

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana  
Facultad de Estomatología

## **Papel de los herpes virus en la enfermedad periodontal. Revisión de literatura**

### **Role of herpes virus in the periodontal disease. Consultation of literature**

**Clara Doncel Pérez<sup>I</sup>, Dr. Arturo Castillo Castillo<sup>II</sup>**

<sup>I</sup>Especialista Segundo Grado en Periodoncia. Auxiliar. Infanta núm. 51-53 apto 902 entre Humboldt y Espada. Centro Habana, La Habana. Teléfono 8792281. E-mail: [clara.doncel@infomed.sld.cu](mailto:clara.doncel@infomed.sld.cu)

<sup>II</sup>Especialista Primer Grado en Periodoncia. Asistente. Calle 21 núm.4 apto 3 entre N y O. Plaza de la Revolución, La Habana Teléfono 8318912. E-mail: [arturo.castillo@infomed.sld.cu](mailto:arturo.castillo@infomed.sld.cu)

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** La periodontitis es una enfermedad multifactorial, donde las bacterias no tienen un papel único en su origen y desarrollo. Con el avance de los estudios microbiológicos se ha demostrado la presencia de los herpes virus en las diferentes manifestaciones clínicas de la misma. **Objetivo:** mostrar diferentes elementos en los cuales se relaciona la infección por herpes virus con el inicio y desarrollo de las periodontopatías. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica mediante la consulta de bases de datos de los sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y Scielo, con la utilización de descriptores como herpes virus, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, periodontal disease, pathogenesis. **Conclusiones:** Se llegó a la conclusión que las células inflamatorias infectadas con virus herpéticos provocan la producción de citocinas que destruyen los tejidos periodontales y pueden disminuir la capacidad de defensa frente a la exposición bacteriana.

**Palabras clave:** Herpes virus, enfermedad periodontal, interacción bacterias-herpes virus.

## ABSTRACT

**Introduction:** Periodontitis is a multifactor disease where bacteria do not play a unique role in its origin and development. The progress of microbiological studies have proved the presence of Herpes virus in the different clinical manifestations of this disease. **Objective:** The aim of this research is to show different elements that place the infection by Herpes virus and the beginning and development of periodontitis very close related one to another. **Material and Methods:** Reference systems such as MEDLINE, PUBMED, and SCIELO were consulted. It was also made a revision of descriptions like herpes virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and periodontal disease. **Conclusion:** It was concluded that the inflammatory cells infected by herpetic virus promote the production of Cytokines that destroyed the periodontal tissues decreasing the capacity of defence against bacteria presence.

**Key words:** Herpes virus, periodontal disease, bacteria- herpes virus interaction.

---

## INTRODUCCIÓN

Durante décadas, se ha reconocido el hecho de que las principales agresiones que activan las respuestas celulares del hospedero, son las infecciones mixtas. La periodontitis es una enfermedad infecciosa en cuya etiología las bacterias tienen un papel esencial pero no único. La idea de que sólo un subconjunto de microflora bacteriana es causalmente significativo ha estado siempre influida por la tecnología utilizada al realizar el recuento microbiano.<sup>1</sup> Desde mediados de la década de 1990, los herpes virus han emergido como agentes patógenos en diversos tipos de enfermedades periodontales.<sup>2</sup>

Los virus son agentes intracelulares obligados, pues son metabólicamente y patogénicamente inertes fuera de la célula anfitriona; aunque poseen algunas propiedades de los sistemas vivos, como genoma específico y la capacidad de multiplicarse; son entidades infecciosas sin vida.<sup>3</sup>

El objetivo de esta revisión es mostrar diferentes elementos, en los cuales se relaciona la infección por herpes virus con el inicio y desarrollo de las periodontopatías.

