

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE PERIODONCIA

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR HERPES VIRUS EN LA ETIOLOGÍA DE LA  
ENFERMEDAD PERIODONTAL**

Trabajo especial presentado ante la ilustre  
Universidad Central de Venezuela por la  
Odontóloga Lisbeth Cruz Rodríguez, para  
optar por el título de especialista en  
Periodoncia

Caracas, Mayo 2008

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE PERIODONCIA

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR HERPES VIRUS EN LA ETIOLOGÍA DE LA  
ENFERMEDAD PERIODONTAL**

Autor: Od. Lisbeth Cruz Rodríguez

Tutor: Dra. María Correntí

Caracas, Mayo 2008

Aprobado en nombre de la  
Universidad Central de Venezuela  
por el siguiente jurado examinador:

-----  
(Coordinador) Nombre y Apellido  
C.I:

-----  
FIRMA

-----  
Nombre y Apellido  
C.I:

-----  
FIRMA

-----  
Nombre y Apellido  
C.I:

-----  
FIRMA

Observaciones \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Caracas, Mayo de 2008

## DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen Santísima.

A mis padres, por estar siempre conmigo apoyándome.

## AGRADECIMIENTOS

Debo hacer especial mención a todas aquellas personas que de alguna u otra forma fueron colaboradores fieles para la realización de este trabajo especial de grado especialmente a:

Dra. Maria Correnti, Profesor Asociado, por ser mi tutora y llevarme de la mano para alcanzar la culminación de este trabajo con mucha dedicación, sus enseñanzas y consejos me guiaron hasta el final.

Dra. Laura Escalona, Profesor Asociado,.. especialista en Periodoncia, por su interés y apoyo incondicional en el material científico brindado y estímulo constante.

Dra. Cecilia Montaña, Profesor Asistente, especialista en Periodoncia por sus sugerencias y muchas enseñanzas durante este largo camino.

Dra. Victoria Criado, Profesor Asistente, especialista en Periodoncia, madrina de mi promoción por estar siempre pendiente, apoyándome incondicionalmente.

A mis compañeros del Postgrado, por el respeto, solidaridad y amistad demostrada hacia mi.

## LISTA DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA</b>	<b>iv</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>v</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>x</b>
<b>I.- INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>II.- REVISION DE LA LITERATURA</b>	<b>4</b>
<b>1.- ENFERMEDAD PERIODONTAL</b>	<b>4</b>
<b>1.1.- Definición de la enfermedad periodontal</b>	<b>4</b>
<b>1.2.- Introducción a la inmunología</b>	<b>8</b>
<b>1.2.1.- Células del sistema inmune</b>	<b>8</b>
<b>1.2.2.- Respuesta inmunológica</b>	<b>13</b>
<b>1.3.- Respuesta inmunológica a la periodontitis</b>	<b>17</b>
<b>2.- INFECCION VIRAL</b>	<b>24</b>
<b>2.1.- Definición de los virus</b>	<b>24</b>
<b>2.2.- Características generales de los virus</b>	<b>24</b>
<b>2.3.- Morfología y estructura de los virus</b>	<b>26</b>
<b>2.4.- Mecanismo de replicación</b>	<b>28</b>

<b>3.- INFECCION POR VIRUS HERPES</b>	<b>31</b>
<b>3.1.- Características biológicas de los virus herpes</b>	<b>31</b>
<b>3.2.- Virus Herpes Simple (VHS)</b>	<b>33</b>
<b>3.2.1.- Virus Herpes Simple Tipo 1 (VHS-1)</b>	<b>35</b>
<b>3.2.2.- Virus Herpes Simple Tipo 2 (VHS-2)</b>	<b>38</b>
<b>3.2.3.- Virus Epstein Barr (VEB)</b>	<b>39</b>
<b>3.2.4.- Citomegalovirus Humano (CMVH)</b>	<b>41</b>
<b>3.2.5.- Virus Herpes 6 (VH-6)</b>	<b>43</b>
<b>3.2.6.- Virus Herpes 7 (VH-7)</b>	<b>44</b>
<b>3.2.7.- Virus Herpes 8 (VH-8)</b>	<b>45</b>
<b>3.3.- Respuesta inmune viral</b>	<b>45</b>
<b>3.4.- Mecanismos de evasión viral</b>	<b>49</b>
<b>4.- PRESENCIA DE VIRUS HERPES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL</b>	<b>52</b>
<b>a.- Detección del virus en el tejido gingival.</b>	<b>57</b>
<b>b.- Mayor frecuencia de Virus en Tejidos con Periodontitis que en los Tejidos sanos.</b>	<b>58</b>
<b>c.- Mayor frecuencia de Herpes Virus en el Fluido Crevicular del Periodonto enfermo.</b>	<b>59</b>

<b>d.- Mayor Proporción de Virus en la Placa Subgingival en Periodonto enfermo que en Periodonto sano.</b>	<b>62</b>
<b>e.- Detección o actividad del Herpes Virus en el Fluido Clevicular en periodontitis crónica y periodontitis agresiva.</b>	<b>65</b>
<b>5.- INTERACCIÓN DE HERPES VIRUS CON LOS PATÓGENOS PERIODONTALES</b>	<b>67</b>
<b>6.- IMPACTO DE LOS HERPES VIRUS EN LA PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL</b>	<b>69</b>
<b>III.- DISCUSIÓN</b>	<b>79</b>
<b>IV.- CONCLUSIONES</b>	<b>82</b>
<b>V.- REFERENCIAS</b>	<b>84</b>



## LISTA DE GRÁFICOS

	PÁGINA
<b>Gráfico 1.</b> Patogénesis de la periodontitis. Tomado de Carranza	6
<b>Gráfico 2.</b> Estructura del virus. Tomado de Slots	28
<b>Gráfico 3.</b> Ciclo vital del virus in vitro. Tomado de A Jiménez R. Respuesta inmune a virus.2000	30
<b>Gráfico 4.</b> Potencial periodontopatogénico de herpes virus en enfermedad periodontal destructiva. Tomado de Slots J.2005	73
<b>Gráfico 5.</b> Esquema del proceso destructivo en la enfermedad periodontal. Tomado de Page R, Kornman K.	78

## LISTA DE TABLAS

	PÁGINA
<b>Tabla 1.</b> Clasificación de Virus Herpes Humano. Tomado de Contreras A, Slots J.	<b>33</b>
<b>Tabla 2.</b> Detección de virus herpes en lesiones de GUN, periodonto normal y mal nutrición en niños de Nigeria. Tomado de Contreras A, Slots J.	<b>54</b>
<b>Tabla 3.</b> Prevalencia de herpes virus en periodontitis en varios países. Modificado de de Contreras A, Slots J.	<b>56</b>
<b>Tabla.4.</b> Porcentaje en pacientes con diferentes herpes virus en fluido crevicular Modificado de viruses in periodontal diseases.	<b>61</b>

## RESUMEN

Los virus de la familia herpesviridae pueden estar involucrados en la patogénesis de la enfermedad periodontal. La detección de estos herpes virus se han asociado con un incremento en el número de bacterias asociadas a la enfermedad. La activación de estos virus resulta de la supresión de las defensas inmunes de los tejidos periodontales, sobrecrecimiento de los microorganismos subgingivales, a mayor liberación de citocinas y quimiocinas iniciándose una cascada de eventos citotóxicos o inmunopatológicos que producen destrucción de los tejidos periodontales.

Las infecciones por herpes virus generalmente suceden en dos fases; durante la primoinfección la clínica suele ser leve o asintomática y le sigue una fase en la que el virus permanece latente; dicho estado es interrumpido esporádicamente por periodos de activación en los que se produce una replicación viral y posiblemente de una manifestación de la enfermedad que explicaría, en parte, el progreso en episodios de la enfermedad periodontal.

En salud existe una relación homeostática entre la colonización microbiana y las defensas del hospedero; la ruptura de dicha conexión por alteración de la microflora normal o por una respuesta no apropiada del hospedero inicia la enfermedad periodontal. El balance entre los procesos de protección y destrucción del tejido es significativamente afectado por factores genéticos y ambientales como también virales.

## I.- INTRODUCCION

La periodontitis es una enfermedad infecciosa multifactorial que afecta progresivamente los tejidos de soporte de la estructura dentaria; caracterizada por la presencia de lesiones gingivales inflamatorias, formación de sacos periodontales y la pérdida de hueso alveolar. Su etiología es multifactorial y su patogenia resulta de la interacción entre una biopelícula predominantemente Gram negativo anaerobio (*Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans (Aa)*, *Porphyromonas gingivalis (Pg)*, *Prevotella intermedia (Pi)*, *Prevotella nigrescens (Pn)* y *Tannerella forsythia (Tf)* , *Campylobacter rectus (Cr)*, *Eikenella corrodens (Ec)*, *Espiroquetas*, *Fusobacterium nucleatum (Fn)* y *Eubacterium*) y el sistema inmune del hospedero; además se ha determinado que existen un número importante de factores de riesgo que pueden incrementar la probabilidad de aparición de esta enfermedad.

*Porphyromonas gingivalis* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* son considerados microorganismos exógenos que se transmiten por la saliva y pueden causar periodontitis en el hospedero susceptible, cuando exceden los niveles de normalidad. Estas bacterias invaden las células epiteliales y endoteliales, penetran los tejidos periodontales, a través de ulceraciones en la pared del saco periodontal o por perforación de los espacios intercelulares del epitelio. Sus principales efectos sobre los tejidos del hospedador derivan casi exclusivamente de la respuesta inflamatoria e inmunológica que son capaces de provocar.

Aunque los agentes infecciosos específicos son de gran importancia en el desarrollo de periodontitis, es improbable que un grupo pequeño de patógenos sea la única causa o los responsables de modular esta enfermedad. Al respecto estudios recientes sugieren una posible relación entre algunos virus de la familia del herpes (HV), la periodontitis y sus agentes bacterianos.

También hay que destacar la influencia de factores de riesgo ambientales (tabaco, estrés, etc.) y sistémicos (enfermedades sistémicas y síndromes congénitos) que actúan modulando la respuesta del hospedador, acelerando o retardando la progresión de la enfermedad.

Las líneas de investigación de vanguardia proponen a los herpes virus como patógenos en varios tipos de enfermedad periodontal. Citomegalovirus humano (CMVH) y virus de Epstein-Barr tipo 1 (VEB-1) parecen jugar un papel importante en la etiopatogénesis de tipos severos de periodontitis. Se plantea la posibilidad de que la infección gingival viral, produzca un deterioro de los mecanismos defensivos del hospedero, favoreciendo así la colonización bacteriana.

La aplicación de métodos de diagnóstico empleando el fluido crevicular como fuente para detectar la presencia de virus y bacterias es de gran valor, pues permite determinar si la acción de estos agentes es preponderante en

el desarrollo de la enfermedad periodontal. El mismo se convierte en un medio ideal de monitoreo de los cambios que ocurren durante el proceso salud-enfermedad periodontal. El fluido contiene una gran cantidad de factores bioquímicos y celulares que ofrecen un uso potencial como biomarcadores de diagnóstico o pronóstico del estado biológico del periodonto.

El objetivo de este trabajo especial de grado es analizar las evidencias que relacionan la presencia de Herpes Virus con la etiología y severidad de la enfermedad periodontal. Se estudia la posible asociación de la infección viral por VHS-1, VEB y CMVH y su influencia en el desarrollo de periodontitis, se describen los mecanismos empleados por, VHS-1, VEB y CMVH, que podrían contribuir con la enfermedad periodontal.

## II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

### 1.- ENFERMEDAD PERIODONTAL.

#### 1.1.- Definición de Enfermedad periodontal.

Está demostrado que la enfermedad periodontal es un proceso infeccioso, cuyo agente etiológico principal son los microorganismos de la biopelícula, anaerobios Gram-negativos, que se localizan en el surco gingival: *Actinobacillus* (*Aggregatibacter*) *actinomycetemcomitans* (*Aa*), *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), *Prevotella intermedia* (*Pi*), *Prevotella nigrescens* (*Pn*) y *Tannerella forsythia* (*Tf*), *Treponema denticola* (*Td*) y algunas especies de *Capnocytophaga*, *Campylobacter rectus* (*Cr*), *Eikenella corrodens* (*Ec*), *Espiroquetas*, *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) y *Eubacterium*.<sup>1</sup>

También, se ha afirmado que infección bacteriana es un factor, pero no suficiente, para que se desarrolle la enfermedad; lo que indica que hace falta una condición susceptible del hospedero<sup>1</sup>. En salud existe una relación homeostática entre la colonización bacteriana y las defensas del hospedero, al romperse esta relación ya sea por la alteración de la microflora normal o por una respuesta no apropiada del hospedero comienza la enfermedad periodontal.

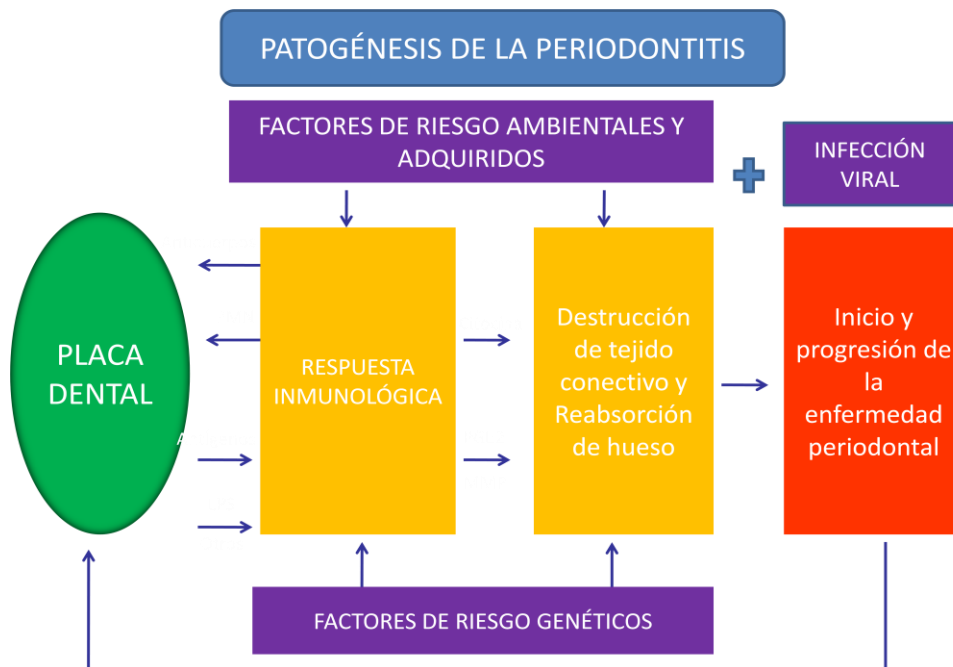
La respuesta y defensa que el hospedero produce frente a la infección bacteriana es esencial en el desarrollo de la enfermedad. Para que el ciclo infeccioso se inicie tienen que reunir cuatro condiciones:

- ❖ Presencia de bacterias patógenas.
- ❖ Bajo número o ausencia de bacterias protectoras.
- ❖ Presencia de un microambiente favorable para el desarrollo de bacterias virulentas.
- ❖ Deficiencia en la respuesta de la inmunidad innata o adquirida.

