la inflamación como la proteína activa contra las proteasas del neutrófilo (SLPI)⁶⁷⁻⁶⁹. En este sentido, se ha establecido que los bajos niveles de esta proteína facilitan la infección por el virus VIH, como ha sido demostrado en la mucosa de la vagina de madres infectadas⁶⁷ y en la saliva de los bebés VIH⁶⁸. Los estudios de expresión de la proteína SLPI han determinado que la mayor producción se encuentra en las glándulas salivares y las células epiteliales ductales⁶⁹.

La proteína SLPI es una proteína de 107-kDa, producida y secretada por las células epiteliales en la superficie de las mucosas⁷⁰, la piel⁷¹, los neutrófilos⁷² y los macrófagos estimulados por lipopolisacáridos⁷³. La SLPI participa principalmente en la defensa de la mucosa al reducir la inflamación⁷⁴, suprime la producción y actividad de la metaloproteínasa de la matriz extracelular⁷⁵, impidiendo así el daño del tejido, bloquea el crecimiento *in vitro* de bacterias⁷⁶, hongos⁷⁷ y virus diferentes al VIH⁷⁸.

Se ha establecido que la interacción de la glicoproteína viral gp120 y los componentes de la membrana celular (CD4) activa la expresión de moléculas efectoras de la inflamación como son: el factor de transcripción NF- κ B, la proteína activadora tipo 1 (AP-1) y la proteína potenciadora de la CAAT/EBP. Todas estas proteínas se unen a la región promotora del gen que codifica para la proteína SLPI^{79, 80}. La proteína SLPI actuaría en este caso, como un mecanismo que deprime la expresión de las moléculas inflamatorias disminuyendo la respuesta inflamatoria local dependiente del factor NF- κ B en las

células endoteliales y los macrófagos⁸⁰. Otro mecanismo que estimula la producción de SLPI se da mediante las interacciones entre el citomegalovirus, el virus de la influenza y el virus respiratorio sincitial con los receptores similares a Toll (TLRs), que se encuentran en la superficie de las células epiteliales y de leucocitos, que también estimulan los activadores de la inflamación como los factores NF- κ B y AP-1⁸¹.

V. NO PROGRESORES DE LARGO TÉRMINO EN LA INFECCIÓN VIH

La resistencia a la infección por el VIH no sólo se observa en ciertos tejidos. Desde que inicio la pandemia del SIDA, en 1981, existe un pequeño grupo de individuos infectados con el VIH con una marcada tendencia a desarrollar muy lentamente la enfermedad. Estas personas son conocidos como no progresores de largo término (long-term non-progressors, LTNPs). Lo que hace que personas infectadas sean capaces de controlar el VIH durante más tiempo sigue constituyendo un misterio, y el asunto se complica aún más dado que podría deberse a diferentes factores en cada persona. Los investigadores empezaron a estudiar a los LTNP que hace más de 25 años tienen el virus sin manifestar la enfermedad e identificaron varias posibles explicaciones para el hecho de que algunas personas tengan la capacidad de controlar el VIH de forma más eficaz que otras^{82,83}.

Hasta el momento no se ha establecido si hay un determinante genético específico para la no-progresión. Sin embargo, algunos investigadores establecen que ciertas propiedades genéticas permiten a las células inmunológicas de una persona señalar y eliminar al VIH de forma más eficaz. Se ha asociado la presencia de los alelos HLA-B27, B57 y B51 con una lenta progresión⁸³. Se ha demostrado también una fuerte asociación entre la presencia del alelo de clase I B*5701 y la infección no progresiva⁸.