## DESARROLLO

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica mediante la consulta de bases de datos de los sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y Scielo, con la utilización de descriptores como herpes virus, periodontal disease, pathogenesis. Se consultaron las fuentes bibliográficas haciendo énfasis en las publicadas en los últimos 10 años. Se revisaron revistas que han publicado artículos sobre el tema en idioma inglés, español y portugués. El ámbito geográfico fue diverso, se utilizaron artículos provenientes de Europa, América del Norte y del Sur, India. El intercambio con especialistas enriqueció la visión de esta temática.

---

Análisis: La característica de permanecer persistentemente en el organismo y ser reactivados es una de las propiedades que comparten los virus pertenecientes a la familia de *herpes viridae*. Los virus de herpes se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y la mayoría de las especies animales son hospederos naturales de más de uno. Se han aislado y caracterizado más de 100, varios de los cuales afectan al humano: herpes simple tipo 1 y tipo 2 (VHS-1, VHS-2), varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), Epstein Barr, (VEB), virus herpes humano 6 (VHH6), virus herpes humano 7 (VHH7), virus herpes humano 8 (VHH8) y otros.<sup>4,5</sup>

Las células inflamatorias infectadas producen citocinas que destruyen los tejidos y pueden disminuir la capacidad de defensa frente a la exposición bacteriana. Las zonas periodontales con herpes virus también pueden albergar elevadas concentraciones de bacterias periodontales, entre las que se encuentran *Porphyromonas gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, entre otras. Ante la estrecha relación estadística entre el herpes virus y la periodontitis, es razonable conjeturar que determinados casos de la enfermedad tienen componente viral.<sup>6</sup>

Es difícil de establecer el papel de los virus en la enfermedad periodontal, una dificultad se relaciona directamente a la toma de la muestra, ya que en zonas enfermas, con bolsas profundas y sangramiento al sondeo, las muestras pueden contener mayor cantidad de células sanguíneas y de la microflora subgingival; otra explicación es que la enfermedad periodontal causada por infección bacteriana pueda disparar la reactivación del virus.<sup>7</sup>

Con la activación vírica aumenta la respuesta de los mediadores inflamatorios en los macrófagos y en las células del tejido conectivo dentro de la lesión periodontal. Tras alcanzar una carga viral crítica los macrófagos y linfocitos activados pueden desencadenar una «tormenta» de citocinas/quimiocinas de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, prostaglandinas interferones y otros mediadores plurifuncionales, La IL-1  $\alpha$  y el TNF- $\alpha$  pueden estimular las metaloproteinasas de la matriz, disminuir la síntesis de los inhibidores de las metaloproteinasas y mediar la destrucción ósea periodontal.<sup>8,9</sup>

Respuesta inmune ante los VHS 1 y 2: El interferón es importante en la limitación de la infección inicial, las células naturales asesinas (NK) también están implicadas en esta fase. Las células T citotóxicas y los macrófagos forman la rama celular de la respuesta y eliminan células infectadas, la rama humoral (generalmente anticuerpos contra las glicoproteínas de superficie) lleva a la neutralización. El virus puede 'escapar' al sistema inmune al cubrirse con IgG, mediante receptores de Fc y receptores de complemento. También puede diseminarse de una célula a otra sin entrar al espacio extracelular donde contactaría anticuerpos humorales. Las respuestas mediada por células e inflamatoria conllevan a algunos de los síntomas de la enfermedad.<sup>9</sup>

Según Hill,<sup>4</sup> para que exista una relación causal entre un posible factor de riesgo y la patología es necesario que se cumplan los siguientes postulados:

1- Fuerza de asociación: Existe una asociación significativa entre VHS, CMVH, VEB-1, VEB-2 y VHH-7 y la periodontitis, al comparar la presencia de estos virus en zonas sanas y afectadas periodontalmente del mismo individuo. En un estudio realizado sobre 16 pacientes con periodontitis agresiva se observó una relación significativa con los virus CMVH y EBV, tanto de forma individual como asociados.<sup>10</sup> De hecho, la coinfección CMVH-EBV se asoció siempre a aquellas localizaciones que sangraban al sondaje y mostraban un ritmo de progresión más rápido que aquellas en las que únicamente se aisló uno de los dos virus.<sup>7</sup> En los estudios de Imbronito AV<sup>11</sup> y de Foglio-Bonda,<sup>12</sup> llevado a cabo en pacientes italianos, se observa que la

presencia de los virus se asocia a la *P. gingivalis* y *D. pneumosites*, cuya coinfección también se relacionó con aquellas localizaciones sangrantes, parece que la activación de CMVH junto con la presencia de *A. actinomycetemcomitans* constituye un rasgo patogénico importante en las lesiones periodontales agresivas.

Haciendo referencia a los procesos agudos de la enfermedad periodontal, se ha encontrado relación entre la gingivitis ulceronecrotizante (GUNA) y la presencia de CMVH; al estudiar una población pediátrica entre 3 y 14 años en Nigeria, se encontró una gran correlación en el caso de los niños malnutridos. Estos resultados contrastaban con los obtenidos en niños que no presentaban GUNA sufriesen o no malnutrición.<sup>13</sup>

Los pacientes con VIH suelen sufrir procesos periodontales más agresivos, debido a la mayor presencia de herpes virus dado por la inmunosupresión que conlleva la enfermedad. Según Bilichodmath y colaboradores el CMVH se encontró en 81% de los pacientes HIV que sufrían periodontitis; otros virus aislados en este tipo de pacientes son el EBV-2 y el HVH-8 o virus del sarcoma de Kaposi. El EBV-2 se halló en 57% de las biopsias de las lesiones periodontales de pacientes, mientras que el HVH-8 se encontró en 24% de los pacientes con VIH y periodontitis.<sup>14</sup>

2- Consistencia de la asociación: Se refiere a la observación repetida de una asociación en poblaciones diferentes y con circunstancias medioambientales distintas. Numerosos estudios describen una alta prevalencia de herpes virus en lesiones periodontales, en ellos se analiza la presencia de CMVH, EPV y VHS en pacientes con enfermedades periodontales que habitan en diferentes países.<sup>10,12,13,14,15,16</sup>

3- Especificidad: Este criterio refiere que una causa conduce a un efecto; sin embargo, empíricamente se demuestra que causas únicas conducen a efectos múltiples y, por tanto, es un criterio actualmente en controversia y no aplicable en el caso de los virus y la enfermedad periodontal destructiva ya que los virus actúan a muchos niveles} y causan diferentes patologías.<sup>5,7</sup>

4- Temporalidad: Se refiere a que necesariamente la causa debe preceder al efecto. Desde el nacimiento, el individuo es portador de virus, los cuales se mantendrán en estado de latencia hasta que algún estímulo provoque la activación de los mismos en dependencia del estado inmunológico del hospedero. Queda por determinar todavía si la reactivación del virus es la causa de la enfermedad periodontal o viceversa.<sup>8</sup>

5- Gradiente biológico: Se ha demostrado una asociación positiva entre la cantidad de CMVH y EPV y la gravedad de la enfermedad. Los dos virus se hallaron en mayor proporción en pacientes con periodontitis agresivas, que en pacientes con periodontitis crónicas.<sup>10,17</sup>

6- Plausibilidad biológica: La enfermedad tiene que estar producida por el factor de estudio siguiendo las bases fisiopatológicas conocidas. Los virus afectan al sistema inmunológico del huésped al invadir las células que participan en el proceso inflamatorio. Su acción sobre dichas células desencadena una serie de reacciones capaces de conducir a la destrucción periodontal.<sup>6,7,8</sup>

7- Coherencia: Los postulados nunca pueden contradecir los conocimientos universales que se tengan de la enfermedad. La frecuencia con la que se encuentran virus en lesiones periodontales, junto con el conocimiento de su naturaleza infecciosa sobre las células encargadas del proceso inflamatorio y el

regenerativo, hacen posible la creencia de la existencia de una periodontitis asociada a herpes virus.<sup>18,19</sup>