En la etiopatogenia de la periodontitis no se debe ubicar exclusivamente las bacterias como posible causal. De hecho, su presencia estimula la respuesta inmunológica del hospedero, de la cual derivan la mayoría de las alteraciones tisulares, que definen las lesiones típicas de la periodontitis, y no las bacterias *per se*<sup>2</sup>. Las bacterias y sus productos invaden las células epiteliales y endoteliales, estimulando a las células para que liberen ciertos mediadores inflamatorios tales como citocinas y las prostaglandinas que participan en la destrucción del tejido conectivo, reabsorción de hueso y en la formación del saco periodontal. Sin embargo, sus principales efectos sobre los tejidos del hospedero no derivan exclusivamente de este acontecimiento, sino de la magnitud de la respuesta inmunológica que son capaces de estimular los microorganismos<sup>3</sup>. Es decir, la respuesta del hospedero a las bacterias comprende la participación de factores celulares y humorales del



sistema inmune, que interaccionan para eliminar las bacterias y acaban dañando a la vez los tejidos.<sup>4</sup> **Gráfico.1**



**Gráfico1.** Patogénesis de la periodontitis. Modificado de Carranza.<sup>1</sup>

Cuando se establece la periodontitis, la destrucción del tejido se puede dar por dos vías; formación de un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T y macrófagos que producen mediadores biológicos como las citocinas, las cuales participan en la activación de los procesos de destrucción del tejido conectivo periodontal, o por destrucción directa de los tejidos por parte de las bacterias.

El grado de destrucción de los tejidos de soporte varía de un individuo a otro, al igual que la respuesta al tratamiento. La respuesta del hospedero está influenciada por factores de riesgo genéticos y adquiridos, así como también de factores ambientales (tabaco, estrés, etc.) y sistémicos (enfermedades sistémicas y síndromes congénitos) que actúan modulando la respuesta del hospedador, ya sea acelerando o retardando con ello la progresión de la enfermedad <sup>5, 6, 7</sup>. Puede ratificarse, que las bacterias son condición necesaria, pero no suficiente, para que aparezca la periodontitis. <sup>5</sup>

Cabe destacar además; que la respuesta inmune también está regulada por la selección y muerte de las células inmunocompetentes, mediante un mecanismo específico de muerte celular (apoptosis) que participa también en la patogénesis de la enfermedad. <sup>8</sup>

En estudios recientes enfocados a la presencia de infección viral como posible factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad periodontal, se han identificado varios tipos de herpes virus: Herpes Virus Simple tipo 1 y 2 (HVS-1, HVS-2), virus Epstein Barr tipo1 (VEB-1), Citomegalovirus Humano (CMVH), Herpes Virus Humano 6 (VHH-6), Herpes Virus Humano 7 (VHH-7) y Herpes Virus Humano 8 (VHH-8). Particularmente, CMVH y VEB-1, parecen jugar un papel importante en la etiopatogénesis de formas severas de periodontitis, periodontitis asociadas a VIH, gingivitis ulcero necrozante, abscesos periodontales, y periodontitis asociada a síndrome de Down, síndrome de Papillon Lefrèvre. <sup>4, 6, 9-17</sup>

Estos virus infectan diferentes tipos de células, CMVH ha sido detectado en monocitos/macrófagos y linfocitos T, mientras VEB actúa sobre los linfocitos B, disminuyendo la capacidad del hospedero para defenderse contra la infección bacteriana. Los tejidos periodontales, asociados a la infección por Herpes virus también tienden a albergar elevado número de bacterias periodontopatogénicas, incluyendo las *P gingivalis*, *T forsythia*, *P intermedia*, *P nigrescens*, *T denticola*, *C rectus* y *A actinomycetemcomitans*.<sup>18, 19</sup>

## **1.2.- Introducción a la inmunología.**

El sistema inmune es el encargado de la defensa del organismo frente a agentes patógenos; en donde participan una serie de células y moléculas liberadas como respuesta ante la entrada de un cuerpo extraño (antígeno), cualquier alteración de este puede causar enfermedades que involucran a los órganos y tejidos. La capacidad de defensa se adquiere antes de nacer y se madura y consolida en los primeros años de vida.<sup>20</sup>

### **1.2.1.- Células del sistema inmune**

La serie de eventos que se dan en la respuesta inmune vienen a estar en manos de órganos y células que debemos conocer.

Los órganos linfoides primarios corresponden al hígado fetal, médula ósea y el timo; son aquellos donde los linfocitos se originan y maduran a partir de la célula pluripotencial (célula Stem).

El órgano linfoide secundario es el bazo. Los tejidos linfoides secundarios son los ganglios linfáticos y el sistema linfoide mucoso (anillo de Waldeyer, Placas de Peyer, etc)

Linfocitos B: Maduran en la Médula Ósea, se encargan de la producción de inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE) y dan la respuesta de anticuerpos frente a un estímulo antigénico (respuesta humoral). Tienen receptores para el antígeno en su membrana.

Linfocitos T: Maduran en el timo. Desarrollan la respuesta mediada por células (respuesta celular).

Los linfocitos T y B son los responsables de la respuesta inmune específica, el primer evento es el reconocimiento del antígeno por parte de ellos gracias a la presencia de receptores específicos para dicho antígeno en su membrana.

Las células NK (Natural Killer): tienen un tamaño mayor que los linfocitos T y B, y presentan gránulos en su citoplasma. Son linfocitos que expresan una serie de receptores CD.

También existen células accesorias como los fagocitos mononucleares (monocitos, macrófagos y células dendríticas), granulocitos poliformonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos)

Anticuerpos o Inmunoglobulinas: son glicoproteínas sintetizadas por los linfocitos B y células plasmáticas que tienen la propiedad de unirse de forma específica al antígeno.

Entre sus funciones los anticuerpos tienen la capacidad de unión específica al antígeno, activación del complemento, atravesar la placenta, así como la unión a ciertas proteínas microbianas. La simple unión del anticuerpo al antígeno no siempre es suficiente para neutralizar la patogenicidad de un microorganismo necesitando otros mecanismos adicionales como la activación del complemento, la fagocitosis y la opsonización del microorganismo.

El sistema de complemento (C'): es un conjunto de proteínas que van a participar en la destrucción tisular y en los procesos inflamatorios. Se puede activar y producir por vía alternativa (a través de estructuras no dependientes del sistema inmune) o por la vía clásica (mediante la detención de complejos antígeno-anticuerpo (IgG, IgM) sobre la superficie de la célula).

Los efectos biológicos de la activación del complemento son daño citolítico y citotóxico para las células, actividad quimiotáctica para leucocitos, liberación de histamina desde los mastocitos, aumento de la permeabilidad

vascular, estímulo de la fagocitosis, inactivación de lipopolisacáridos bacterianos, etc.

**Macrófagos:** Participan como primera línea de defensa antes de la activación de los linfocitos T y después de fagocitar y procesar el antígeno, como células presentadoras de este a los linfocitos T. También producen citocinas que intervienen en la regulación de la respuesta inmunológica.

**Neutrófilos:** Llamados leucocitos poliformonucleares, son importantes en los mecanismos de defensa. Aparecen en todos los procesos inflamatorios, en especial los agudos, atraídos por quimiotaxis. Rodean (fagocitosis), matan y digieren a la mayor parte de los microorganismos, neutralizando las sustancias nocivas.

**Mastocitos:** Son importantes por los gránulos citoplasmáticos que contienen histamina, heparina y bradiquinina que se liberan en los tejidos. La desgranulación de los mastocitos se efectúa durante las reacciones inmediatas de hipersensibilidad.

**Células cebadas:** Importantes en la inflamación, poseen receptores para los componentes del complemento (C3a y C5a) y también receptores para las inmunoglobulinas IgE, IgG, la estimulación de dichos receptores tiene la capacidad de producir activación y secreción de sustancias vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular y vasodilatación. También poseen gránulos citoplasmáticos (lisosomas) que contienen mediadores inflamatorios

como histamina, factor quimiotáctico de los eosinófilos, factor quimiotáctico de los neutrófilos y heparina.<sup>1</sup>

**Proteínas Reguladoras:** Existen una serie de moléculas secretadas por los linfocitos T, macrófagos y células accesorias que cumplen una función reguladora. Se han denominado citocinas y van a intervenir en la comunicación entre las células regulando una serie de funciones como son la quimiotaxis, inflamación, inmunidad, reparación tisular etc. Son todos ellos péptidos de bajo peso molecular y pueden ser sintetizados por distintos tipos de células, las citocinas que son producidas por las células linfoides se denominan linfocinas o interleucinas.

Muchas interleucinas son factores de crecimiento como la IL-2 para los linfocitos T, la IL-4 para las células B y la IL-5 para los eosinófilos. También pueden actuar como factores de diferenciación de leucocitos tal es el caso de la IL-5 que estimula la diferenciación de células B para que se desarrollen en células productoras de anticuerpos, la IL-6 es factor de diferenciación de linfocitos B y factor de crecimiento para células plasmáticas.

La IL-1 sintetizada por el macrófago y otras células presentadoras de antígeno, interviene en la secreción de prostaglandinas, glucocorticoides y reabsorción ósea.

La IL-3 está más asociada a la diferenciación hematopoyética.

La IL-6 esta sintetizada por células Th-2 y células presentadoras de antígeno. Está implicada en la respuesta inflamatoria.

La IL-7 asociada a los procesos de desarrollo del timo y las primeras etapas de la hematopoyesis.

La IL-8 forma parte de la familia quimioquinas y se secreta por los macrófagos siendo quimiotáctica para neutrófilos.

La IL-9 estimula el crecimiento de mastocitos.

La IL-10 es producida por células Th-2, linfocitos B y macrófagos. Actúan sobre las células presentadoras de antígeno inhibiendo su función. Es un regulador negativo de la respuesta inmune celular.

La IL-12 estimula la proliferación de las células T citotóxicas y favorece la activación de células NK.

TNF es producido por los macrófagos interviniendo en la actividad osteoclástica y al estimularla puede producir reabsorción ósea.<sup>21</sup>

### **1.2.2.- Respuesta inmunológica**

Los mecanismos capaces de defender al individuo frente a la gran diversidad de microorganismos patógenos en el medio ambiente incluyen:



- ❖ Inmunidad innata o inespecífica; es la primera barrera de defensa y no requiere sensibilización previa, dada por proteínas, complemento, citocinas e interferones, células mononucleares como monocitos-macrófagos, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) con capacidad fagocítica, células asesinas naturales (NK). Las células se activan de manera inmediata siempre que cualquier sustancia extraña penetra al organismo.
- ❖ Inmunidad adquirida o específica; es un sistema complejo, constituido por células y moléculas muy específicas para cada antígeno; siendo los linfocitos las células responsables de esta respuesta inmunológica la cual incrementa su poder de protección en sucesivos contactos con el mismo antígeno; debido a que el sistema tiene memoria y especificidad; cualidades que definen la respuesta inmunológica. Los linfocitos pueden ser B y T: que a su vez pueden ser, linfocitos T colaboradores (Th), linfocitos T citotóxicos (Tc) y linfocitos T supresores/ reguladores (Ts) <sup>20</sup>.

La respuesta inmune específica puede ser de 2 tipos: Humoral y Celular.

- La respuesta inmune humoral; dada por los linfocitos B los cuales reconocen al antígeno mediante las inmunoglobulinas (efector final de la respuesta humoral) de membrana, siendo necesario el estímulo antigénico y de ciertas interleucinas.

Tras la unión antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), Las inmunoglobulinas detectan el antígeno y unirse a él, actúan como transductores de la información de la presencia de ellos, que serán posteriormente destruidos por el mecanismo más idoneo, en el que colaboran además del propio anticuerpo, el sistema del complemento (C'), macrófagos, los polimorfonucleares o células (NK). Cuando se activa el C' se pone en marcha una serie de reacciones en "cascada" que van generando productos activos que además de influir en que la reacción prosiga tienen diferentes acciones biológicas importantes en la defensa del organismo.

- La respuesta inmune celular, es compleja en sus efectos, acciones, inicio y desarrollo; participan esencialmente los linfocitos T colaboradores y citotóxicos. Los linfocitos reconocen al antígeno mediante el receptor T (RLT) sólo cuando el antígeno es degradado y procesado en el interior de la células presentadoras de antígeno (CPA) y sus determinantes antigénicos son expuestos en la superficie de estas células en el seno de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), dichas moléculas son glicoproteínas presentes en la membrana de células nucleadas y tienen como función presentar el antígeno a los linfocitos, así como participar en el proceso de maduración de los linfocitos en el timo.

Aunque hay excepciones, la separación de las funciones de los linfocitos TCD4<sup>+</sup> y TCD8<sup>+</sup> viene dada por el origen de los antígenos que reconocen y

por la vía del procesamiento, la cuál puede ser exógena en el sistema endosomal de las células presentadoras de antígeno que expresan en su superficie el componente CMH de clase II. Los linfocitos citolíticos CD8<sup>+</sup> reconocen a los antígenos que han sido procesados endógenamente en el citosol de la célula infectada y presentados en superficie por moléculas CMH de clase I. En el proceso de reconocimiento e interacción de una célula con otra intervienen, además, toda una serie de moléculas llamadas moléculas accesorias que se encuentran bien en la superficie de los linfocitos T o en las células presentadoras de antígeno. Estas moléculas interaccionan entre sí o con otros ligandos reforzando la unión entre el receptor de las células T y el complejo CMH-péptido e incrementando así la adherencia intercelular y su afinidad. Cuando tiene lugar el reconocimiento antigénico entre el TcR y la molécula CMH que porta el antígeno, se desencadena una cascada de reacciones bioquímicas en el citoplasma de la célula T, dando así lugar al proceso de activación, proliferación y diferenciación celular.

La consecuencia final de este tipo de respuesta es la formación de células Th activas productoras de interleucinas y células citotóxicas (CTL) que poseen capacidad de lisar a las células que portan el antígeno que indujo su activación. Este tipo de respuesta requiere varios días para su desarrollo.<sup>21</sup>

### **1.3.- Respuesta inmunológica en la periodontitis.**

No es posible atribuir la etiología de la periodontitis a un agente bacteriano específico, sin embargo hay una serie de bacterias que van a desarrollar un papel esencial en la iniciación y desarrollo de la enfermedad.

La periodontitis se asocia con bacterias anaerobias Gram negativo <sup>22</sup>, aunque solo un grupo entre 10 y 15 especies están fuertemente asociadas con la enfermedad periodontal. Así mismo, existen factores de riesgo como el tabaquismo y los de índole genética que pueden ser determinantes en la expresión clínica, progresión y severidad de las distintas formas de enfermedad periodontal.<sup>23</sup>

Los microorganismos pueden afectar el tejido de manera directa al estimular la producción de sustancias nocivas que llevan a la muerte celular; y de forma indirecta por la activación de células inflamatorias que son capaces de producir y liberar una serie de mediadores que actúan sobre efectores, con una potente actividad proinflamatoria.

En la primera fase de respuesta a la infección bacteriana los factores innatos; como el complemento, leucocitos residentes y sobre todo, las células cebadas tienen una función importante en la señalización del endotelio, evento con el cual se inicia la inflamación.

Posteriormente, la entrada de las bacterias o de sus productos al tejido conectivo, provocan una vasodilatación e inflamación de los vasos sanguíneos que permite la salida de las células de defensa que integran la respuesta inflamatoria aguda (Neutrófilos), y que tiene como objetivo controlar el avance de la microflora periodontal hacia zonas más profundas. Las células inflamatorias crónicas integrantes de la respuesta adaptativa (monocitos/ macrófagos y linfocitos) protegen al hospedador desde los tejidos conectivos subyacentes y hacen todo lo necesario para impedir que la infección local se transforme en una infección sistémica y hasta letal.<sup>1</sup>

El desarrollo de los procesos que se dan durante la respuesta inmunológica de los tejidos periodontales, se inicia cuando las bacterias y sus productos son detectados a nivel de los tejidos, inmediatamente se activan tal y como se menciono anteriormente el sistema de complemento y las células cebadas. Esta activación conduce o causa la desgranulación de de estas células y la liberación de mediadores que provocan alteraciones vasculares y favorecen la salida de elementos celulares de defensa.