Otros estudios atribuyen a estos pacientes un sistema inmune particularmente eficiente en la respuesta a la replicación del VIH. La respuesta inmunológica por Linfocitos T Citotóxicos (LTC), dirigida específicamente a las proteínas de la cápside viral, parece estar asociada con disminución de la progresión de la enfermedad por VIH^{84,85}. El reconocimiento de ciertos epítopes presentados por moléculas de células presentadoras de antígeno (CPA) clase I a los LTC puede originar una potente actividad anti-viral⁸⁵, lo cual podría explicar la asociación de diferentes alelos clase I del CPA con la

progresión lenta de la infección. Los linfocitos T CD4⁺ son reguladores de la respuesta inmunitaria contra el VIH, siendo necesarios para el mantenimiento de la actividad de los LTC⁸⁶. Se ha observado que inóculos pequeños del virus pueden desencadenar una respuesta tipo Th1 y exposiciones a una mayor cantidad de virus, una respuesta Th2, siendo la respuesta Th1 protectora frente a inóculos posteriores⁸⁷. Quizás esta observación pueda explicar, la progresión lenta de la infección en algunos pacientes despertando una respuesta inmune Th1.

Existen varias hipótesis que explican la existencia de los controladores del VIH. Una de ellas establece que las cepas virales atenuadas puedan deberse a una delección en el gen *nef* o una mutación puntual en el gen *vpr*⁸⁸. Otra hipótesis establece que existen poblaciones de células T CD4⁺ con una marcada reducción en la susceptibilidad a la infección por el VIH⁸⁹. Se ha identificado a personas que, en la superficie de las células T CD4 carecen de un receptor que normalmente es empleado por el VIH para entrar y posteriormente infectar la célula, haciéndolas más resistentes a la infección⁹⁰. El VIH-1 necesita de dos receptores para entrar en las células humanas: el receptor CD4⁺ presente en algunas células del sistema inmunológico y los receptores de citoquinas, que actúan como co-receptores y necesarios para la entrada del VIH-1 en las células CD4⁺⁸⁹. La mayoría de las cepas circulantes del VIH-1 utilizan el co-receptor de citoquinas CCR5 y se conocen como cepas macrófago-trópicas (M-trópicas)⁹⁰. Este co-receptor está presente en macrófagos, monocitos y algunas células T⁹¹. Otros subtipos de VIH, llamados virus T-trópicos, requieren su unión al receptor CD4⁺ y al co-receptor de citoquinas CXCR4, también conocido como fusina o LESTR que se ubica sobre la superficie de células T⁹². Posteriormente se identificó otro correceptor del VIH, el CX3CR1, que normalmente actúa como receptor de un compuesto químico producido por el propio organismo, la quimioquina llamada fractalina⁹³.

Algunos investigadores sostienen que las delecciones en estos co-receptores pueden ser la clave para desarrollar cierta resistencia a la infección por el VIH. La delección de 32 pares de bases reportada en el gen del CCR5, se asocia con un riesgo menor de ser infectado por el virus, y los sujetos que son heterocigotos para la delección presentan una progresión más lenta de la enfermedad⁹¹. Los estudios llevados a cabo por investigadores españoles con el gen CX3CR1 establecen un efecto sobre la progresión de la infección. Las variaciones genéticas del CX3CR1 (249I A-

G) generan un polimorfismo conocido como CX3CR1 249I, que explicaría en parte la progresión rápida de la infección por VIH⁸². Actualmente se establece que los receptores de quimioquinas se convierten entonces, en factores genéticos del huésped que pueden afectar la susceptibilidad a la infección por VIH o la velocidad de progresión de la enfermedad una vez que el individuo se infecta⁹²⁻⁹⁴.

VI. CONCLUSIONES

Indudablemente las características genéticas del huésped (repertorio HLA, perfil de citoquinas así como sus receptores), influye en la susceptibilidad frente al VIH-1, la intensidad y diversidad de la respuesta inmune del huésped frente al virus.

Existe un gran vacío acerca de la prevalencia y la historia de las lesiones orales y el comportamiento en individuos ENI y LTNP. Los pacientes LTNP no solo presentan diferencias con progresores rápidos y típicos en la respuesta al VIH, también se han visto diferencias en las enfermedades asociadas a la infección como las lesiones orales.