8- Evidencia experimental de disminución o desaparición del efecto cuando se suprime la causa: No siempre es factible tener esa evidencia, especialmente en enfermedades de etiología multifactorial. Se ha demostrado que la terapia antimicrobiana es capaz de reducir significativamente la presencia de herpes virus en el periodonto, debido a que la persistencia de estos depende de la presencia de las células inflamatorias gingivales. Se desconoce si la eliminación de herpes virus se traduce en una mayor capacidad de cicatrización que si solamente se eliminasen las bacterias. De todas formas, el hecho de que el tratamiento periodontal junto con medidas de higiene oral repetidas sean acciones capaces de reducir la cantidad de CMVH y EBV hasta niveles indetectables, ayuda a controlar la transmisión de estos virus entre individuos y posiblemente las enfermedades orales asociadas a su presencia.<sup>20</sup>

9- Analogía: Si los factores a estudiar son la causa del fenómeno visto, es lógico suponer que situaciones parecidas originarán efectos parecidos. Los herpes virus forman parte de la etiología de múltiples enfermedades, siguiendo un patrón etiopatológico similar al expuesto en esta revisión para el caso de la periodontitis.<sup>15</sup>

El aumento de producción de citoquinas actúa de forma sinérgica con el aumento provocado por el lipopolisacárido de las bacterias gram-negativas. Por su parte, el EBV se considera un potente activador de la proliferación policlonal de los linfocitos B, induciendo la proliferación y diferenciación de células secretoras de inmunoglobulinas.<sup>21</sup>

Tanto el aumento de la concentración gingival de determinadas citoquinas como la proliferación policlonal de los linfocitos B, son características asociadas con una progresión más rápida de la enfermedad periodontal.

Con respecto al HCMV, este ha demostrado alterar la respuesta inmune celular, favoreciendo un aumento de los linfocitos T CD8 +, lo cual también se ha evidenciado en formas agresivas de periodontitis.<sup>16,22,23,24,25</sup>

## CONCLUSIONES

La lesión combinada de bacterias y herpes virus puede causar daño directo a los tejidos periodontales o alterar las resistencias del hospedero, lo que favorece el sobrecrecimiento de bacterias patógenas a nivel subgingival. Las células inflamatorias infectadas con virus herpéticos provocan la producción de citocinas que destruyen los tejidos y pueden disminuir la capacidad de defensa frente a la exposición bacteriana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira DC, Paiva SS, Carmo FL, Rôças IN, Rosado AS, Santos KR, Siqueira JF Identification of herpesviruses types 1 to 8 and human papillomavirus in acute apical abscesses. J Endod. 2011 Jan; 37(1): 10-6.