Además de estos mediadores las células cebadas estimulan la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), factores de crecimiento, interleucinas (IL4, IL6, IL1), Interferon y otras. La interacción entre estos mediadores y el lipopolisacarido (LPS) bacteriano estimulan a las células endoteliales para la liberación de quimiocinas, elemento fundamentales para

la migración transendotelial de los leucocitos hacia los tejidos locales. El movimiento y posterior desplazamiento de los leucocitos desde los vasos hasta los tejidos está regulado por moléculas de adhesión y citocinas.<sup>24,25</sup>

Las moléculas de adhesión intercelular actúan en la interrelación entre leucocitos y queratinocitos expresando receptores tipo integrinas en la superficie de los leucocitos. Las quimiocinas también actúan reclutando y activando en forma selectiva los leucocitos en el lugar de la inflamación.

Posteriormente los PMNs migran hacia el sitio donde está el antígeno, y ellos representan uno de los mecanismos más importantes y los primeros a nivel defensivo local. Estas células salen de los vasos sanguíneos inflamados y migran desde la microcirculación del tejido conectivo gingival hacia el epitelio de unión realizando funciones de fagocitosis y destrucción bacteriana, con lo que al actuar como un mecanismo defensivo impedirán la extensión lateral y apical de la placa. Son el tipo celular dominante dentro del epitelio de unión y el surco gingival con el fin de controlar la infección bacteriana a través de sus funciones de quimiotaxis, opsonización, fagocitosis y destrucción intrafagolisosomal.

Cuando la inflamación se prolonga y se hace crónica se produce una adaptación llamada respuesta inmunitaria específica, la cual requiere la presencia de los linfocitos<sup>1</sup>. Al principio, el infiltrado está dominado por

linfocitos TCD4+, Th 1 y Th 2, después se produce un aumento en el número de células B y células plasmáticas <sup>26,27</sup>. Para que se produzca la inmunidad específica se hace necesaria la presencia de linfocitos portadores de receptores que reconozcan al antígeno específico los cuales pueden ser receptores para células B ó para células T. En segundo lugar, debe ocurrir la proliferación de estos linfocitos seguida por la muerte de los linfocitos efectores (apoptosis) y por último el mantenimiento de células portadoras de los receptores específicos (para células B ó T) que reconozcan el antígeno específico.

Una característica en la periodontitis es la remodelación del tejido conectivo que lleva a una pérdida neta de los tejidos blandos, hueso y el aparato de inserción periodontal. El hecho fundamental en la transición de gingivitis a periodontitis es la pérdida de la inserción de los tejidos blandos del diente y la pérdida posterior de hueso alveolar. Los componentes bacterianos que contribuyen directa o indirectamente a la destrucción del tejido ya se analizaron. Los mediadores producidos como parte de la respuesta del hospedador contribuyen a la destrucción tisular y son: las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), citocinas y prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>).<sup>1</sup>

Las MMPs son una familia de enzimas proteolíticas que degradan moléculas de la matriz extracelular como la colágena, gelatina y elastina. Las MMP-8 y MMP-1, son colagenasas, la primera de ellas es liberada por los

neutrófilos y la segunda es expresada por fibroblastos, monocitos/macrófagos y células epiteliales <sup>28</sup>. Los patógenos periodontales pueden contribuir con la degradación del tejido conectivo mediante la secreción de proteasas capaces de activar a las MMPs.

Estudios sugieren que la degradación de tejido periodontal solo puede ocurrir en pacientes o en sitios donde el nivel de inhibidores de metaloproteinasas sea bajo o alto <sup>29</sup>. Es posible esperar que un período de destrucción periodontal se encuentre correlacionado con un desbalance entre la expresión de metaloproteinasas y sus inhibidores, y este desbalance biológico podría ser un significativo marcador de destrucción en la periodontitis <sup>30</sup>. El asumir que la acumulación de leucocitos pueda contribuir a una mayor producción de MMPs puede explicarnos en parte, la destrucción que se produce en la periodontitis; y se ha visto que la presencia de un infiltrado inflamatorio masivo, predominante de Linfocitos T y Macrófagos, es crítica para el progreso de la enfermedad, ya que liberan citocinas y producen o estimulan la producción de MMPs. La interacción de estas células inflamatorias contribuye directamente a la sobreproducción local de MMPs. <sup>31,32</sup>

La pérdida de hueso en la enfermedad periodontal parece ocurrir en parte por la acción de dos citocinas proinflamatorias, IL-1 y TNF- $\alpha$ ; así como también de la PGE<sub>2</sub> <sup>1</sup>. Se ha encontrado una asociación positiva entre los



niveles de PGE<sub>2</sub> en el fluido crevicular y el aumento de la severidad y agresividad de la enfermedad. El resultado final es la estimulación de los osteoclastos, la pérdida del tejido conectivo de inserción, el hueso y el tejido.

Tanto los macrófagos como los linfocitos activados producen IL-1, pero además la pueden liberar otras células como células cebadas, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales. Entre los efectos proinflamatorios de la IL-1 y TNF- $\alpha$ , está la estimulación de las células endoteliales para expresar selectinas que facilitan el reclutamiento de leucocitos, la activación de la producción de IL-1 del macrófago y la inducción de PGE<sub>2</sub> por los macrófagos y fibroblastos gingivales.<sup>33</sup>

Las propiedades de estas citocinas relacionadas con la destrucción de tejido tienen que ver con la estimulación de la resorción ósea y la inducción de las proteinasas que destruyen los tejidos. La IL-1 es un estimulador potente de la proliferación, diferenciación y activación de los osteoclastos. El TNF- $\alpha$  tienen efectos similares sobre los osteoclastos pero mucho menos potente que IL-1. Tanto la IL-1 y TNF inducen la producción de proteinasas por parte de las células mesenquimatosas, incluso MMP, que pueden contribuir con a la destrucción de tejido conectivo.<sup>34, 35</sup>

## **Mecanismos apoptóticos en la periodontitis.**

Apoptosis muerte celular programada. Es un proceso fisiológico del desarrollo embrionario y participe de la homeostasis de los tejidos, a su vez es un suceso que acontece en la respuesta inmunológica. Donde la célula participa activamente en su propio proceso destructivo y siendo conveniente para la supervivencia del organismo se convierte en una respuesta importante en la periodontitis.<sup>36</sup>

Al entrar la célula en apoptosis se presentan una serie de cambios morfológicos localizados en diferentes estructuras de la misma, como condensación citoplasmática y nuclear, y ruptura del ADN en fragmentos internucleosomales. En su estado final la célula presenta una fragmentación en los llamados "cuerpos apoptóticos" que se eliminan por las células fagocíticas sin producir inflamación ni daño celular<sup>36,37</sup>. En la necrosis a diferencia de la apoptosis se desencadena una reacción inflamatoria de células y del tejido circundante entre las que se encuentran gran cantidad de enzimas proteolíticas.<sup>38</sup>

## **2.- INFECCIÓN VIRAL.**

### **2.1.- Definición de virus.**

Los virus constituyen un grupo de agentes infecciosos, con agregado de material genético envuelto por una membrana protectora, que resguarda el ácido nucleico (ADN o ARN) necesario para la transmisión genética. Esto los convierte en una de las unidades más simples con capacidad de replicación de estructura subcelular.<sup>39,40</sup>

Son entidades cuyo genoma compuesto por elementos de ácido nucleico, que se replican en el interior de las células vivas, utilizando maquinaria enzimática celular y dando lugar a la síntesis de elementos especializados que pueden transferir el genoma viral a otras células. Son parásitos intracelulares obligados que pueden afectar al ser humano, animales, plantas y bacterias.

### **2.2 Características generales de los virus**

Los virus se distinguen de otros microorganismos por las siguientes características:

- a) Tienen un tamaño reducido, son una de las entidades más pequeñas que afectan al ser humano. Dentro de sus dimensiones encontramos

partículas virales entre 10 milimicrones o nanómetros (nm) hasta más de 200 nm.

- b) Son parásitos intracelulares estrictos de una célula viva, debido a que no poseen metabolismo propio, siendo obligados a vivir en bacterias, plantas, insectos, animales y en el ser humano.
- c) Presentan un tropismo celular específico, lo que hacen que no puedan penetrar en todas las células, sino en aquellas que poseen receptores de superficie determinados para el virus.
- d) Están constituidos por un único tipo de ácido nucleico, ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN).<sup>39-41</sup>

Con base en el tropismo, los virus se han clasificado en varios grupos según el tipo de tejido que afectan:

- 1) Dermotrópicos, aquellos que crecen en la piel (verruca vulgar)
- 2) Neumótopos, que afectan las vías respiratorias (influenza)
- 3) Neurótropos, que afectan al sistema nervioso (rabia y poliomielitis)
- 4) Viscerótropos, que afectan a distintas vísceras, como la hepatitis infecciosa, que afecta el hígado. Ciertos virus afectan diferentes tejidos y se denominan polítropos o pántropos, como el coxsackie, que causan hepatitis, encefalitis, meningitis, miositis y miocarditis.

Carmona y colaboradores<sup>39</sup>, al reseñar la historia señalan: que la naturaleza y origen de los virus han sido estudiados desde hace muchos

años. En 1716, Jenner, trabajó con la viruela, una enfermedad de etiología viral. En 1880, Pasteur proporcionó la protección contra la rabia e Ivanowsky, años más tarde, comprobó a través de sus estudios, la característica de los virus de poder atravesar los filtros destinados a la retención bacteriana, de manera que se denominaron para ese entonces “*virus filtrables*”. En 1930, se desarrolla la virología como una ciencia destinada a estudiar los aspectos etiológicos, epidemiológicos, inmunitarios y profilácticos de innumerables entidades clínicas definidas, tomando en cuenta que a través de ella se podría encontrar la respuesta a muchas alteraciones patológicas insospechadas hasta el momento.

Actualmente, se ha establecido una clasificación que engloba las distintas infecciones virales y sus principales manifestaciones a nivel bucal. Entre los más importantes agentes infecciosos se encuentran Herpes virus y Papiloma virus.

### **2.3.- Morfología y estructura viral**

En cuanto a la morfología y estructura se encuentra el siguiente patrón viral;

Virión: es la unidad o cuerpo elemental, que estando totalmente integrada en sus partes, posee la capacidad infectante. Está constituido por las siguientes estructuras: <sup>39</sup>

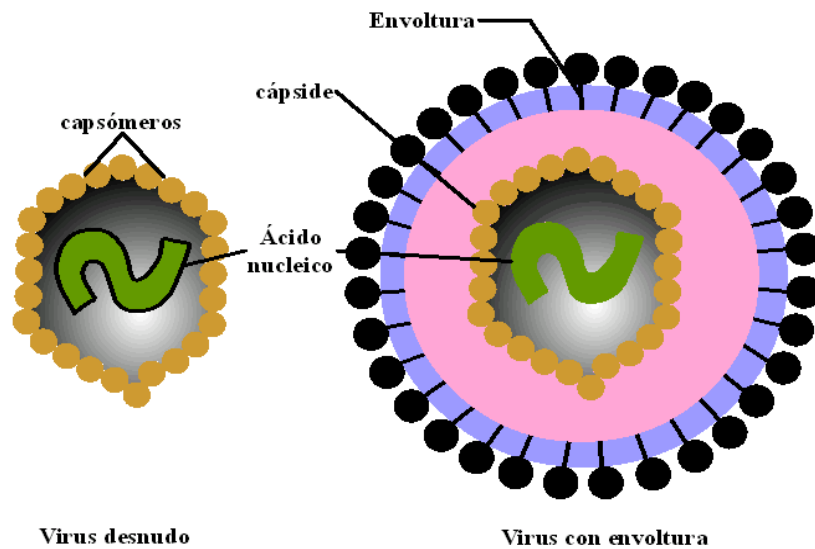
1) Ácido Nucleico: representa el soporte de la información genética, de donde deriva su capacidad de replicación y por ende su patogenicidad. Los virus pueden ser de tipo ARN o ADN, pero nunca pueden tener los dos. Esto ha permitido clasificar los virus en dos grandes grupos: Ribovirus y Desoxirribovirus.

El ácido nucleico a su vez puede ser de cadena sencilla monocatenario o de cadena doble bicatenario y se han descrito numerosas formas entre las que se encuentran moléculas lineales o circulares de ADN, ARN segmentado o ARN de polaridad negativa o positiva. En los ribovirus, por lo general, el ARN es monocatenario. Por el contrario los desoxirribovirus se presentan como bicatenarios (Herpes virus, Adenovirus) a excepción del Parvovirus.<sup>40</sup>

2) Cápside: es una estructura protéica simple o doble que rodea el genoma y lo protege del entorno o del ambiente extracelular. La cápside facilita la unión y quizás la penetración del virus en la futura célula blanco. La asociación del ácido nucleico y la cápside se conoce como nucleocápside o núcleo central (core) del virus.

La cápside está formada por subunidades de proteínas que se repiten llamadas capsómeros, que a su vez constan de agregados moleculares. El número de capsómeros varía según el virus.

3) Envoltura: se encuentra rodeando a la nucleocápside y se deriva de la membrana nuclear o citoplasmática de la célula infectada, dependiendo si el virus es de ADN o ARN respectivamente. La misma esta formada por lipoproteínas y además, posee unas espículas o proyecciones exteriores de naturaleza glucoproteica, que están adheridas a la envoltura.<sup>40,41,42</sup> **Gráfico 2.**



**Gráfico.2.** Estructura del virus. Tomado de Slots.2005 <sup>4</sup>

#### 2.4.- Mecanismo de replicación

Es el proceso por el cual los virus pueden infectar a células susceptibles y así replicar su material genético y proteínas para ensamblarse y formar la progenie viral. El virus necesita de una célula hospedera para su multiplicación de allí que esta le suministre tanto las sustancias básicas,

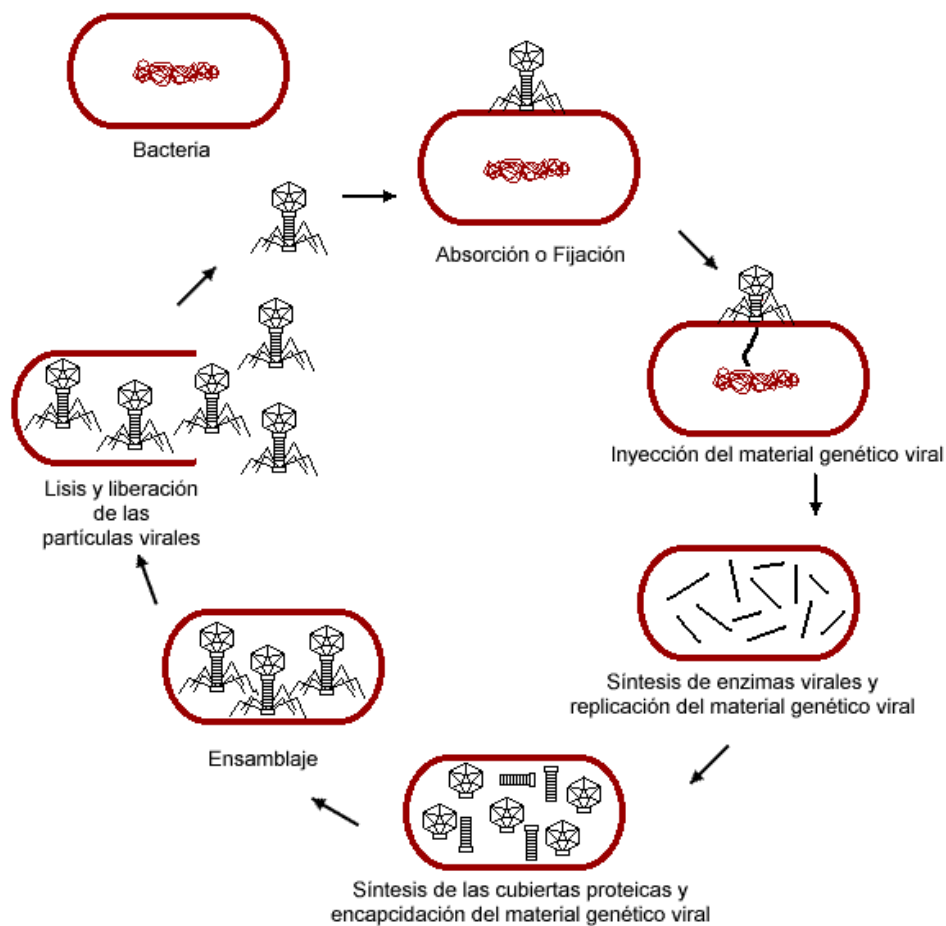
como también la energía y la mayoría de las sustancias enzimáticas necesarias para la síntesis de sus propios constituyentes. En este proceso se diferencian varias fases;<sup>39, 40, 42, 43</sup>

- a) Adsorción a la célula hospedera.
- b) Penetración.
- c) Rotura de la cubierta para liberar el genoma.
- d) Producción de los componentes del virión.
- e) Ensamblaje.
- f) Liberación de la célula.