El estudio de los factores involucrados en la resistencia a la infección en tejidos como la mucosa oral en los individuos ENI y LTNP abre el camino para develar las claves esenciales para comprender la patogenia de la infección y en el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas.

VII. REFERENCIAS

1. Mindel A, Tenant-Flowers M. ABC of AIDS: Natural history and management of early HIV infection BMJ. 2001; 322:1290-1293
2. Blanco JL, Mallolas J, Pérez-Cuevas JB y Gatell JM. Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH-1. En J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró y J. Mallolas. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson S.A.; 2002. p. 47-58.
3. Soriano V, González-Lahoz J. Manual del Sida. Barcelona: Permanyer S.A.; 2001. p. 146-57.
4. Scully C y Porter S.. ABC of oral health: Swellings and red, white, and pigmented lesions. B M J. 2000; 321:225-228.
5. Chapple I L C y Hamburger J. The significance of oral health in HIV disease. Sex. Transm Inf. 2000; 76:236-243
6. Soriano V, Benito J, Martín R, Del Romero J. Cofactores. Progresores rápidos y lentos. En V. Soriano y J. González-Lahoz. Manual del SASDA. Barcelona: Permanyer S.A. 2001. p. 146-57.
7. Easterbrook PJ. Long term non-progression in HIV infection: definitions and epidemiological issues. J Infect. 1999; 38(2):71-73).
8. Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. Nat Immunol 2002;3:1061-1068.
9. Schneider-Schaulies S, Dittmer U. Silencing T cells or T-cell silencing: concepts in virus-induced immunosuppression. J. Gen. Virol. 2006; 87:1423-1438.