2. Contreras A, Slots J. «Herpesviruses in human periodontal disease». *J Periodontol Res.* 2000; (35):3-16.
3. Slots J. Human viruses in periodontitis. *J. Periodontol* 2000. 2010 Jun; (53): 89-110.
4. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. In Press, Uncorrected Proof. Available online 4 May 2009.
5. Echeverría A, Vignoletti F, Fabrizi S, Matesanz P. Papel etiológico de los virus en la enfermedad periodontal *Av Periodon Implantol.* 2007; 19, (2): 91-99.
6. Chalabi M, Rezaie F, Moghim S, Mogharehabed A, Rezaei M, Mehraban B. Periodontopathic bacteria and herpesviruses in chronic periodontitis. *Mol Oral Microbiol.* 2010 Jun; 25(3):236-40.
7. Grenier G, Gagnon G, Grenier D. Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: prevalence and effect of treatment. *Oral Microbiol Immunol.* 2009 Dec; 24(6):506-9.
8. Gemmel E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol* 2000. 2007; (43):14-40.
9. Castillo Jorge, SM. *Virología Microbiología e Inmunología on line.* The Board of Trustees of the University of South Carolina. May, 2009.
10. Watanabe SA, Correia-Silva JF, Horta MCR, Costa JE, Gomez RS . EBV-1 and HCMV in aggressive periodontitis in Brazilian patients *Braz Oral Res.* 2007; 21(4): 336-41.
11. Imbronito AV, Okuda OS, Maria de Freitas N, Moreira Lotufo RF, Nunes FD. Detection of herpesviruses and periodontal pathogens in subgingival plaque of patients with chronic periodontitis, generalized aggressive periodontitis, or gingivitis. *J Periodontol.* 2008 Dec; 79(12):2313-21.
12. Foglio-Bonda PL, Gabriele M, Graziani F, De Andrea M, Mondini M, Gariglio M. High prevalence of human cytomegalovirus in a population of periodontally healthy subjects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Mar 1; 15 (2):292-6.
13. Feller L, Meyerov R, Lemmer J. The association between human herpes viruses and periodontal disease, part 2. *SADJ.* 2007 May; 62(4): 170, 172, 174.
14. Bilichodmath S, Mangalekar SB, Sharma DC, Prabhakar AK, Reddy SB, Kalburgi NB, Patil SR, Bhat K. Herpesviruses in chronic and aggressive periodontitis patients in an Indian population. *J Oral Sci.* 2009 Mar; 51(1): 79-86.
15. Lin YL, Li M. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus inhibit oral bacteria-induced macrophage activation and phagocytosis. *Oral Microbiol Immunol.* 2009 Jun; 24(3):243-8.
16. Dawson DR, Wang C, Danaher RJ, Lin Y, Kryscio RJ, Jacob RJ, Miller CS. Real-time polymerase chain reaction to determine the prevalence and copy number of

epstein-barr virus and cytomegalovirus DNA in subgingival plaque at individual healthy and periodontal disease sites. *J Periodontol.* 2009 Jul; 80(7):1133-40.

17. Chalabi M, Moghim S, Mogharehabet A, Najafi F, Rezaie F. EBV and CMV in chronic periodontitis: a prevalence study. *Arch Virol.* 2008; 153(10):1917-9.

18. Slots J. Herpesviral-bacterial interactions in periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2010 Feb; 52(1):117-40.

19. Saygun I, Kubar A, Sahin S, Sener K, Slots J. Quantitative analysis of association between herpesviruses and bacterial pathogens in periodontitis. *J Periodontal Res.* 2008 Jun; 43(3):352-9.

20. Slots J. Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; (20):278-283.

21. Ding F, Feng XH, Meng HX, Zhao YB, Zhang L, Lu RF, Chen ZB. Relationship between herpesviruses and periodontal pathogenic bacteria in subgingival plaque. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2008 Jun 18; 40(3):318-22.

22. Botero JE, Contreras A, Parra B. Effects of cytomegalovirus infection on the mRNA expression of collagens and matrix metalloproteinases in gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2008 Dec; 43(6):649-57.

23. Botero JE, Parra B, Jaramillo A, Contreras A. Subgingival human cytomegalovirus correlates with increased clinical periodontal parameters and bacterial coinfection in periodontitis. *J Periodontol.* 2007 Dec; 78(12):2303-10.

24. Hernádi K, Szalmás A, Mogyorósi R, Czompa L, Veress G, Csoma E, Márton I, Kónya J. Prevalence and activity of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis lesions. *J Endod.* 2010 Sep; 36(9):1485-9.

25. Casarin RC, Duarte PM, Santos VR, Lima JA, Gagnon G, Casati MZ, Gonçalves RB. Influence of glycemic control on Epstein-Bar and Cytomegalovirus infection in periodontal pocket of type 2 diabetic subjects. *Arch Oral Biol.* 2010 Nov; 55(11):902-6.

Recibido: 2 de julio de 2011.

Aprobado: 15 de octubre de 2011.