El primer paso en toda la infección viral es la unión o adsorción de la partícula infecciosa a la superficie celular. Un requisito es la colisión entre el virión y la célula, visto que los virus no tienen capacidad móvil. Ésta es una reacción muy específica entre proteínas de unión del virión y receptores de la célula del hospedador. La unión proteína receptor permite al virus de penetrar su membrana y al mismo tiempo perder la cubierta membranosa de forma que solo el nucleocápside pasa al citoplasma celular. El siguiente paso es la producción de ARNm específicos para el virus, que programan a los ribosomas celulares para sintetizar proteínas virales. Además de las proteínas estructurales del virión, los virus deben dirigir la síntesis de enzimas y otras proteínas especializadas necesarias para la replicación del genoma, ensamblaje y liberación del virus. Tras la fase de replicación que aprovecha las polimerasas de ADN celulares, el siguiente proceso consiste



en encerrar el nuevo genoma viral en una cápside de proteínas que se conoce como ensamblaje o encapsidación. Gracias a lisozimas o peptidasas que debilitan la pared celular finalmente el virus escapa de la célula infectada. **Gráfico.3**



**Gráfico 3.** Ciclo vital del virus in vitro. Tomado de A Jiménez R. Respuesta inmune a virus.2000

### **3.- INFECCION POR HERPES VIRUS.**

Todos los miembros de la familia herpes virus se basan en la arquitectura del virión: Un core con ADN de doble cadena lineal; Cápside de unos 100-110 nm de diámetro con 162 capsómeros; un material amorfo que rodea la cápside denominado Tegumento y una con glicoproteínas virales en la superficie. El virión puede tener hasta 35 proteínas, conteniendo incluso enzimas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos, síntesis de ADN y procesamiento proteico. Su tamaño va desde los 120 a los 300 nm. Esta variación depende, en parte, del grosor del tegumento y del estado de la envuelta, pudiendo variar de unos herpes virus a otros, inclusive dentro de la misma especie.

La familia del herpes virus comparte genes homólogos o iguales y bloques de genes comunes. Se refiere a los grupos de genes comunes agrupados en bloques, como el core del Herpes virus y esto es lo que define al Herpes como una familia.<sup>39</sup>

#### **3.1 Características biológicas de los herpes virus:**

- ❖ Todos los herpes virus codifican para un gran número de enzimas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos (timidina quinasa, sintetasa, dUTPasa, ribonucleotido reductasa), síntesis del

ADN (ADN polimerasa, helicasa, primasa) y procesamiento de proteínas (proteína quinasa, etc).

- ❖ La síntesis del ADN y el ensamblaje de la cápside ocurre en el núcleo.
  
- ❖ La producción de la progenie viral va siempre acompañada de la destrucción celular. Las dianas de infección pueden variar enormemente. Mientras unos infectan neuronas, otros pueden infectar linfocitos u otros tipos celulares distintos.
  
- ❖ Estos virus son capaces, tras una infección aguda, de producir latencia en el huésped infectado, durante la cual, solo un muy pequeño número de transcritos virales son producidos.

### **Clasificación del Herpes Virus.**

En la familia de herpes encontramos 8 especies: Virus Herpes Simple tipo-1 y 2 (VHS-1 y VHS-2); Virus Varicela-Zóster (VVZ); Epstein-Barr; (EBV) Citomegalovirus (CMVH), Virus Herpes Humano 6 (VH 6), Virus Herpes Humano 7(VH 7) y Virus Herpes Humano 8 (VH 8) y cada uno de los virus pertenece a una subfamilia distinta, con características comunes permitiendo establecer la clasificación por subfamilias.<sup>9, 44</sup> **Tabla. 1**

**Tabla.1.** Clasificación de Virus Herpes Humano.

<b>VIRUS HERPES HUMANO</b>	<b>GRUPO HERPES</b>	<b>tamaño del genoma/nm</b>
Virus Herpes simple tipo 1(VHS-1)	alfa	152
Virus Herpes simple tipo 2(VHS-2)	alfa	155
Virus Varicela-Zóster (VVZ)	alfa	125
Virus Epstein-Barr (VEB)	gamma	172
Citomegalovirus (CMVH)	beta	229
Virus Herpes Humano 6(VH-6)	beta	159
Virus Herpes Humano 7(VH-7)	beta	145
Virus Herpes Humano 8(VH-8)	gamma	160 -170

Tomado de Contreras A, Slots J. <sup>9</sup>

### **3.2.- Virus Herpes Simple:**

Los virus herpes simple tipo 1 y tipo 2 infectan células epiteliales, siendo neurotrópicos, es decir, tienen la capacidad de infectar los ganglios neuronales sensoriales y usar esas células como lugares privilegiados en los que el virus está protegido de los mecanismos inmunes de defensa de la célula del hospedero, permaneciendo en estado de latencia, pudiéndose

reactivar en cualquier momento debido a los factores predisponentes como inmunosupresión, estrés, trauma, radiaciones ultravioleta y fiebre.

Generalmente el virus herpes simple tipo 1 está asociado a lesiones bucofaciales y bucofaríngeas a diferencia del tipo 2 que está asociado a lesiones genitales, siendo este el causal del herpes genital, también se han reportados casos donde están ambos virus asociados cursando las manifestaciones clínicas simultáneas en el mismo paciente.<sup>43</sup>

#### Inmunidad:

Las respuestas del hospedero ante la infección influyen en la adquisición de la enfermedad, su gravedad, resistencia a la aparición, latencia y el mantenimiento de esta, así como frecuencia de las recidivas. Tanto la inmunidad por anticuerpos como la inmunidad mediada por células son importantes desde el punto de vista clínico. Los enfermos inmunosuprimidos con defectos en la inmunidad celular sufren infecciones por el VHS más graves y extensas que quienes padecen un déficit en la inmunidad humoral.

Las células T desempeñan un papel importante en la prevención del desarrollo de una enfermedad mortal, como consecuencia de una infección viral, aunque los anticuerpos ayuden a reducir los títulos del virus en el tejido nervioso.<sup>45</sup>

Algunas manifestaciones clínicas de la infección por el VHS están relacionadas con la respuesta inmunitaria del hospedero. Se ha comprobado que las glucoproteínas de la superficie viral actúan como antígenos y son reconocidos por los anticuerpos mediadores de la neutralización y de la citolisis mediada por mecanismos inmunitarios.

Se ha reportado que en infecciones experimentales, el uso de anticuerpos monoclonales específicos para cada una de las glucoproteínas de la envoltura viral confieren protección frente al desarrollo ulterior de la enfermedad neurológica. Sin embargo, el uso de vacunas que contienen glucoproteínas virales no ha logrado reducir la adquisición de la infección a pesar de los títulos elevados de anticuerpos específicos.

Además de la respuesta humoral, existen varias poblaciones celulares que desempeñan una función importante en las defensas del hospedero frente a la infección por el VHS, tales como: células citolíticas, los macrófagos, diversas poblaciones de linfocitos T y las linfoquinas elaboradas por ellos.<sup>45</sup>

### **3.2.1.- Virus Herpes Simple Tipo 1 (VHS-1)**

Es una infección vesicular de piel y mucosas que por lo general es recidivante. La forma bucal o labial, generalmente es causada por el virus herpes simple tipo 1 (VHS-I).<sup>43</sup>

El genoma del VHS es una molécula de ADN bicatenario lineal que codifica más de 75 productos genéticos. El genoma está envuelto en una cápsula proteínica.<sup>45</sup>

El virus herpes simple es un virus ADN, transmitido por contacto directo que penetra a través de la piel o las mucosas. La primoinfección generalmente sucede antes de los 5 años en el VHS-1, pudiendo pasar por gingivoestomatitis herpética, generalmente en la adolescencia. Estos tipos de virus se alojan en ganglios nerviosos y cuando hay reactivación, el virus viaja por la fibra nerviosa hasta la misma zona de primoinfección y se produce la recidiva. Tales recidivas se relacionan con una disminución en la inmunidad o con algún factor en particular propio de cada persona como exposición solar, estrés, enfermedades infecciosas debilitantes, falta de sueño, menstruación, etc.

El período de incubación es generalmente de 7 a 8 días, antes de la aparición de las lesiones visibles. Los pacientes suelen advertir una alteración del tejido afectado, caracterizado generalmente por el adormecimiento o pérdida de la sensación táctil y sensitiva de la zona. Durante esta etapa vesiculosa que sigue, la saliva y las secreciones genitales del paciente son sumamente contagiosas.<sup>39, 43, 44</sup>

Con frecuencia existe dolor muscular, imposibilidad de masticar y deglutir los alimentos, si los pacientes tienen buena salud, los signos y síntomas pueden durar de dos a cuatro días. Luego de ésta infección el virus permanece latente en los ganglios neuronales hasta una reactivación.

La manifestación clínica más común es Herpes Simple Oral Recidivante: Se da al culminar la primoinfección donde el paciente adquiere inmunidad a la infección primaria debido a la formación de anticuerpos, quedando susceptible a las infecciones secundarias por el virus.

Los dos principales tipos clínicos de infecciones por Herpes Simple Oral Recidivante son, según la localización de las lesiones, el herpes labial recidivante y el herpes intraoral recidivante. El herpes labial recidivante afecta a los labios, mientras que el herpes intraoral recidivante involucra el declive del paladar duro o en la encía del maxilar superior.

Ambos se asocian con un tratamiento dental reciente y se presentan como un cúmulo de pequeñas lesiones vesiculosas. Las lesiones labiales que suelen afectar a la piel formando vesículas visibles que se rompen, dejando úlceras y se resuelven quedando lesiones costrosas de color pardo. Las lesiones intraorales se encuentran en la mucosa y rara vez presentan vesícula visible. Las lesiones tienen aspecto punteado con la base roja o blanca que desaparece lentamente.<sup>43, 44</sup>



### **3.2.2.- Virus Herpes Simple Tipo 2 (VHS-2)**

Se considera una enfermedad de transmisión sexual. El Herpes Simple tipo-2 es usualmente transmitido por secreciones genitales a través del acto sexual. Otra forma de transmisión de este tipo de herpes virus, es de la madre al hijo a la hora del parto; cuando la enfermedad afecta al gestante representa un riesgo de vida para el lactante.

Una vez infectado el organismo, se multiplica en las células de la dermis y epidermis. Puede infectar las terminaciones nerviosas sensitivas y vegetativas, para luego replicarse en los ganglios y en el tejido nervioso adyacente. El VHS-2 produce infecciones activas y latentes. En su estado de latencia el ganglio más afectado es el lumbosacro. El VHS-2 se considera más virulento que el VHS-1, debido a su asociación con carcinoma de cuello uterino.<sup>43,46</sup>

Las manifestaciones clínicas se pueden presentar de 2 formas;

Herpes genital: Se caracteriza por lesiones ulcerativas a nivel de los genitales y zona perineal tanto en hombre como en mujeres, puede acompañarse de fiebre y linfadenopatías inguinales.

Herpes neonatal: Lesiones ulcerativas en piel debido al paso del niño y al contacto con el herpes vaginal de la madre al momento del parto.

Los lactantes nacidos de madres con infección activa por Herpes Simple deben ser observados cuidadosamente por si desarrollan herpes neonatal; estos niños dan señales de enfermedad entre el cuarto y séptimo día de nacimiento, pueden llegar a morir entre el décimo y el duodécimo día del nacimiento. Por lo general los niños que sobreviven quedan con lesiones neurológicas residuales.<sup>43, 44</sup>

### **3.2.3.-Virus Epstein Barr (VEB):**

Es un virus perteneciente a la subfamilia de los gamma herpes virus; consta de un núcleo de ADN bicatenario lineal rodeado por una nucleocápside icosaédrica y de la envoltura viral, que contiene glucoproteínas. Es el agente causal de la Mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, que se caracterizan por fiebre, faringitis, adenopatías y linfocitosis atípica, úlceras bucales, pericoronitis, gingivitis ulceronecrosante.

VEB puede causar malignidad, incluso carcinoma faríngeo (linfoma de Burkitt), linfoma de célula B y los carcinomas orales, el linfoma no-Hodgkin bucal puede involucrar la encía, causando movilidad del diente y exfoliación del diente.<sup>4</sup>

El virus tiene gran afinidad por los linfocitos B iniciando la infección al unírse al receptor viral en la superficie de linfocito, el virus entra directamente en un estado de latencia sin pasar por un periodo de replicación completo. La puerta de entrada suele ser la orofaringe donde el virus se multiplica en células endoteliales de las glándulas salivales y llega a los linfocitos B donde persiste en estado de latencia.

Las infecciones por VEB son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. En la edad adulta el 90% de los individuos han sido infectados por el virus y han desarrollado anticuerpos contra VEB.

VEB es transmitido por la saliva y por la sangre, afecta el epitelio de la bucofaringe y las glándulas salivales y se elimina desde éstas células. La infección de VEB latente puede reactivarse.

Intrabucalmente la faringe y las amígdalas estarán cubiertas por un exudado blanco amarillento, petequias en el paladar; se han reportado casos de obstrucción de las vías respiratorias e hipertrofia del tejido linfático que forman el anillo de Waldeyer.

Otras manifestaciones clínicas son; Gingivitis Aguda, úlceras bucales, petequias múltiples en paladar blando, estomatitis. Hay evidencia de que

VEB se reproduce dentro de las células epiteliales en lesiones de leucoplasia vellosa bucal; puede aparecer en ausencia de infección de VIH y pueden encontrarse en pacientes inmunosuprimidos por otras razones que por VIH.<sup>44, 45</sup>

### **3.2.4.- Citomegalovirus Humano (CMVH):**

CMVH se puede detectar en sangre y en muchas secreciones del cuerpo incluso el semen, leche materna y saliva, es normalmente adquirido en la niñez temprana. La primera infección es asintomática y el sitio de latencia de CMVH no es conocido, aunque el virus se encuentra a menudo en las glándulas salivales<sup>9, 43, 46</sup>. CMVH puede tener afinidad por el endotelio y por las células epiteliales y también puede infectar los macrófagos, monocitos y linfocitos T gingivales.

CMVH está surgiendo como un patógeno oportunista importante en los individuos inmunocomprometidos, sobre todo en pacientes con trasplante.<sup>13,45</sup>

La infección de CMVH produce 3 tipos clínicos reconocibles: la enfermedad perinatal, la infección adquirida aguda de CMVH y enfermedad en pacientes inmunocomprometidos.

CMVH perinatal se presenta en infantes cuyas madres tenían una infección primaria durante el embarazo presentado microcefalia asociado con retraso mental. La infección de CMVH adquirida por el neonatal se parece a la mononucleosis infecciosa y puede progresar asintomático. Se manifiesta por una afectación multisistémica con petequias, hepatoesplenomegalia; con el transcurso del tiempo se presentan manifestaciones como sordera, retrasos intelectuales, trastornos visuales y de la dentición.

El segundo el síndrome CMVH relacionado es similar a la mononucleosis infecciosa (Síndrome mononucleosido) salvo la ausencia de faringitis y anticuerpos heterófilos.