10. Carrie D, Lisa MD. Clinical Significance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication Fitness. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20 (4):550-578.
11. Essex M. State of the HIV pandemic. *J Hum Virol.* 1998; 1:427-9.
12. Domingo, E., E. Martínez-Salas, F. Sobrino, J. C. de la Torre, A. Portela, J. Ortin, C. Lopez-Galindez, P. Perez-Brena, N. Villanueva, R. Najera. The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance a review. *Gene* 40:1-8. *Agent Chem.* 1985; 48:3552-3555.
13. Spira S, Wainberg MA, Loemba H, Turner D y Brenner BG. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. *J. Antimicrob. Chem.* 2003; 51:229-240.
14. Birnbaum W, Hodgson TA, Reichart PA, Sherson W, Nittayannanta SW, Axéll TE. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy. *Oral Dis* 82002 (Suppl 2):110-114.
15. Badri M, Maartens G, Wood R. Predictors and prognostic value of oral hairy leukoplakia and oral candidiasis in South African HIV-infected patients. *S Afr Dent J* 2001;56:592-596.
16. Baqui AA, Meiller T, Jabra-Rizk M, Zhang M, Kelley J, Falkler W. Association of HIV viral load with oral diseases. *Oral Dis* 1999; 5:294-298.
17. Begg MD, Lamster IB, Panageas KS, Mitchell-Lewis D, Phelan JA, Grbic JT. A prospective study of oral lesions and their predictive value for progression of HIV disease. *Oral Dis* 1997; 3:176-183.
18. Chattopadhyay A, Caplan DJ, Slade GD, Shugars DC, Tien HC, Patton LL. Incidence of oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults in North Carolina. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99:39-47.
19. Mosam A, Hurkchand H P, Cassol E, Page T, Cassol S, Bodasing U, Aboobaker J, Dawood H, Friedland G H y Coovadia H M. Characteristics of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma among women and men in South Africa. *Int J STD AIDS.* 2008; 19:400-405.
20. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351:1833-9.
21. Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2002; 31:5-10.
22. Casariego Z, Micinquevich S, Gomez MA. HPV in "carcinoma in situ" associated with HIV/AIDS infection: a case report. *Med Oral* 2002; 7:84-88.
23. Robinson PG, Sheiham A, Challacombe SJ. Gingival ulceration in HIV infection. A case series and case control study. *J Periodontol* 1998; 25:260-7.
24. Navazesh M, Mulligan R, Barron Y, Redford M, Greenspan D, Alves M, et al. A 4-year longitudinal evaluation of xerostomia and salivary gland hypofunction in the Women's Interagency HIV Study participants. *Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95:693-698.
25. Walling DM, Ling PD, Gordadze AV, Montes-Walters M, Flaitz CM, Nichols CM. Expression of Epstein-Barr virus latent genes in oral epithelium: determinants of the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis* 2004; 190:396-399.
26. Webster-Cyriaque J., J. Middeldorp, y N. Raab-Traub Hairy Leukoplakia: an Unusual Combination of Transforming and Permissive Epstein-Barr Virus Infections. *J Virol* 2000; 74: 7610 - 7618.
27. Pegtel DM, Jaap Middeldorp, David A. Thorley-Lawson Epstein-Barr Virus Infection in Ex Vivo Tonsil Epithelial Cell Cultures of Asymptomatic Carriers. *J Virol* 2004; 78:12613 - 12624.
28. Antman K., y Chang Y.. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 2000; 342:1027-1038.
29. Pauk J, Huang M-L, Scott JB, Wald A, Koelle DM. Timothy Schacker, Connie Celum, Stacy Selke, Lawrence Corey Mucosal Shedding of Human Herpesvirus 8 in Men. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1369-1377.
30. Webster-Cyriaque J, Duus K, Cooper C, Duncan M. Oral EBV and KSHV Infection in HIV. *Adv Dent Res.* 2006; 19:91 - 95.
31. Fakhari FD, Dittmer D P. Charting Latency Transcripts in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus by Whole-Genome Real-Time Quantitative PCR *J. Virol* 2002; 76:6213 - 6223.