El tercer síndrome se observa en individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos infectados con VIH, y pacientes con transplantes de médula ósea. En un estudio realizado en los pacientes VIH positivo, 53% presentaron úlceras persistente con presencia de CMVH y en otro 28% se detectó CMVH y co-infección de VHS <sup>13</sup>. Las úlceras bucales relacionadas pueden involucrar encía, periodonto y algunas veces destrucción del hueso subyacente u osteomielitis. La infección también puede dar lugar a la hiperplasia gingival.

### 3.2.5.- Virus Herpes Humano 6 (VH-6)

Este virus fue aislado en 1986 como un nuevo herpes virus en linfocitos de pacientes con enfermedades linfoproliferativas, incluyendo SIDA. Inicialmente se pensó que el virus tenía tropismo por los linfocitos B, por lo cuál recibió el nombre de linfotrofo de células B humanas (VLBH).<sup>9, 14, 46, 47</sup>

Se encontró que las dos variantes del virus (A y B, infectan a los linfocitos TCD4), células monocitos, macrofágicas, megacariocitos, fibroblastos, células de la neuroglia, glándulas salivales y células epiteliales.<sup>46, 47</sup>

Tiene en su estructura una doble cadena de ADN con un núcleo cápside icosaédrico rodeado por una envoltura rica en lípidos y glicoproteínas.

El virus se aísla de la saliva y de las glándulas salivales, por lo tanto su transmisión puede ser parecida a la del VEB. Se pueden encontrar en sangre de individuos inmunosuprimidos.<sup>46</sup>

VH-6 está latente en el organismo de por vida y permanece en las glándulas salivales y en los monocitos, infecta a los linfocitos T que expresan el antígeno de superficie CD4; la molécula de CD4 actúa como receptor celular para que el VH-6 penetre en el linfocito T, donde se replica

inicialmente; así como también es capaz de infectar a los linfocitos TCD8 y células NK.<sup>46</sup>

Es el agente causal del exantema súbito (roseola infantum o sexta enfermedad), proceso febril exantemático autolimitado de la infancia que suele afectar a niños menores de 2 años. Pueden existir complicaciones en el SNC, como encefalitis y meningitis; mientras que en niños mayores y en adultos jóvenes la infección por este virus está relacionado con enfermedad febril autolimitada benigna.<sup>9,14</sup>

### **3.2.6.- Virus Herpes Humano 7 (VH-7)**

Usualmente adquirido en la infancia y la mayoría de los adultos son seropositivos al VH-7<sup>9, 14, 48</sup>. Se encuentra en la saliva y está representa su principal modo de transmisión; es secretado por muchos años luego de la primoinfección. Las glándulas salivales menores a menudo sirven de puerto al VH-7, donde comienza muchas veces la replicación.

Se ha asociado a dos condiciones patológicas: roseola y la pitiriasis rosea; siendo esta última un exantema autolimitado con lesiones cutáneas maculopapulares de corta duración; además aparecen lesiones en lengua y mejillas.<sup>9, 14, 46</sup>

### **3.2.7.- Virus Herpes 8 (VH-8)**

Se plantea que es el agente etiológico del sarcoma de Kaposi; este virus se ha aislado del linfoma no Hodgkin, enfermedad de Castleman y la linfadenopatía antiinmunoblástica.<sup>9, 14, 46</sup>

Es frecuente encontrar que los pacientes portadores de VIH, al estar inmunocomprometidos, estimulan el VH-8 que se encuentra en un estado de latencia siendo esta infección un factor primordial para el desarrollo del sarcoma de Kaposi.<sup>9, 14, 46</sup>

### **3.3.- Respuesta inmune a virus:**

Respuesta innata:

Durante el proceso de infección viral una vez atravesadas las barreras físicas y químicas, se activan los primeros mecanismos de defensa inmunitarios que conllevan a la producción de mediadores químicos como el interferón (IFN), la activación de las células NK y los macrófagos. La infección viral en las células potencia la inducción a producción de citocinas entre las cuales, el interferon juega un papel primordial debido a su capacidad de interferir en la replicación viral.<sup>49</sup>



Los virus ARN son potentes inductores de síntesis de IFN, que activan los mecanismos antivíricos de las células próximas al lugar de la infección y aumentan su resistencia frente a la infección viral. Incrementan también la expresión de moléculas del CMH I y la presentación del antígeno por los linfocitos en todas las células y activando a las células NK condición que conduce a la destrucción a las células infectadas por virus.

El mecanismo mediante el cual los interferones realizan las actividades antivirales en las células, se inicia con la activación de diversos genes cuyos productos incrementan la capacidad de las células del hospedador a presentar péptidos virales a Linfocitos TCD8+. Al mismo tiempo el incremento de expresión de las moléculas del CMH I protege a las células no infectadas del hospedador al ataque de las células NK. Finalmente el IFN es un potente inductor de NK y macrófagos.

Dos días después de una infección viral, ya se detectan células NK activadas. Sobre la célula NK existen dos tipos de receptores los cuales controlan su actividad citotóxica. Un tipo de receptor que provee señal de activación como las lectinas de unión al calcio tipo C, que reconocen una gran variedad de ligandos de carbohidratos. Un segundo tipo de receptores con señal de activación inhibitoria llamado KIR (receptor inhibidor de la destrucción), que previene a las células NK de matar a células normales. Estos receptores inhibitorios son específicos para moléculas del CMH I, lo

cual explica por qué los NK destruyen selectivamente a células con niveles bajos de CMH I o bien, CMH I-modificadas molecularmente por la acción de los virus.

Respuesta específica o adquirida:

Respuesta celular:

El principal mecanismo de inmunidad específica frente a las infecciones virales especialmente con virus no citopáticos, son los Linfocitos T (LT) citotóxicos o TCD8+. Los Linfocitos TCD8+ reconocen antígenos (Ag) virales citosólicos asociados a moléculas del CMH I, sin embargo requieren también la producción de citocinas por los linfocitos T cooperadores y/o de la expresión sobre las células infectadas. Los efectos antivirales de los TCD8+ se deben a la lisis de las células infectadas, la introducción de enzimas dentro de las células infectadas que degradan los genomas virales y a la secreción de citocinas con actividad de IFN que evitan la infección de nuevas células vecinas. En algunas infecciones por virus no citopáticos, los linfocitos T citotóxicos pueden ser los responsables de la lesión tisular.

Respuesta humoral:

Los anticuerpos antivirales constituyen una de las principales barreras para evitar la transmisión del virus entre las células y los tejidos, y son especialmente importantes para evitar la diseminación hematológica.

En las superficies mucosas se activa la producción de IgA, que impide las reinfecciones. Se pueden generar anticuerpos (Ac) frente a cualquier proteína vírica que se encuentre en la célula infectada, aunque para el control de la infección sólo importan aquellos que están dirigidos contra glucoproteínas expresadas en la superficie de los viriones o de las células infectadas.

La defensa frente a las partículas víricas libres depende de la neutralización de los receptores de unión a las células, lo cual se puede realizar a través de Ac, o bien de Ac y componentes del complemento. En el primer caso se produce el bloqueo de la unión del virus a la célula, la penetración en la misma y la eliminación de la cubierta vírica. En el segundo caso se producen lesiones en la cubierta vírica y bloqueo de receptores del virus. Cuando las células se encuentran ya infectadas la acción conjunta de los Ac y el complemento producen lisis de dichas células y opsonización para la fagocitosis; el Ac sólo unido a las células infectadas induce citotoxicidad mediada por células y dependiente de Ac por parte de NK, macrófagos y

neutrófilos. Los productos de la activación del complemento pueden dañar la cubierta de los viriones, proceso que se denomina virólisis. Algunos virus activan directamente las vías clásicas y alternas, sin embargo, se cree que el complemento no es uno de los principales mecanismos de defensa frente a los virus, ya que los individuos con deficiencia del mismo no muestran una predisposición especial a las infecciones virales graves. Los Ac también son eficaces mediadores de la destrucción de las células infectadas por los virus. Pueden activar el sistema del complemento, dando lugar a la formación del Complejo de Ataque a la Membrana (MAC del complemento) y a la lisis de las células infectadas.

### **3.4.- Mecanismos de Evasión viral**

#### **1. Variación antigénica**

Los virus han desarrollado diversas estrategias para evitar ser reconocidos. La variación antigénica es su sistema defensivo más eficaz. Consiste en inducir la mutación en los genes que codifican para las regiones proteicas que interactúan con el sistema inmune frente a las que normalmente están dirigidos los Ac. Este mecanismo se observa mayormente en el virus del SIDA.

## 2. Efectos de los virus sobre el procesamiento de Antígeno:

Los miembros de la familia herpes virus inhiben el primer paso en la presentación de antígeno en el contexto CMH I:

Proteólisis de proteínas citosólicas. La proteína de la matriz del virión del CMVH (proteína P65), inhibe el procesamiento de Ag por las células presentadoras a través del proteasoma. De manera similar VEB con su proteína EBNA 1 (secuencia de aminoácidos) inhibe el procesamiento de Ag a este mismo nivel.

Otro blanco en la vía CMH I es el TAP, ya que la proteína US6 del CMVH (glicoproteína de membrana tipo 1), se une a los complejos de TAP en el retículo endoplásmico e inhibe la función de transportador.

Las glicoproteínas E3-19K de grupos de adenovirus B, C, D, E, F actúan directamente sobre la molécula del CMH I y el CMVH media la retención de estas moléculas en el retículo endoplásmico. CMVH bloquea la síntesis de IFN $\alpha$  a nivel de la cascada de transducción de la señal JAK/STAT y los adenovirus a través de sus proteínas E1A disminuyen la señal de STAT 1.

## 3. Bloqueo de Anticuerpos

Los herpes virus (VHS, CMVH), codifican glucoproteínas capaces de unirse al receptor del fragmento Fc de las IgG sobre las células. Esta

estrategia vírica podría interferir con la activación del complemento y bloquear el efecto de los anticuerpos antivíricos.

#### 4. Inhibición de citocinas

Quimiocinas: Los virus cuentan con numerosas estrategias para bloquear o neutralizar a las quimiocinas o a sus receptores para continuar su propia propagación o evadir la defensa del hospedero. Los virus poseen la capacidad de expresar proteínas que alteran la función de las quimiocinas o de sus receptores durante la infección.

- a. Producen un receptor homólogo al de las quimiocinas, el cual es liberado secuestrar la quimiocina y en consecuencia promover la proliferación de las células infectadas o influenciar en la quimiotaxis.

Algunos virus como VEB y adenovirus, poseen mecanismos de defensa propios frente al IFN como la producción de pequeños tramos de ARN que compiten por la proteincinasa e inhiben en cierta forma la activación de la enzima. Algunos genes víricos codifican compuestos homólogos a los receptores de las citocinas e incluso a las propias citocinas. De esta forma las células infectadas secretan formas solubles de los receptores de IL-1b, TNF-a e IFN-g, y pueden alterar la actividad local de estas citocinas.

Pueden producir homólogos de quimiocinas, los cuales podrían funcionar como agonistas para promover el influjo de leucocitos infectados o funcionar más como antagonista para bloquear al receptor de quimiocinas interactuando por competencia.

#### **4.- PRESENCIA DE LA INFECCIÓN POR HERPES VIRUS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

Muchas infecciones bacterianas ocurren como superinfecciones de enfermedades virales, un ejemplo de ella es la influenza donde ocurre una infección bacteriana debido al *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, lo cual podría aplicarse a otra situación de interacción viral-bacterianas, como la cavidad bucal, sugiriendo que ciertos virus pueden influir en el desarrollo y severidad de la enfermedad periodontal.<sup>13</sup>

Durante varios años se ha estudiado la prevalencia de herpes virus en los procesos infecciosos a nivel bucal, con el objeto de investigar si existe una posible relación patogénica entre los distintos virus humanos y algunos tipos de enfermedad periodontal.<sup>11, 50</sup>

Como ya es sabido, investigaciones realizadas asocian la presencia de Citomegalovirus humano (CMVH), virus de Epstein-Barr (VEB) y virus de

Herpes Simple (VHS) en los tejidos periodontales con la etiopatogenia de la periodontitis. Así como también se ha relacionado la presencia de estos virus con el aumento subgingival de la placa bacteriana y con las bacterias más agresivas para el periodonto. <sup>1,11</sup>

Uno de los primeros estudios reportados en la literatura sobre la hipótesis de que los virus humanos pueden participar en la patogénesis de la GUN, fue realizado por Contreras y col 1997 <sup>51</sup>, los resultados obtenidos indicaron prevalencia de CMVH (59%), VEB-1 (27%) y de VHS (23%) en muestras de fluido crevicular, tomadas en niños de Nigeria entre 3-14 años de edad, diagnosticados con desnutrición y GUN. Además es importante destacar que el 36% de la muestra presentó coinfección con dos (CMVH + VEB) ó tres de los virus analizados (CMVH+VHH-6+VHS) <sup>9</sup> **Tabla. 2**



**Tabla 2.** Detección de virus herpes en lesiones de GUN, periodonto normal y mal nutrición en niños de Nigeria.

<b>TIPOS VIRALES</b>	<b>SANOS BUENA NUTRICIÓN</b>	<b>GUN MAL NUTRICION</b>	<b>SANOS MAL NUTRIDOS</b>	<b>CONTROLES CON GUN Y SIN GUN</b>
Test virus	2 (10%)	15 (68%)	2 (10%)	<0.001
CMVH	1(5%)	13 (59%)	0	0.001
VEB-1	1(5%)	6 (27%)	1 (5%)	0.035
VHS	0	5 (23%)	0	0.028
Co-Infección viral	0	8 (36%)	0	< 0.001

Tomado de Contreras A, Slots J. <sup>9</sup>

Investigaciones posteriores comparando la frecuencia de detección de ADN de CMVH, VEB y VHS en muestras subgingivales provenientes de pacientes con periodontitis en diferentes países <sup>4</sup>, muestran diferentes resultados dependiendo de la localización geográfica de la población estudiada, edad, diagnóstico periodontal, metodología utilizada para toma y análisis de la muestra.

En Turquía <sup>52,53</sup>; se observó que en más del 70% de los pacientes con periodontitis agresiva se detectó ADN de VHS-1 y VEB, mientras, que en China <sup>54</sup> sólo el 58% de la población presentó VEB en sitios donde la enfermedad periodontal era activa, y 19% en sitios con gingivitis.

En Japón, Idesawa y col <sup>55</sup>, detectaron VEB en 49% de muestras de pacientes con periodontitis crónica y 15% en sitios periodontalmente sanos. Estudios en adultos Taiwaneses <sup>16</sup> con periodontitis mostraron subgingivalmente infección por VHS y coinfección de CMVH-VHS asociado con el incremento de la profundidad de los sacos, pérdida de inserción y aumento en el sangramiento gingival, pero en presencia de poca cantidad de placa dental.

En Grecia, Kamma y col <sup>56</sup> hicieron una investigación sobre la frecuencia de detección del ADN de CMVH, VEB-1, y bacterias periodontógenas en 16 pacientes con periodontitis agresiva. En cada paciente, se tomaron muestras subgingivales de dos sitios con periodontitis activa y dos sitios estables periodontalmente tratados; revelando dicho estudio que la coinfección de estos virus y bacterias periodontopatógenas estaba asociadas con periodontitis activa de manera significativa ( $P < 0.001$ )

En USA estudios realizados por Contreras y col <sup>47</sup>, Ting y col <sup>19</sup> reflejan que hay un predominio de CMVH entre 86% y 73%, seguido de VEB el cuál oscila entre un 79% y 64% y en último lugar VHS-1 de 57% y 55% en pacientes con periodontitis crónica y agresiva, observando una alta incidencia de los 3 virus. **Tabla. 3**

**Tabla 3.** Prevalencia de herpes virus en periodontitis en varios países.

ESTUDIO	PAIS	ESTADO PERIODONTAL	VHS -1	VEB	CMVH
Contreras y col (2000)	USA	Periodontitis crónica avanzada	57% Periodontitis 9% Sanos-Gingivitis	79% Periodontitis 27% Sanos-Gingivitis	86% Periodontitis 18% Sano-Gingivitis
Ting y col (2000)	USA	Periodontitis agresiva localizada	55% Periodontitis 9% Sanos	64% Periodontitis 18% Sanos	73% Periodontitis 18% Sanos
Kamma y col (2001)	GRECIA	Periodontitis generalizada	35% Activa 9% Estable	44% Activa 13% Estable	59% Activo 13% Estable
Saygun y col (2004)	TURQUIA	Periodontitis generalizada	78% Agresiva 0% Sanos	72% Agresiva 6% Sanos	72% Agresiva 0% Sanos
Kubar y col (2005)	TURQUIA	Periodontitis generalizada	No data	89% Agresiva 46% Crónica	78% Agresiva 46% Crónica
Ling y col (2004)	TAIWAN	Periodontitis crónica	31%	4%	52%
Li y col (2004)	CHINA	Periodontitis crónica	No data	58% Activa 19% Gingivitis	No data
Idesawa y col (2004)	JAPON	Periodontitis crónica	No data	49% Periodontitis 15% Sanos	No data

Modificado de de Contreras A, Slots J.<sup>4</sup>

La posible relación que existe entre los virus y la enfermedad periodontal se basa en varias evidencias:

- a.- Detección del virus en el tejido gingival.
- b.- Mayor frecuencia de Virus en Tejidos con Periodontitis que en los Tejidos sanos.
- c.- Mayor frecuencia de Herpes Virus en el Fluido Crevicular del Periodonto enfermo.

d.- Mayor Proporción de Virus en la Placa Subgingival en Periodonto enfermo que en Periodonto sano.

e.- Detección o actividad del Herpes Virus en el Fluido Clevicular en periodontitis crónica y periodontitis agresiva.

**a.- Detección del virus en el tejido gingival.**

Las células epiteliales y fibroblastos de tejido gingival sano son susceptibles a la infección por VHS, sugiriendo que esas células pudieran ser un depósito para el virus latente.<sup>57</sup>

Se ha demostrado que individuos que padecen de una primoinfección por VHS, tienen ataques repetidos a lo largo de la vida. Esto parece indicar que los virus esgrimen mecanismos de escape del sistema inmunológico entre cada ataque.<sup>13</sup>

En 1983, Zaray-Rones y col<sup>57</sup> reportan en su trabajo que usando un ensayo de inmunofluorescencia, detectaron la presencia de antígenos de VHS-1 en biopsias de pacientes con periodontitis. Mientras que en 1992; citan los mismos autores, que la presencia de antígenos de VHS también podría mostrarse en encía sanas. Además otros virus de ADN, que no pertenecen al grupo de los herpes también se han identificado en el tejido del

gingival. Sin embargo en el tejido periodontal enfermo es donde hay mayor proporción de células inflamatorias infectadas por el herpes virus.<sup>9, 58</sup>

**b. - Mayor frecuencia de Virus en Tejidos con Periodontitis que en los Tejidos Sanos.**

Contreras y col<sup>17</sup>, analizaron muestras de sacos periodontales y del correspondiente tejido gingival de 25 pacientes, 14 que padecían de periodontitis y 11 sanos, usando el método nested de la reacción en cadena de la polimerasa (Nested-RCP), encontrando pocos casos positivos para la presencia de CMVH, VEB-1 y VHS, en muestras tomadas de los tejidos sanos. En cambio en muestras de tejido de pacientes con periodontitis detectó la presencia de infección viral, en una proporción para CMVH de 64% en las muestras provenientes del saco periodontal y en un 86% para las muestras de tejidos gingival.

En cuanto al VEB-1 este fue detectado en 43% en las muestras de sacos periodontales y en un 79% en las biopsias gingivales. Todos los HV, en especial VHS, VEB-1, el virus del Herpes humano tipo 7 (HHV-7) y el virus del Herpes humano tipo 8 (HHV-8), se presentaron con más frecuencia en el tejido gingival que en el periodontal de las lesiones periodontales. Demostrando una mayor prevalencia de CMVH y VEB-1 en las lesiones periodontales.<sup>9, 13</sup>

Debido a la periodicidad con que se puede encontrar VHS en las lesiones periodontales y a causa de la relativa posibilidad de detectar VHS-2 en la cavidad bucal, realizaron una investigación con el propósito de examinar la frecuencia de VHS-1 y VHS-2 en el tejido periodontal empleando métodos de biología molecular. Mediante RCP examinaron muestras periodontales procedentes de 26 pacientes (14 hombres y 12 mujeres) con diferentes clases de periodontitis a quienes se les había detectado previamente VHS en el periodonto. Se comprobó la existencia de VHS-1 en las muestras de los 26 pacientes mientras que VHS-2 no fue detectada en ninguna de ellas. Esto sugeriría que VHS-2 no tiene la capacidad de infectar los tejidos periodontales mientras que confirmaría la capacidad de VHS-1 de contaminar los tejidos periodontales.<sup>59</sup>

### **c.- Aumento en la frecuencia de Herpes Virus en el Fluido Crevicular del Periodonto enfermo**

Parra y Slots<sup>10</sup> encontraron la presencia de CMVH, VEB, VHS, VPH y de VIH en el fluido crevicular de pacientes que desarrollaron periodontitis. Las muestras de fluido crevicular se tomaron con conos de papel estéril. Para identificación de virus se usó el RCP; 68% de los pacientes con periodontitis avanzada resultaron positivos para por lo menos uno de los cinco virus

probados. CMVH se diagnosticó en 60% de los pacientes con periodontitis, VEB en 30%, VHS 20%, VPH 17% y VIH 7%. Sólo 31% de los pacientes con gingivitis tenían genoma viral que correspondió exclusivamente a CMVH.

Contreras y Slots<sup>9</sup>; Hanookai y col<sup>60</sup>; Ting y col<sup>19</sup>; Kamma y col<sup>56</sup> realizaron estudios similares para determinar la frecuencia de CMVH, VEB-1, VEB-2, VHS y VIH a nivel subgingival, usando RCP 89% de los pacientes presentaron ADN de uno de los cinco virus encontrándose estos en los sacos periodontales profundos, destacando que sólo 56% tuvieron ADN viral en los sacos periodontales poco profundos.<sup>13</sup> **Tabla 4.**

**Tabla 4.** Porcentaje en pacientes con diferentes herpes virus en fluido crevicular

<b>Autores</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Saco periodontal (%)</b>	<b>Gingivitis ó Poco profundo (%)</b>	<b>Toma de la muestra</b>	<b>Método de detección</b>
Parra y Slots (1996)	30 Periodontitis avanzada 26 Gingivitis	CMVH (60) VEB (30) VHS (20) VPH (17) VIH (2)	CMVH (31) VEB (0) VHS (0) VPH (0) VIH (0)	Fluido gingival con puntas de papel	<b>RCP</b>
Contreras A Slots J (1998)	6 Periodontitis crónica 3 Periodontitis localizada	CMVH (89)	CMVH (22)	Fluido gingival con puntas de papel	<b>RCP</b>
Ting y col (2000)	11 Periodontitis Agresiva	CMVH (72) VEB-1 (63) VEB-2 (9) VHS (54)	CMVH (18) VEB-1 (18) VEB-2 (0) VHS (9)	Fluido gingival con puntas de papel	<b>RCP</b>
Saygun y col (2002)	30 Periodontitis crónica 21 control sanos	CMVH (44.3) VEB (17.7) VHS (6.7)	CMVH (14.3) VEB (14.3) VHS (0)	Placa con puntas de papel	<b>RCP</b>
Yapar y col (2003)	17 Periodontitis agresiva 16 Control sanos	CMVH (64.7) VEB (70.6)	CMVH (0) VEB (6)	Placa con Cureta	<b>RCP</b>
Kubar (2004)	16 Periodontitis agresiva 15 Control sanos	CMVH (68.8)	CMVH (0)	Placa con Cureta	<b>RCP</b>

Modificado de viruses in periodontal diseases 2005.<sup>13</sup>



En dicho estudios la toma de muestra se hizo con diversas técnicas, dependiendo del tipo de muestra que se quiera obtener.

**d.- Mayor Proporción de Virus en Placa Subgingival en Periodonto afectado con periodontitis que en Periodonto sano.**

Saygun y col <sup>50</sup>, examinaron la relación de CMVH, VEB-1 y VHS con la periodontitis crónica y el vínculo entre estos virus y los parámetros clínicos. Estos autores también usaron RCP para detectar el genoma viral. Se tomaron muestras de placa subgingival con conos de papel, de los pacientes con periodontitis crónica y controles sanos, seleccionados aleatoriamente. CMVH se detectó en 44.3% de las muestras de los pacientes con periodontitis crónica y 14.3% de personas sanas. VEB-1 se encontró en 16.7% de pacientes con periodontitis y en 14.3% de los controles y VHS en 6.7% de pacientes con periodontitis crónica y en ninguno de los pacientes sanos. La frecuencia de hallazgos de genoma viral en esta investigación, fue más baja comparada con estudios anteriores en que se usaron las muestras de fluido crevicular.

Yapar y col <sup>59</sup>; en un estudio realizado en placa subgingival tomada con una cureta estéril, evaluaron 17 pacientes con periodontitis agresiva y 16 muestras de individuos sanos. Detectándose CMVH en 64.7% y VEB-1 en 70.6% de pacientes con periodontitis agresiva. Los resultados de este

estudio revelaron un predominio alto de CMVH y VEB-1 en los sitios con periodontitis agresiva.

Kamma y col <sup>61</sup>, para determinar la presencia subgingival y la relación que puede existir entre CMVH, VEB-1, VHS con la agresividad de la enfermedad periodontal y sus principales agentes bacterianos; estudiaron un grupo de 16 pacientes con periodontitis agresiva. Estos pacientes asistieron a terapia y controles periodontales por un lapso de 5 a 10 años. Se obtuvo de cada paciente muestras de placa subgingival de dos sitios considerados estables periodontalmente y de dos lesiones en progreso. Fue detectada una frecuencia significativamente de VH en los sitios con periodontitis en progreso que en los lugares estables. En los sitios de actividad se hallaron CMVH en un 59,4%, VEB-1 en un 43,8%, VHS en un 34,5% y combinaciones de 2 o 3 de ellos en un 43,8%. La razón por la cual ciertos VH se presentan, aun en un mismo paciente, con mayor frecuencia en ciertos sitios periodontales que en otros podría deberse a una relación de tropismo entre el tejido periodontal y determinado VH. Del grupo de bacterias estudiadas, *P. gingivalis* y *D. pneumosintes* fueron encontradas con más frecuencia en los lugares de actividad que en los sitios estables.

En el 2004, Saygun y col <sup>52</sup>; realizaron otro estudio en el cual analizaron 18 adultos con abscesos periodontales, se tomaron muestras de la placa subgingival y de un sitio sano. Usando RCP encontraron una frecuencia superior de CMVH y VEB-1 en presencia de los abscesos, en comparación

con los sitios sanos. Los resultados confirmaron una repetida presencia de CMVH y VEB-1, en los ejemplares provenientes de las lesiones periodontales, observándose un fuerte vínculo de ambos virus y el hallazgo de bolsas periodontales profundas y la pérdida de inserción.

Mientras que en el 2007; Botero y col <sup>62</sup>, estudiaron la frecuencia de CMVH en placa subgingival de pacientes con periodontitis crónica y agresiva y además sanos; hicieron una correlación de los parámetros clínicos, bacterias periodontales y virus, las muestras fueron procesadas mediante RCP nested, encontrando que CMVH era más frecuente en pacientes con periodontitis que en pacientes periodontalmente sanos; así como también observaron que había un aumento en la profundidad del sondaje y una mayor pérdida de inserción clínica en pacientes CMVH positivo, además altos niveles de bacterias periodontogénicas específicas; concluyendo que la detección de CMVH en sacos periodontales estaba asociado con los altos niveles de bacterias periodontopatogénicas y el incremento de profundidad del sondaje y del nivel de inserción; la coinfección de CMVH/bacteria pueden ser un factor importante en la destrucción periodontal.

Inbronito y col <sup>63</sup>, identificaron y compararon la presencia de CMVH y VEB-1, en placa subgingival, saliva no estimulada y sangre periférica de pacientes con periodontitis crónica. Los virus fueron detectados usando la técnica RCP- nested. La frecuencia de VEB-1 en placa subgingival, saliva y sangre periférica estaba 45%, 37.5% y 25% respectivamente. CMVH estaba

detectado en 82.5% en muestras de placa subgingival y de sangre periférica y 75% en muestras de saliva.

La sensibilidad para la detección del VEB-1 en la saliva y en la sangre periférica donde el VEB-1 fue detectado en las muestras de placa subgingival fue baja (22% y 27,7%, respectivamente) y la sensibilidad para la detección del CMVH en la saliva y la sangre periférica comparada a la placa subgingival fue alta (81.8% y 87,8% respectivamente).

Existe una gran similitud entre los 3 métodos de muestreo en la detección del CMVH, pero la detección del VEB-1 requerirá la combinación de muestras de saliva y placa sublingual para evitar falsos resultados negativos.<sup>63</sup>

#### **e.- Detección o actividad del Herpes Virus en el Fluido Clevicular en periodontitis crónica y periodontitis agresiva.**

Ting, Contreras y Slots <sup>19</sup>, investigaron la fase de activación del CMVH en pacientes con periodontitis crónica y con periodontitis agresiva. Usaron RCP-RT (en tiempo real) para examinar la transcripción del ARN(m) subgingival en muestras de CMVH. En la infección con CMVH activa se detectó la transcripción de proteína de la capsida en los sacos periodontales profundos de pacientes con periodontitis crónica y pacientes con periodontitis agresiva,

pero no en sitios poco profundos. Estos resultados sugieren que la replicación del CMVH pudiera ocurrir en los tejidos periodontales. Todavía permanece incierto si la reactivación del CMVH se relaciona con la iniciación o con la progresión de enfermedad periodontal destructiva.

La reactivación de herpes virus puede ocurrir espontáneamente o como resultado de otras infecciones coexistentes, también existen factores potenciadores que se han descrito como: fiebre, las drogas, el trauma del tejido, la tensión emocional, la exposición a la luz ultravioleta y otros factores que reducen la respuesta inmune.

Es interesante hacer notar que son varios los factores de riesgo reconocidos que valora la enfermedad periodontal, incluso la infección de VIH, tensión emocional y física, embarazo y cambios hormonales, también pudieran tener el potencial para reactivar herpes virus. Todo lo anteriormente expuesto apoya que un factor de riesgo de la enfermedad periodontal puede ser la activación de herpes virus latente en los tejidos periodontales.<sup>19</sup>

## 5.- INTERACCIÓN DE HERPES VIRUS CON LOS PATÓGENOS PERIODONTALES.

Varios estudios han investigado una posible asociación entre las bacterias periodontopatógenas y los herpes virus en la placa subgingival, encontrando que la detección subgingival del VEB-1, CMVH y otros virus, podrían relacionarse con el aumento de patógenos periodontales y periodontitis.<sup>17, 60</sup>

En pacientes con periodontitis agresiva, la presencia de *A actinomycetemcomitans* está asociada con la infección activa de CMVH<sup>19</sup>. Los *Aa* tendieron a ser más prevalentes en la infección activa de CMVH que en la latente. Se observaron más virus herpes en sitios activos que en los sitios periodontales estables.