32. Cerimele F, Curreli F, Ely S, Friedman-Kien AE, Cesarman E, Flore O. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Can Productively Infect Primary Human Keratinocytes and Alter Their Growth Properties. *J Virol* 2001; 75: 2435-2443.
33. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenback F. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection *Blood.* 1997; 89:1413-14.
34. Ezzat H, Filipinko D, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Murphy K., et al. Improved Survival of Patients with HIV-Related Systemic B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Expressing the Epstein-Barr Virus (EBV) in Malignant Cells Provided Patients Received HAART with Lymphoma Therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2006; 108: 4666.
35. Capoluongo ED, Moretto AG, Belardi M, Prignano G, Crescimbeni E, Cordiali P-F, et al. Heterogeneity of oral isolates of *Candida albicans* in HIV-positive patients: correlation between candidal carriage, karyotype and disease stage *J Med Microbiol.* 2000; 49: 985 - 991.
36. Samaranayake Y.H, Samaranayake L.P, Dassanayake R.S, Yau J.Y.Y, Tsang W.K, Cheung B.P. K y Yeung K.W. S. Genotypic shuffling of sequential clones of *Candida albicans* in HIV-infected individuals with and without symptomatic oral candidiasis. *J Med Microbiol* 2003; 52:349 - 359.
37. Swindells S, Durham T, Johansson SL, et al. Oral histoplasmosis in a patient infected with HIV. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:126-30.
38. Schmidt-Westhausen A, Grunewald TH, Reichart PA. Oral cryptococcosis in a patient with AIDS. A case report. *Oral Dis* 1995; 1:77-9.
39. Hodgson TA, Rachanis CC. Oral fungal and bacterial infections in HIV-infected individuals: an overview in Africa. *Oral Dis.* 2002; 8(2):80-87.
40. Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999;109:949-53
41. MacPhail L, Hilton J, Heinic G. Direct immunofluorescence vs culture for detecting HSV in oral ulcers: a comparison. *JADA.* 1995; 126:74-8.
42. Regezi J, Eversole R, Barker B, et al. Herpes simplex and cytomegalovirus co-infected oral ulcers in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol* 1996; 81:55-62.
43. Robinson P, Farthing P, Scott GM, et al. Oral *Mycobacterium avium* complex infection in a patient with HIV-related disease. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 81:177-9.
44. Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Fine JB, et al. The relationship of candidosis to linear gingival erythema in HIV-infected homosexual men and parenteral drug users. *J Periodontol* 1995; 66:30-7.
45. 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; 65:393-7.
46. Wanzala P, Riviere G, Lukehart S, Kreiss J, DeRouen T, Ndinya A. Site specific relationship between oral spirochetes and periodontal disease in human immunodeficiency infection [Abstract]. In: Tenth International Conference on AIDS. Yokohama, Japan: International Conference on AIDS. 1994; 182.
47. Hodgson TA, Greenspan D, Greenspan JS. Oral Lesions of HIV Disease and HAART in Industrialized Countries. *Adv Dent Res* 2006; 19:57-62.
48. Schinazi RF, Larder BA, Mellors JW. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *Int Antiviral News* 1997; 5:2-14.
49. Condra J. Virological and clinical implications of resistance to HIV-1 protease inhibitors. *Drug Res Updates* 1998; 1:292-9.
50. Fätkenheuer G, Romer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. *AIDS.* 2001; 15: 2334-5.
51. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* Apr 2012; 2: a007161
52. King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:641-648.
53. McNeely MC, Yarchoan R, Broder S, Lawley TJ. Dermatologic complications associated with administration of 2,3 - dideoxycytidine in patients with