En otras investigaciones se estableció una asociación estadísticamente significativa entre herpes virus, la presencia de bacterias periodontopatógenas y algunas variables clínicas. Los autores sugirieron que CMVH, así como el VHS fueron predictores significativos de la presencia subgingival de *P. gingivalis*, ya positivamente asociadas a la enfermedad periodontal activa. Estos datos implicaron a CMVH, VHS y *P. gingivalis* como los posibles cofactores en la etiología de periodontitis agresiva, o como los gatillos de destrucción activa del tejido.<sup>13, 58, 64</sup>

Slots y col. <sup>2</sup>, analizaron los resultados de este mismo grupo aplicando diferentes métodos estadísticos para evaluar la dependencia entre los HV, *P. gingivalis* y la actividad de la enfermedad periodontal. Se encontró una alta asociación entre CMVH, VEB-1 y VHS. No fue encontrada ninguna asociación significativa entre CMVH y VEB-1. Se halló una relación de significancia entre VHS, *P. gingivalis* y el progreso de la periodontitis. También se encontró una estrecha relación entre CMVH, *P. gingivalis* y la severidad de la enfermedad periodontal, lo que podría apoyar la hipótesis de que ambos microorganismos son cofactores en el desarrollo de la actividad de la periodontitis. Aunque VEB-1 no presentó relación con *P. gingivalis*, sí fue significativo al ser relacionado con la agresividad de la enfermedad.

Para estudiar si existe algún nexo entre esta forma de enfermedad periodontal y algún miembro de los HV, Ting y col. analizaron muestras de placa subgingival de 11 pacientes con periodontitis juvenil localizada (agresiva). De cada paciente se obtuvo 3 muestras de lesiones periodontales en los incisivos y primeros molares y 3 provenientes de encía sana o con gingivitis en los caninos. Se encontró una frecuente presencia de CMVH, VEB-1, VHS o de alguna combinación de estos virus en las bolsas periodontales que fue altamente significativo al ser comparado con la baja frecuencia de alguno de los virus nombrados o su combinación en la encía sana o con gingivitis. También se detectó actividad de CMVH en los especímenes de las bolsas periodontales de 6 de los pacientes observados,

esta actividad apareció relacionada con la ausencia radiográfica de la lámina dura. La prevalencia de *A. actinomycetemcomitans* fue mayor cuando se presentó CMVH en actividad. Esto sugería una relación entre la existencia de los VH en el periodonto y la actividad de CMVH con la etiología de la periodontitis.

## **6.- IMPACTO DE LOS HERPES VIRUS EN LA PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

Las evidencias sugieren la existencia de una serie de mecanismos virales que podrían estar involucrados en el desarrollo de la periodontitis; debido a que los virus son capaces de producir un daño local en el tejido periodontal por un efecto lítico directo. Además las infecciones virales pueden alterar la respuesta de defensa y activar las reacciones inmunes de destrucción. <sup>9</sup>

En relación a la infección viral, VHS es capaz de infectar células del sistema inmune como leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y monocitos causando disminución de la actividad inmunológica. <sup>50,58</sup>

CMVH infecta en la etapa aguda a los monocitos periféricos y a los linfocitos, mientras que en la etapa latente se puede encontrar en los monocitos. Además de las anormalidades metabólicas en los linfocitos y monocitos puede suprimirse la citotoxicidad mediada por los linfocitos T;



resultando en la disminución de la circulación de linfocitos TCD8, promoviendo un defecto en la inmunidad celular que juega un papel clave en el control de la infección viral a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-1) limitada a los linfocitos TCD8 que reconocen péptidos virales sobre la superficie de células infectadas.

Las investigaciones reflejan que CMVH infecta células endoteliales, fibroblastos y el epitelio de las glándulas salivales; se ha reportado que CMVH y VHS pueden destruir a fibroblastos infectados in vitro y producir ulceraciones bucales, especialmente en individuos inmunocomprometidos.<sup>9,65</sup>

VEB puede ser detectado en su condición latente en los linfocitos B empleando técnicas de biología molecular; tiene el potencial de aumentar la producción de prostaglandinas por parte de los macrófagos y esto suprime indirectamente la función de las células T. Además puede promover una respuesta de células T y activar a las NK.<sup>15</sup>

En la periodontitis el tejido periodontal es altamente infiltrado por células mononucleares, sobre todo por linfocitos T y B, leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, constituyéndose en una fuente celular para la infección viral.

Contreras y col <sup>51</sup>, detectaron VHS en linfocitos T, monocitos y macrófagos de especímenes de tejido de periodontitis crónica, observando que VHS

puede inducir a defectos en los neutrófilos polimorfonucleares. Esto constituye un mecanismo importante de evasión inmune, debido a que al infectar estas células disminuye su función y en consecuencia aumenta el riesgo de la enfermedad periodontal.

Al establecerse un ambiente donde el sistema inmunológico esté alterado por la acción viral, se crea un medio adecuado para la proliferación de bacterias periodontopatógenas, pudiendo sobrevivir ante los mecanismos de defensa antimicrobianos del periodonto. La inmunosupresión causada por los virus no solo promueve su multiplicación, sino también predispone al individuo a enfermedades parasitarias y fúngicas.

En estudios experimentales se muestra que la infección por VHS, adquirida a través de varias rutas de inoculación, se dirige al Sistema Nervioso Central por la infección de las células endoneurales. Las células nerviosas del ganglio trigémino, están implicadas como sitio desde donde ocurre la diseminación del virus.<sup>46</sup>

La diseminación puede seguir dos direcciones:

- 1) Hacia la cavidad bucal debido al continuo recambio de las células del epitelio del surco gingival.
- 2) Hacia el SNC a lo largo de los nervios maxilares y mandibulares para dirigirse al ganglio trigémino.

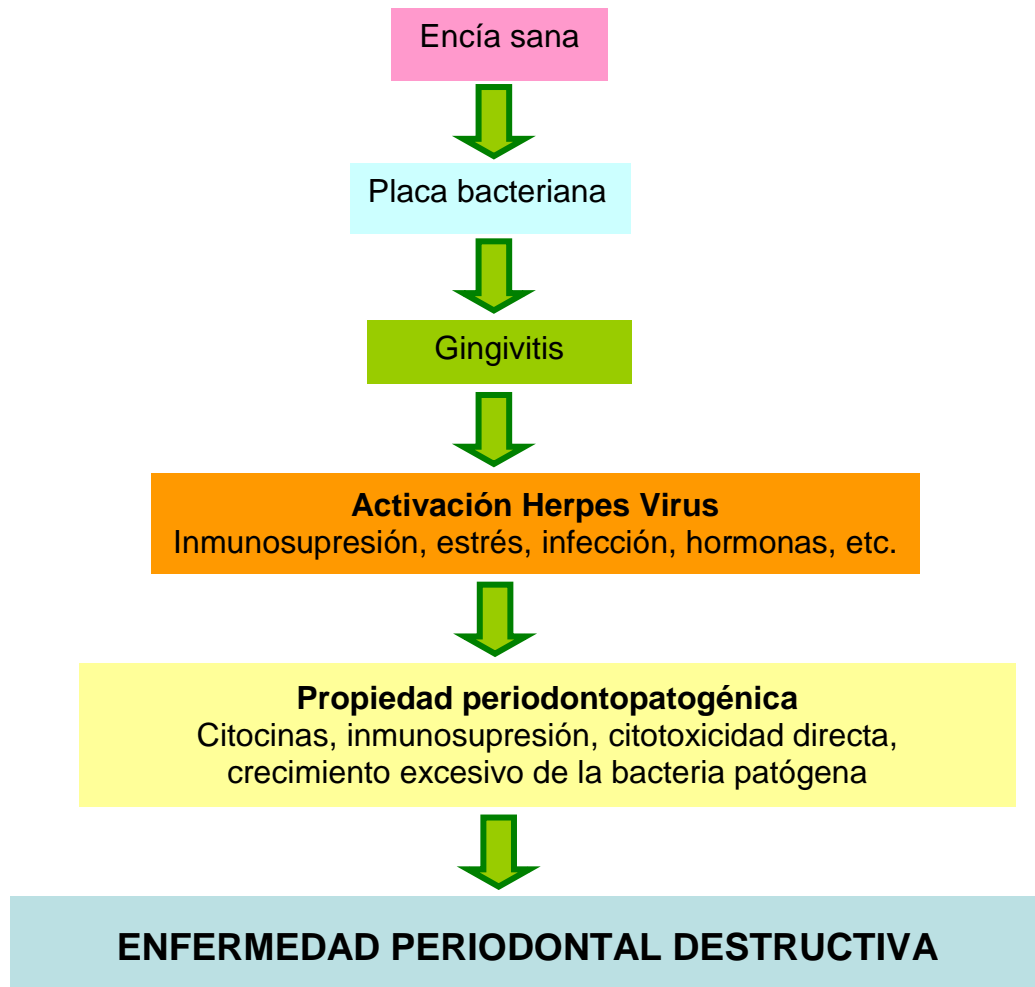
En los años 1973 y 1981 <sup>57</sup>, se encontró un alto porcentaje de personas con antígenos del herpes en el epitelio del surco gingival, lo que indica que esto puede representar un sitio de preferencia del virus en su fase inactiva. Se cree que el ambiente crevicular suministra al virus una localización adecuada desde donde la reactivación puede comenzar durante los periodos de estrés. La presencia del virus, en el epitelio del surco puede estar reflejada por la producción de anticuerpos en el fluido gingival, que pueden provenir del suero o localmente. <sup>57,66</sup>

Numerosos estudios han demostrado la presencia de PMN en el fluido crevicular, constituyendo la primera barrera de defensa contra los agentes infecciosos.

La habilidad de HV de expresar sus efectos citopatogénicos, la evasión inmune, su inmunopatogenicidad, la latencia, la reactivación de la latencia, y el tropismo del tejido es de relevancia para el desarrollo de periodontitis.

**Gráfico 4.**

**Gráfico 4.** Potencial periodontopatígeno de herpes virus en enfermedad periodontal destructiva



Tomado de Slots J.2005 <sup>4</sup>

Slots y col <sup>4</sup>, proponen un modelo que trata de explicar cómo el Herpes virus puede ejercer su potencial periodontopatogénico a través 5 mecanismos;

1. Pueden ejercer sus efectos citopatogénico directamente en los fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células inflamatorias (como en los PMN, linfocitos, macrófagos y posiblemente en las células del hueso) impidiendo su función normal en la reparación de los tejidos.
2. El herpes virus puede perturbar las células inflamatorias involucradas en la defensa periodontal, predisponiendo a la superinfección microbiana, o puede afectar la adherencia potencial de bacterias periodontopatógenas. El CMVH y VEB pueden infectar y/o alterar las funciones de los monocitos, macrófagos, linfocitos causando reducción en la producción de interleucinas.
3. Promueve la colonización de bacterias periodontopatogénas en la unión subgingival. Las proteínas virales pueden actuar en las membranas de las células como receptores bacterianos y generar nuevos sitios de unión bacterianos. También, la pérdida de células epiteliales dañadas por el virus puede exponer la membrana basal y la superficie de las células de regeneración, proporcionando los nuevos sitios para que las células se adhieran.

4. Infecciones por herpes virus pueden dar lugar al aumento del riesgo de enfermedad periodontal por tener alteradas las citocinas responsables de la respuesta inflamatoria.
  
5. El herpes virus puede producir daños en los tejidos como resultado de la respuesta inmunológica alterada por la presencia de partículas virales. CMVH y VHS inducen inmunosupresión de la respuesta mediada por células por la disminución de la expresión MHC-1 en la superficie de las mismas, requiriendo un mecanismo de reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T.<sup>9</sup>

En base a las evidencias existentes, que reflejan la frecuencia de CMVH y VEB-1 en casos de periodontitis agresivas y a su aparente relación con el aumento en la presencia de *P. gingivalis*, *T. forsythus*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *A. actinomycetemcomitans*, entre otros microorganismos Gram negativos anaerobios, y debido a la capacidad que los herpes virus poseen de infectar las células inflamatorias que se presentan en la periodontitis, los estudios revisados sugieren a Herpes virus como un posible factor en la etiología de la enfermedad periodontal.<sup>11</sup>

Slots y Contreras <sup>65</sup>, han propuesto un nuevo modelo etiológico para algunos tipos de periodontitis, este se desarrollaría como resultado de un proceso complejo y multifactorial, producto de las interacciones entre los

herpes virus, la flora bacteriana, la respuesta inmune del hospedero y una variedad de factores del medio (inmunosupresión, tabaco, etc).

Posiblemente con el desarrollo de la gingivitis, ocasionada por la formación y acumulación de la placa, las células de la respuesta inflamatoria, entre ellos los linfocitos T y B, los monocitos y macrófagos infectados por los VH, se infiltrarían en el tejido gingival. Al producirse alguna reactivación de los VH periodontales la resistencia del tejido periodontal disminuiría, lo que conduciría al aumento de la población bacteriana y a la estimulación de la liberación de citocinas, interleucinas y otros mediadores químicos, que llevaría a la destrucción de los tejidos peridontales. Muchos factores que pueden producir la reactivación de los VH son también considerados indicadores de riesgo de la enfermedad periodontal, como por ejemplo las infecciones VIH, estados de inmunosupresión, estrés, cambios hormonales, tabaco, etc. Además la reactivación de los VH en el periodonto podría también estar influida por la liberación de las enzimas bacterianas, que a su vez aumentan la respuesta inflamatoria del hospedero ocasionaría un círculo repetitivo en el desarrollo de la enfermedad periodontal. <sup>4, 50, 61, 67</sup>

Herpes virus desempeña un papel importante como los activadores del proceso de la enfermedad periodontal. La interacciones herpes virus y las expresiones bacterianas en la etiopatogénesis de la periodontitis puede contribuir a aclarar algunas de las características clínicas de la enfermedad.

Una alteración entre los períodos prolongados del estado latente interrumpido por períodos de la activación de las infecciones de herpes virus puede ser en parte responsable de episodios prolongados de la enfermedad periodontal. La ausencia de la infección de herpes virus o de la reactivación viral puede ocurrir en los individuos que abrigan bacterias periodontopatogénicas mientras que todavía mantienen salud periodontal o enfermedad mínima.

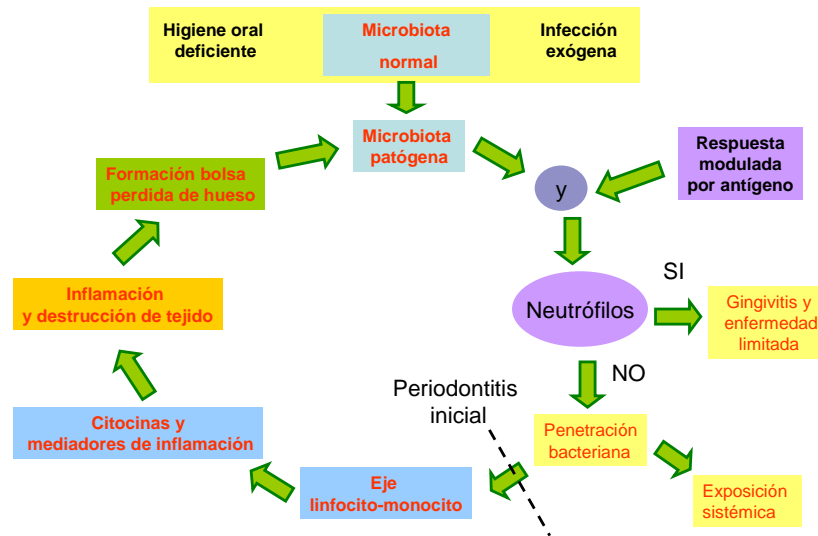
Si se reconoce la posibilidad de conexión entre la presencia de virus y periodontitis, posiblemente aumente el conocimiento que actualmente se tiene acerca de los mecanismos que llevan a la destrucción periodontal. Esto permitiría dar luz a cuestiones como el mecanismo molecular de la enfermedad o la diferencia entre lesiones periodontales estables y activas. La realización de más estudios utilizando nuevos métodos de identificación y análisis posiblemente abra el camino a una nueva concepción de la etiología de esta interesante enfermedad.

Después de la invasión por la microbiota patógena, los neutrófilos acuden a defender y fagocitar. Si la defensa es adecuada, se da una gingivitis o una enfermedad limitada; pero si al contrario la respuesta es débil y hay penetración bacteriana progresa hacia la periodontitis en diversas etapas y grados de severidad, pudiendo extender sus efectos a nivel sistémico a través de la liberación de mediadores inflamatorios y citocinas que deterioran



el tejido, clínicamente se dará la formación de la bolsa periodontal y la pérdida de hueso. Los factores de riesgo ambientales, adquiridos (diabetes, tabaquismo) también intervienen en la modulación de la respuesta.<sup>12</sup> **Gráfico 5.**

**Gráfico 5.** Esquema del proceso destructivo en la enfermedad periodontal



Tomado de Page R, Kornman K.<sup>12</sup>

Los epitelios del surco y de unión en condiciones de salud evitan la invasión bacteriana, actuando como una barrera a la entrada de las mismas o de sus productos. El flujo de saliva, junto con los anticuerpos y el fluido crevicular actúan como mecanismos defensivos ante la infección.

### III.- DISCUSION

Se reconoce que la placa bacteriana representa el principal factor etiológico de la enfermedad periodontal, pero no el único; pues a través de numerosos estudios realizados durante varios años se demuestra la presencia de virus como CMVH, VEB, VHS en los tejidos periodontales, los cuales se asocian con la etiopatogenia de la enfermedad periodontal; así como también son relacionados con el aumento de la placa bacteriana subgingival y de bacterias agresivas para el periodonto.<sup>1, 11</sup>

Los virus utilizan diversas estrategias para evadir al sistema inmunológico poniendo en juego la protección y defensa natural y adquirida de los tejidos periodontales haciéndolo mucho más susceptible a la infección. El mecanismo de acción convierte a los virus en un factor adicional y contribuyente en el desarrollo y establecimiento de diversos tipos de enfermedad periodontal; al romperse el equilibrio normal entre el hospedero y las bacterias presentes se desarrolla la enfermedad periodontal.

Existe una asociación significativa entre los herpes virus, la presencia de bacterias periodontopatógenas y algunas variables clínicas. Se sugiere que tanto CMVH como VHS son predictores significativos de la presencia subgingival de *P.gingivalis* ya que han sido detectados en sitios con la

enfermedad periodontal activa y *A. actinomycetemcomitans* en pacientes con periodontitis agresiva.<sup>13, 58</sup>

Estudios realizados han detectado la presencia de estos virus tanto en muestras de biopsias de tejido periodontal sano, y de tejido con enfermedad periodontal, así como también en muestras de placa y de fluido gingival. Los resultados muestran mayor frecuencia de detección en sitios con enfermedad que relaciona la presencia de los HV con destrucción periodontal de manera significativa.

Los virus encontrados con mayor frecuencia son los CMVH seguido del VEB; su presencia ha sido detectada con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad periodontal crónica y enfermedad periodontal agresiva que en pacientes con gingivitis o periodontalmente sanos. Igualmente se ha encontrado una asociación significativa entre su presencia y la severidad de signos clínicos relacionados con actividad de enfermedad como el sangramiento al sondaje.

Sin embargo existen algunos puntos aun no esclarecidos que necesitan mejores análisis, por ejemplo la mayoría de estas investigaciones han sido realizadas por el mismo grupo de investigación, o las muestras analizadas en el mismo laboratorio; haciéndose necesario la ejecución de más estudios por otros investigadores y aplicando metodología molecular.

En base a lo anterior podemos hacer algunas recomendaciones:

Sería importante realizar estos estudios en otras latitudes para evaluar los mismos parámetros en poblaciones latinoamericanas con características similares y en especial en nuestro País, con el objeto de comparar resultados; donde se utilicen mayor población para una mejor validación de los mismos y poder realizar proyecciones de prevención y tratamiento a futuro.

Es importante resaltar la utilidad de métodos no invasivos para la recolección de las muestras como el fluido crevicular y placa dental ya que el uso de biopsias limita la selección de los sitios bucales para la detección de los HV. El fluido crevicular presente en el surco gingival, juega un rol muy importante en la defensa de los tejidos periodontales, siendo de valor para evaluar los cambios clínicos correlacionando la cantidad de flujo de fluido crevicular con la inflamación gingival presente. Se puede sugerir que la ausencia o presencia de fluido crevicular, representa el medio clínico más disponible para establecer la diferencia entre encía normal e inflamada de manera subclínica.

Se debe destacar que en la formación integral del periodoncista un abordaje más amplio sobre la etiología de la enfermedad que incluya el diagnosticar moléculas de la infección viral, factor que pudiera modificar el pronóstico, progresión y tratamiento de la enfermedad periodontal.

#### IV. - CONCLUSIONES

1. Existe una estrecha asociación entre la familia de los HV y los agentes bacterianos de la periodontitis.
2. El ADN viral se ha detectado en el tejido gingival, fluido crevicular y placa subgingival de pacientes con enfermedad periodontal crónica y agresiva y en menor frecuencia en pacientes periodontalmente sanos.
3. Los virus encontrados con mayor frecuencia son los CMVH seguido del VEB.
4. CMVH y VHS han sido detectados en sitios con la enfermedad periodontal activa asociados con la presencia subgingival de *P.gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* en pacientes con periodontitis agresiva.
5. La muestra de placa subgingival fue la más adecuada para realizar el diagnóstico molecular viral.

6. La infección viral se encontró asociada a la presencia y severidad de signos clínicos, como el sangramiento al sondaje, profundidad del saco y pérdida de inserción
7. La alteración del sistema inmunológico por la acción viral, potencia la proliferación de bacterias periodontopatógenas, pudiendo sobrevivir ante los mecanismos de defensa antimicrobianos del periodonto.
8. Aun se desconoce si la reactivación de CMVH se relaciona con la iniciación o progresión de la enfermedad periodontal.
9. Es de gran utilidad incluir pruebas de diagnóstico molecular viral en aquellos pacientes que han recibido tratamiento periodontal, y que no han resultado satisfactoriamente, encontrándose persistencia de la infección, lo cual pudiera orientarnos hacia el tipo de terapia específica a aplicar.
10. En base a la literatura revisada se refleja la necesidad de nuevos estudios en países latinoamericanos que puedan contribuir con los resultados hasta ahora obtenidos.

## V.- REFERENCIAS.

1. Carraza F, Newman M. Peridontología Clínica. Editorial Mc.Graw-Hill Interamericana.México. 9ª Ed.2004.
2. Escribano M, Matesanz P, Bascones A. Pasado, presente y futuro de la microbiología de la periodontitis. Av Periodon Implantol. 2005; 17, 2: 79-87.
3. Page R. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm.1998; 3:108-120.
4. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. Journal of Periodontology. 2005; 38:33.
5. Offenbacher S. Periodontal Diseases: Pathogenesis. Ann Periodontology. 1996; 1: 821-78.
6. Echeverria A, Vignoletti F, Fabrizi S, Matesanz P. Papel etiológico de los virus en la enfermedad periodontal. Av Periodon Implantol. 2007; 19(2):91-99.

7. Bascones A, Figuero E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2004; 9 suppl: 92-107.
8. Cohen J, Duke R. Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Ann Rev Immunol*.1992; 10: 267-93.
9. Contreras A, Slots J. Herpesviruses in human periodontal disease. *Journal of Periodontology Research*.2000; 35:3-16.
10. Parra B, Slots J. Detection of viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol*.1996; 11:286-293.
11. León M, Radovan M. Relación entre los Herpes virus y la Periodontitis. *Asociación de Odontología Restauradora y Biomateriales*. 2004; 2(2):210-215.
12. Page R, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontology 2000*.1997; 14: 33-40.
13. Cappuyns I, Gugerli P, Mombelli A. Viruses in periodontal disease. *Oral Diseases*.2005; 11:219-229.



14. Mardirossian A, Contreras A, Navazesh M, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses 6, 7 and 8 in HIV – and non HIV- associated periodontitis. *Journal of Periodontology Research*. 2000; 35: 278-284.
15. Slots J. Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human Periodontitis. *Current opinion in infectious diseases*. 2007; 20:278-283.
16. Li-Jane Ling, Chuan-Chen Ho, Ching-Yi Wu, Yen-Ting Chen, Shan-Ling Hung. Association Between Human Herpesviruses and the Severity of Periodontitis. *J Periodontol*. 2004; 75:1479-1485.
17. Contreras A, Umeda M, Chen C, Bakker I, Morrison J, Slots J. Relationship between herpesviruses and Adult Periodontitis and Periodontopathic Bacteria. *J Periodontol*. 1999; 70:478-484.
18. Contreras A, Zadeh H H, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses infection of inflammatory cells in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1999; 14:206-212.

19. Ting M, Contreras A, Slots J. Herpesviruses in localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology*.2000; 35:17-25.
20. Abbas A, Lichtman A. *Inmunología celular y molecular*. Editorial: MC GRAW HILL. España. 5ª ed. 2004
21. Guerrero P, Lara A, Molina J. *Inmunidad: Inmunodeficiencias. Principios de urgencia, emergencias y cuidados críticos. Capitulo 8.1*
22. Clark W, Loe H. Mechanism of initiation and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*.1993; 2: 72-82.
23. Haffajee A, Socransky SS, Smithe J, Dibart S. Relation of baseline microbial parameters to future periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol*.1991; 18: 744-750.
24. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation *Cell*. 1990; 62: 3-6
25. Zimmerman G, Prescott S, McIntyre T. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Inmunol Today*.1992; 13: 93-100.

26. Zappa U, Reinking Zappa M, Graf H, Espeland M. Cell populations and episodic periodontal attachment loss in humans. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 508-15.
27. Saglie F, Pertuiset J, Rezende M, Nester M, Marfany A, Cheng J. In situ correlative immuno-identification of mononuclear infiltrates and invasive bacteria in diseased gingival. *J Periodontol*. 1988; 69: 688-96.
28. Woessner J. The matrix metalloproteinase family. Academic Press. San Diego. 1998.
29. Reynolds J, Meikle R. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 144-57.
30. Lacraz S, Nicold L, Dayer J. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest*. 1996; 5: 2304-10.
31. Birkedal-Hansen H, Moore W, Bodden M, Windsor L, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler J. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993; 4 (2): 197-250.

32. Ding Y, Uitto V, Firth J, Salo T, Haapasalo M, Sorsa T. Modulation of host matrix metalloproteinases by bacterial virulence factors relevant in human periodontal diseases. *Oral Dis.* 1995; 1 (4): 279-86.
33. Golub L, Sorsa T, Lee H, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy N, Gruber B, Salo T, Kontinen Y. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol.* 1995; 22 (2): 100-9.
34. Page R. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1991; 26: 230.
35. Graves D. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:482.
36. Kerr J, Wyllie A, Currie A. Apoptosis: a basic biologic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972; 26: 239-57.
37. Abrams J, White K, Fessler L, Steller H. Programmed cell death during *Drosophila* embryogenesis. 1993; 177: 29-43.

38. Majno G, Joris J. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol.* 1995; 146: 3 -16.
39. Carmona, Gómez M, Montes T, Marcano C, Mariño R. *Microbiología Médica de Divo.* Santa Fé de Bogotá: Mc.Graw-Hill. 5ª Ed. 1997.
40. Fumarolas. Infección y enfermedad infecciosa. Agentes infecciosos. En Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* 5ª Ed. Madrid: Harcourt Brace; 1997. p. 2214-6.
41. Syrjanen S. Viral Infections in oral mucosa. *Scand J Dent Res.* 1992; 100: 17-31.
42. Dinatale E. Generalidades de virología. Cátedra de microbiología. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. p 1-20.
43. Sapp P, Eversole L, Wysocky G. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.* 1ª Ed. Madrid: Harcourt Brace; 1998.
44. Regezi J, Sciubba J. *Patología Bucal.* México: Mc. Graw-Hill Interamericana. 1999.

45. Braunwald, E. Fauci, A. Harrison. Principios de Medicina Interna. México. Mc Graw Colina 15ª Ed.2002; 1:1298-1315.
46. Lawrence D, Wilson W, Sonde M. Herperviruses. Current Diagnosis and Treatment in infectious diseases. International edition. New York: Mc Graw-Hill. 2001. p. 400-11.
47. Contreras A, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. Oral Microbiology and Immunology. 2000; 15:15-18.
48. Kimane D, Lindhe J. Patogenia de la periodontitis. En Lindhe J. Karring T, Lang N, editores. Periodontología Clínica e Implantología Oral 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana.2000.p. 191-228.
49. Jiménez A. Respuesta inmune a virus. Alergia, asma e inmunología pediátricas.2000; 9 (6) pp 195-199
50. Saygun I, Sahin S, Ozdemir A, Kurtis B, Yapar M, Kubar A, Ozcan G. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. Journal of Periodontology.2002; 73(12): 1437- 43.

51. Contreras A, Flakler WA, Enwonwu CO, Ibigbe EO, Savage KO, Afolabi MB. Human herpesviridae in acute necrotizing ulcerative gingivitis in children in Nigeria. *Oral Microbiol Immunol.*1997; 12: 259-65.
52. Saygun I, Yapar M, Ozdemir A, Kubar A, Slots J. Human cytomegalovirus and Epstein Barr virus tipe 1 in periodontal abscesses. *Oral microbial immunol.*2004; 19:83-87.
53. Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Real-time PCR quantification of cytomegalovirus and Epstein Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingival of periodontitis lesions. *J Periodontal Res.* 2005; 40: 97-104.
54. Li Y, Zhang JC, Zhang YH. The association between infection of Epstein Barr and chronic periodontitis. [Chinese] *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.*2004; 39: 146-148.
55. Idesawa M, Sugano N, Ikeda K, Oshikawa M, Takane M, Seki K, Ito K. Detection of Epstein Barr virus in saliva by real-time PCR. *Oral Microbiol Immunol.*2004; 19:230-232.

56. Kamma J, Contreras A, Slots J. Herpes viruses and periodontopathic bacteria in early onset periodontitis. *J Clin Periodontol.*2001; 28: 879-88.
57. Zaray-Rones Z, Hochman N, Rones Y. Immunological response to herpes simplex in human gingival fluid. *Journal of Periodontology.*1981; 53: 42-45.
58. Contreras A, Slots J. Typing of herpes simplex virus from human periodontium. *Oral Microbiology and Immunology.* 2001; 16: 63-64.
59. Yapar M, Saygun I, Ozdemir A, Kubra A, Sahin S. Prevalence of human herpesviruses in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.*2003; 74:1634-1640.
60. Hannokai D, Nowzari H, Contreras A, Morrison JL, Slots J. Herpesviruses and periodontopathic bacteria in Trisomy 21 periodontitis. *J Periodontol.*2000; 71:376-384.
61. Slots J, Kamma J, Sugar C. The herpesvirus-*Porphyromonas gingivalis*-periodontitis axis. *Journal of Periodontology.*2003; 38:318-323.



62. Botero J, Parra B, Jaramillo A, Contreras A. Subgingival Human Cytomegalovirus Correlates with increased clinical periodontal parameters and bacterial coinfection in Periodontitis. J Periodontol. 2007; 78: 2303-2310.
63. Imbronito A, Grande S, Freitas N, Okuda O, Lotufo R, Nunes F. Detection of Epstein Barr virus of human cytomegalovirus in blood and oral samples: comparison of three sampling methods. J Oral Sci. 2008; 50: 25-31.
64. Sugano N, Ikeda K, Oshikawa M, Idesawa M, Tanaka H, Sato S, Ito K. Relationship between *Porphyromonas gingivales*, Epstein Barr virus infection and reactivation in periodontitis. Journal of Oral Science. 2004; 46(4)203-206.
65. Slots J. Update on human cytomegalovirus in destructive periodontal disease. Oral Microbiol Immunol 2004; 19: 217-223.
66. Rones Y, Hochman N, Ehrlich J, Zaray-Rones Z. Sensitivity of oral tissues to herpes simplex virus- in vitro. J Periodontol. 1982; 54: 91-95.

67. Slots J, Contreras A. Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*. 2000; 15: 277-280.