- human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:1213-1217.
54. Allan JD, Connolly KJ, Fitch H, Jackson-Pope L, McLaren C, Canetta R, et al.. Long-term follow-up of didanosine administered orally twice daily to patients with advanced human immunodeficiency virus infection and hematologic intolerance of zidovudine. *Clin Infect Dis* 1993; 16(1):S46-S51.
 55. Navazesh M, Mulligan R, Komaroff E, Redford M, Greenspan D, Phelan J. The prevalence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a cohort of HIV-positive and at-risk women. *J Dent Res* 2000; 79:1502-1507.
 56. Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:327-330.
 57. Wetterwald E, Le Cleach L, Michel C, David F, Revuz J. Nevirapine-induced overlap Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1999; 140:980-982.
 58. Schiffman SS, Zervakis J, Heffron S, Heald AE. Effect of protease inhibitors on the sense of taste. *Nutrition* 1999; 15:767-772.
 59. Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. *Eur J Dermatol* 2000; 10:292-296.
 60. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al.. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European- Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1528-1533.
 61. Cohen MS, Shugars DC, Fiscus SA. Limits on oral transmission of HIV-1. *Lancet*. 2000; 356:272.
 62. Shugars DC, Alexander AL, Fu K. Endogenous salivary inhibitors of human immunodeficiency virus. *Arch Oral Biol*. 1999; 44:445-53.
 63. Moore JS, Rahemtulla F, Kent LW, Hall SD, Ikizler MR, Wright PF et al. Oral epithelial cells are susceptible to cell-free and cell-associated HIV-1 infection in vitro. *Virology* 2003; 313:343-353.
 64. Ma G, Greenwell-Wild T, Lei K, Jin W, Swisher J, Wahl SM. Secretory leukocyte protease inhibitor binds to annexin II, a cofactor for macrophage HIV-1 infection. *J Exp Med* 2004; 200:1337-1346.
 65. Liu X, Zha J, Chen H, Nishitani J, Camargo P, Cole SW, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection and replication in normal human oral keratinocytes. *J Virol* 2003; 77:3470-3476.
 66. Janna NK, Gray LR, Shugars DC. Human immunodeficiency virus Type I stimulates the expression and production of Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) in Oral Epithelial Cell: a Role for SLPI in Innate Mucosal Immunity. *J Virol* 2005; 79:6432-6440.
 67. Pillay K, Coutoudis A, Agadzi-Naqvi AK, Kuhn L, Coovadia HM, Janoff E. N. Secretory leukocyte protease inhibitor in vaginal fluids and perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis*. 2001; 183:653-656.
 68. Farquhar C, VanCott TC, Mbori-Ngacha DA, Horani L, Bosire RK, Kreiss JK, et al. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor is associated with reduced transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast milk. *J Infect Dis* 2002; 186:1173-1176.
 69. Lin AL, Johnson DA, Stephan KT, Yeh CK. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor increases in HIV infection. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33:410-416.
 70. Sørensen OE, Cowland JB, Theilgaard-Mönch K, Liu L, Ganz T., Borregaard N. Wound healing and expression of antimicrobial peptides/polypeptides in human keratinocytes, a consequence of common growth factors. *J Immunol* 2003; 170:5583-5589.
 71. Abe T, Kobayashi N, Yoshimura K, Trapnell BC, Kim H, Hubbard RC, et al. Crystal.. Expression of the secretory leukoprotease inhibitor gene in epithelial cells. *J. Clin. Investig*. 1991; 87:2207-2215.
 72. Sallenave JM, Si-Tahar M, Cox G, Chignard M, Gaudie J. Secretory leukocyte proteinase inhibitor is a major leukocyte elastase in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 1997; 61:695-702.
 73. Hiemstra PS. Novel roles of protease inhibitors in infection and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2002; 30:116-120.
 74. Mulligan MS, Lentsch AB, Huber-Lang M, Guo R-F., Sarma V, Wright CD, et al. Anti-inflammatory effects of human forms of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Pathol* 2000; 156:1033-1039.
 75. Zhang Y, DeWitt DL, McNeely TB, Wahl SM., Wahl LM. Secretory leukocyte protease inhibitor suppresses the production of monocyte prostaglandin H synthase-2, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases. *J Clin Investig*. 1997; 99:894-900.
 76. Hiemstra PS, Maassen RJ, Stolk J, Heinzel-Wieland R, Steffens GJ, Dijkman J H. Antibacterial activity of antileukoprotease. *Infect Immun*. 1996; 64:4520-4524.
 77. Tomee JF, Hiemstra PS, Heinzel-Wieland R, Kauffman HF. Antileukoprotease: an endogenous protein in the innate mucosal defense against fungi. *J Infect Dis*. 1997; 176:740-747.
 78. Beppu Y, Imamura Y, Tashiro M, Towatari T, Ariga H, Kido H. Human mucus protease inhibitor in airway fluids is a potential defensive compound against infection with influenza A and Sendai viruses. *J Biochem* 1997; 121:309-316.
 79. Henriksen, PA, Hitt M, Xing Z, Wang J, Haslett C, Riemersma RA, et al. Adenoviral gene delivery of elafin and secretory leukocyte protease inhibitor attenuates NF- κ B-dependent inflammatory responses of human endothelial cells and macrophages to atherogenic stimuli. *J Immunol* 2004; 172:4535-4544.
 80. Mulligan MS, Lentsch AB, Huber-Lang M, Guo RF, Sarma V, Wright CD, et al. Anti-inflammatory effects of human forms of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Pathol*. 2000; 156:1033-1039.
 81. Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:637-646.
 82. Vidal, F. Spanish HIV-1-Infected Long-Term Nonprogressors of More Than 15 Years Have an Increased Frequency of the CX3CR1 249I Variant Allele. *J Acq Imm Def Syn* 2005; 40(5): 527-531.
 83. Mikhail M, Wang B, Saksena, NK.. Mechanisms involved in non-progressive HIV disease. *AIDS Rev* 2003;5, 230-244..
 84. Koup R, Safrit J, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary HIV-1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-4655.
 85. Harrer T, Harrer E, Kalams S, Barbosa P, Trocha A, Johnson RP, et al. Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term nonprogressing HIV-1 infection: breadth and specificity of the response and relation to "in vivo" viral quasispecies in a person with prolonged infection and low viral load. *J Immunol* 1996; 156: 2616-2623.
 86. Migueles SA, Connors M. Long-term Nonprogressive Disease Among Untreated HIV-Infected Individuals: Clinical Implications of Understanding Immune Control of HIV *JAMA* 2010; 304: 194 - 201.
 87. Bello G, Velasco-de-Castro CA, Bongertz V, Santos Rodrigues CA, Giaccoia-Gripp CBW, Pilotto JH, et al. Immune activation and antibody responses in non-progressing elite controller individuals infected with HIV-1. *J Med Virol* 2009; 81, 1681-1690.
 88. Casartelli N, Di Matteo G, Potesta M, Rossi, P, Doria M . CD4 and major histocompatibility complex class I downregulation by the human immunodeficiency virus type 1 nef protein in pediatric AIDS progression. *J Virol* 2003; 77: 11536-11545..
 89. Garzino A, De Vico A, Gallo R. The rol of chemokinas in human immunodeficiency virus infection. *Inmunol Rev* 2000; 177:79-87.
 90. Cashin K, Roche M, Sterjovski J, Ellett A, Gray LR, Cunningham AL, et al. Alternative Coreceptor Requirements for Efficient CCR5- and CXCR4-Mediated HIV-1 Entry into Macrophages *J Virol* 2011; 85: 10699 - 10709.
 91. Edo-Matas D, Lemey P, Tom JA, Serna-Bolea C, van den Blink AE, van 't Wout AB, et al. Suchard Impact of CCR5delta32 Host Genetic Background and Disease Progression on HIV-1 Intra-host Evolutionary Processes: Efficient Hypothesis Testing through Hierarchical Phylogenetic Models. *Mol Biol Evol* 2011; 28: 1605 - 1616.
 92. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Samson M, Peiper SC, Parmentier M, Collman RG, and Doms RW: A dual-tropic primary HIV-1 isolates that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996; 85:1149-1158.
 93. Agrawal L, Maxwell CR, Peters PJ, Clapham PR, Liu SM., Mackay CR, et al. Complexity in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) co-receptor usage: roles of CCR3 and CCR5 in HIV-1 infection of monocyte-derived macrophages and brain microglia *J Gen Virol* 2009; 90: 710 - 722.
 94. Poropatich K, Sullivan DJ. Human immunodeficiency virus type 1 long-term non-progressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non-progression *J Gen Virol* 2011; 92: 247 - 268.

VIII. CURRÍCULOS

Mónica Chávez Vivas. Ph.D. en Ciencias de la Universidad de Chile. Tecnóloga Química, Licenciada en Biología y Química y Magister en Ciencias Básicas de la Universidad del Valle (Colombia). Profesora de dedicación exclusiva del Departamento de Ciencias Biomédicas y miembro del Grupo de Investigación GEFME de la Facultad de Salud de la Universidad Santiago de Cali.

Norma E. Gonzales. Profesora del Departamento Ciencias Biomédicas de la Facultad de Salud de la Universidad Santiago de Cali, y del Programa de Odontología de la Institución Universitaria Colegios de Colombia (UNICOC).

Diego F. Sánchez. Odontólogo del Colegio Odontológico Colombiano, con especialización en Cirugía y traumatología buco-maxilo-facial y Maestría en Cirugía y Traumatología (Universidad Federal de Rio de Janeiro), y en Gestión de la Salud (Universidad Icesi, Cali). Profesor Catedrático del Programas de Odontología y la Especialización en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar, de la Institución Universitaria Colegios de Colombia (UNICOC).